



Revalidatie bij de ziekte van Parkinson: strategieën voor cueing

Samenvatting

De ziekte van Parkinson is een ernstige progressieve neurologische stoornis. Veel patiënten met deze ziekte ervaren problemen met mobiliteit. Vooral lopen en activiteiten die gerelateerd zijn aan lopen leiden tot een afname in Activiteiten van het Dagelijks Leven (ADL). Het belangrijkste doel in dit proefschrift was om vast te stellen of het aanbieden van externe ritmes (cueing) tijdens het lopen onder begeleiding van een fysiotherapeut een veilige methode is om de loopvaardigheden bij Parkinsonpatiënten in hun thuissituatie te verbeteren. In dit proefschrift werd onderzocht wat de effecten zijn van optimale cueingtherapie, inclusief strategieën waarbij patiënten zelf cueing leren gebruiken, op het gebied van (1) functionele prestaties en gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven, (2) de hoeveelheid fysieke activiteit, en (3) het risico op vallen. Daarnaast werd gekeken in hoeverre door cueingtherapie geïntroduceerde verbeteringen in loopvaardigheid ook aanleiding gaven tot een betere ervaren kwaliteit van het leven.

In **Hoofdstuk 1** werden de doelen en de structuur van dit proefschrift uiteengezet. Achtergrondinformatie werd gegeven vanuit historisch, epidemiologisch en medisch perspectief. Vervolgens werd de 'state of the art' van revalidatiegeneeskunde bij Parkinsonpatiënten beschreven en bediscussieerd. In het bijzonder werd daarbij het gebruik van externe ritmes, om het lopen en daaraan gerelateerde activiteiten te verbeteren, belicht. In de inleiding werd het Rescue-project gepresenteerd. Rescue is een acroniem voor 'Rehabilitation in Parkinson's Disease: Strategies for Cueing' (revalidatie bij de ziekte van Parkinson: strategieën voor cueing). Dit project betrof een internationale samenwerking en werd gefinancierd door de Europese Commissie. De initiatie van het Europese project werd enerzijds gelegitimeerd door een gebrek aan kennis over de eventuele meerwaarde van ritmische cueing tijdens het lopen bij patiënten met de ziekte Parkinson, en anderzijds door de vraag van de Europese Commissie om nieuwe technologieën te ontwikkelen die in staat zouden zijn om, onder andere, Parkinsonpatiënten langer in hun eigen woonomgeving te laten functioneren.

Binnen het Rescue-project werd een multicenter gerandomiseerd klinisch onderzoek (RCT) uitgevoerd, verdeeld over drie Europese landen. De Rescue-trial had tot doel om de effecten van cueing bij Parkinson patiënten in de thuissituatie te onderzoeken. De voorbereidingen voor de uitvoering van deze multicenter trial zijn beschreven in de inleiding. Deze voorbereidingen bestonden, onder andere, uit (1) de ontwikkeling van een draagbaar cueingapparaat waarmee verschillende soorten ritmes kunnen worden gegenereerd; (2) de ontwikkeling van behandelrichtlijnen voor het gebruik van het prototype cueingapparaat en toepassen van cueingstrategieën in de thuissituatie, en (3) de samenstelling van een alomvattende testbatterij om de effecten van cueing te kunnen meten op het niveau van functies, activiteiten en participatie.

In **Hoofdstuk 2** is een systematische review gepresenteerd, bedoeld om alle literatuur over het effect van cueing op het lopen van Parkinsonpatiënten te evalueren voor wat betreft methodologische kwaliteit en effectiviteit. Twee fysiotherapeuten zochten systematisch via verschillende elektronische databestanden naar alle effectstudies die gepubliceerd waren tussen 1966 en januari 2005. In deze artikelen moest een studie beschreven zijn over het effect van cueing (auditief, visueel of tactiel) op gangparameters van patiënten met idiopatische Parkinson. Uiteindelijk werden 24

van de 159 gescreende studies voor methodologische beoordeling geïncludeerd. Twee onafhankelijk beoordelaars evalueerden de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Twee van de 24 studies waren RCT's. Beide studies hadden een hoge methodologische kwaliteit. Eén van deze RCT's was specifiek gericht op effecten van auditieve ritmes op het lopen van Parkinsonpatiënten. In deze studie werd een positief effect op loopsnelheid gevonden. In de andere RCT werd onderzoek gedaan naar oefentherapie in groepsverband; cueingtraining was in deze studie slechts een onderdeel van de oefentherapie. Alle andere studies waren pre-experimentele studies. Een 'best evidence synthese' werd toegepast op alle geïncludeerde studies en liet sterke bewijskracht zien voor het verhogen van loopsnelheid met behulp van auditieve cues. Er werd onvoldoende bewijs gevonden voor het effect van visuele en tactiele cues. Het is onduidelijk of de positieve effecten die gevonden zijn in het laboratorium ook gegeneraliseerd kunnen worden naar verbeteringen van ADL's, gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven en een vermindering van valincidenten. Daarnaast is het ook nog onduidelijk of cueingtraining beklijft na het stoppen van de therapie.

In **Hoofdstuk 3** werd de betrouwbaarheid, responsiviteit en gebruiksvriendelijkheid van een deel van de RESCUE-testbatterij onderzocht. Dit onderzoek vond plaats bij 26 Parkinsonpatiënten in de thuissituatie. De testbatterij bestond uit de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), een geklokte 6-meter looptest, de Timed Get Up and Go test (TGUG), de Berg Balance Scale en de Functional reach test. Om de interbeoordelaarbetrouwbaarheid te bepalen werden alle tests, in gerandomiseerde volgorde, afgenomen door drie onafhankelijke beoordelaars bij 26 Parkinsonpatiënten. Om de intrabeoordelaarbetrouwbaarheid vast te stellen nam één van de beoordelaars de testbatterij twee keer af, met een periode van 7 dagen tussen beide meetmomenten. Er werden matige tot uitstekende intraclass correlatiecoëfficiënten (ICC's) gevonden. De responsiviteit werd bepaald door de 95% grenzen van de meetfout (Smallest Detectable Difference en Reliable Change Index; RCI) van ieder meetinstrument te berekenen. Alle meetinstrumenten hadden een RCI onder de 11%. Het is moeilijk om deze waarde met de literatuur te vergelijken omdat er geen consensus is over hoe responsiviteit gekwalificeerd zou moeten worden. Wel kunnen de resultaten van deze studie gebruikt worden als een richtlijn om vast te stellen hoe groot het effect minimaal moet zijn om voorbij de 95% betrouwbaarheidsgrenzen van de meetfout te kunnen komen. De gebruiksvriendelijkheid werd bepaald door het meten van de tijd die nodig was om de hele testbatterij af te nemen, inclusief de tijd die nodig was om de thuisomgeving van de patiënt aan te passen aan de tests, zoals het verschuiven van meubelstukken. De hele testbatterij kon worden afgenomen binnen 30 minuten, wat als voldoende beschouwd werd voor de praktijk.

In **Hoofdstuk 4** werd het effect van ritmische visuele cues op de staplengte en de schredeffrequentie tijdens het lopen onderzocht. In dit pre-experiment werden aan patiënten en gezonde proefpersonen verschillende visuele condities aangeboden tijdens het lopen op een lopende band. Deze metingen werden gedaan bij Parkinsonpatiënten ($n=21$) en gezonde proefpersonen van dezelfde leeftijd ($n=7$). Alle proefpersonen voerden vijf condities uit op een lopende band:

- (1) Lopen zonder een visuele cue of optische flow, om de uitgangswaarde van de schredeffrequentie te bepalen.

- (2) Lopen met een virtuele gang geprojecteerd op een scherm op 75 cm afstand voor de lopende band. Tijdens het lopen op de band had de virtuele gang dezelfde 'optische flow' als de lopende band, waardoor de proefpersonen het idee hadden dat zij door een gang liepen.
- (3) Lopen op de band met visuele ritmische spatiële cues (VRS) met behulp van dwarse strepen op de vloer van de virtuele gang.
- (4) Lopen op de band met visuele ritmische temporele cues (VRT), met behulp van een ritmisch knipperend lampje dat aan een bril was vastgemaakt.
- (5) Lopen op de band met de combinatie VRT en optische flow.

Na de baselinemeting werden de condities 2 tot en met 5 in een gerandomiseerde volgorde aangeboden. De snelheid van de lopende band werd bij iedere conditie systematisch verhoogd. Na het behalen van de maximale loopsnelheid werd de band weer met dezelfde stappen verlaagd. Proefpersonen werden tijdens de vierde en vijfde conditie gevraagd om hun schrede af te stemmen op het ritme van de VRT, waarbij de frequentie 10% onder de uitgangswaarde werd ingesteld. De schrededefrequentie en staplengte werden gemeten met behulp van een activiteitenmonitor (AM). Parkinsonpatiënten liepen gemiddeld met een hogere schrededefrequentie en een kortere staplengte dan de gezonde proefpersonen uit de controlegroep. Daarnaast bleek de schrededefrequentie tijdens het opvoeren van de loopsnelheid op de lopende band systematisch hoger te zijn dan bij overeenkomstige snelheid tijdens het verlagen van de snelheid van de lopende band. Zowel VRS als VRT resulteerde in lagere schrededefrequenties (en dus grotere schredelengtes) vergeleken met de condities zonder cues.

Dit onderzoek liet zien dat schrededefrequentie en staplengte bij een gegeven loopsnelheid kunnen worden genormaliseerd door patiënten met de ziekte van Parkinson visuele ritmes aan te bieden tijdens het lopen op een lopende band. Dit laatste suggereert dat het gebruik van visuele cues therapeutisch kunnen worden aangewend om het gangbeeld bij Parkinsonpatiënten gunstig te beïnvloeden.

In **Hoofdstuk 5** en **6** worden de resultaten van de Rescue-trial gepresenteerd. In de Rescue-trial werden de effecten van cueing training in de thuissituatie van Parkinsonpatiënten onderzocht tijdens lopen en aan lopen gerelateerde activiteiten. Dit onderzoek werd uitgevoerd in drie landen (Newcastle, Verenigd Koninkrijk, Leuven, België en Amsterdam, Nederland). Honderddrieënvijftig Parkinsonpatiënten met milde tot matige symptomen van de ziekte van Parkinson werden geïncludeerd in een enkelblind gerandomiseerd cross-over onderzoek. Proefpersonen die in de vroege interventiegroep ingeloot waren ($n=76$), kregen gedurende de eerste 3 weken een cueingprogramma van 9 behandelingen van 30 minuten aan huis aangeboden. Tijdens deze behandelingen werd cueing aangeboden met behulp van een prototype cueingapparaat. Vervolgens werden de patiënten in de vroege interventiegroep nog eens 3 weken zonder training vervolgd. Patiënten die in de late interventiegroep ingeloot waren ($n=77$) werden eerst 3 weken op de wachtlijst geplaatst en kregen pas na deze weken een cueingprogramma. Zes weken na de randomisatie werden beide groepen nog eens gedurende een follow-upperiode van 6 weken zonder training gevolgd om vast te stellen in hoeverre de behandel-effecten ook blijvend van aard waren. De primaire uitkomstmaat was de Posture and Gait score (PG score). Deze werd bepaald op de baseline, na 3, 6, en na 12 weken. Tot de secundaire uitkomstmaten

behoorden metingen die gericht waren op het lopen, freezing en balans, functionele activiteiten, kwaliteit van leven en de belasting van de partner, waarbij alle niveaus van de 'International Classification of Functioning, Disability and Health' (ICF) aan bod kwamen. Aanvullend droegen alle proefpersonen een AM op de dagen dat ze getest werden om lichaamsbewegingen en houdingen te registreren. Binnen ieder land werden zowel alle klinische metingen, als de AM-metingen afgenomen door getrainde onderzoekers, die er niet van op de hoogte waren of de geïncludeerde patiënt in de vroege of de late interventiegroep was ingeloot.

In **Hoofdstuk 5** werden de resultaten van de klinische metingen weergegeven. Deze lieten kleine, maar significante verbeteringen zien na interventie op de PG scores, mate van freezing, loopsnelheid, stapgrootte, geklokte balanstests en een groter vertrouwen bij het uitvoeren van functionele activiteiten (Falls Efficacy Scale). Er werden geen effecten gevonden in ADLs en kwaliteit van leven, die het gevolg van de klinische verbeteringen hadden kunnen zijn.

In **Hoofdstuk 6** werden de resultaten van de AM weergegeven. Resultaten lieten conform de klinische metingen, een toename zien van zogenaamde dynamische activiteit. Lopen en looperperioden met een duur van meer dan 5 en 10 seconden bleken statistisch significant toe te nemen, terwijl een afname te zien was van alle statische activiteiten zoals zitten en liggen. De resultaten met AM bevestigen dat het geven van 9 behandelingen cueingtherapie loopvaardigheid en aan lopen gerelateerde activiteiten in de thuissituatie een gunstige invloed heeft op patiënten met de ziekte van Parkinson. Echter, de RESCUE-trial laat ook zien dat de effecten over 6 weken weer verdwijnen na het stoppen van de cueingtherapie. De tijdelijke aard van het effect van cueingtherapie op het lopen benadrukt de noodzaak van permanent gebruik van cueingapparaten en het voortzetten van de behandelingen.

In **Hoofdstuk 7** werd een predictiemodel voor het risico op vallen ontwikkeld. Data aangaande lopen, aan lopen gerelateerde activiteiten, balans en non-motor symptomen werden bij 153 Parkinsonpatiënten in hun eigen thuissituatie verkregen. Zesenzestig patiënten werden op basis van item 13 van de UPDRS als 'vallers' geïdentificeerd. Met behulp van bestaande literatuur en meningen van experts werden 50 verschillende determinanten geselecteerd die een mogelijke voorspelling zouden kunnen geven voor de kans op vallen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Op basis van een bivariate regressieanalyse bleek dat achttien van deze 50 determinanten een significante associatie hadden met vallen. Modelleren met behulp van een multivariate logistische regressietechniek liet zien dat patiënten een significant hoger risico liepen om te vallen wanneer zij slecht scoorden op: (1) Freezing bij het lopen, (2) TGUG score, (3) ziekte duur en (4) problemen met lopen als gemeten met item 15 van de UPDRS. Op basis van deze vijf determinanten in het multivariate regressiemodel konden 'vallers' in 74% correct worden geïdentificeerd. Deze positief en negatief voorspelde waarde in het predictiemodel is vergelijkbaar met de bestaande literatuur. Het model kan gebruikt worden om patiënten die een verhoogd risico hebben op vallen te identificeren, vooral wanneer de valgeschiedenis van de patiënt nog onbekend is. Het klinische model zou ook richtinggevend kunnen zijn voor verder onderzoek naar de oorzaak van vallen, met als uiteindelijk doel nieuwe meetinstrumenten te ontwikkelen die de achterliggende mechanismen van vallen valide kunnen meten.

In **Hoofdstuk 8** werd de impact van de specifieke en non-specifieke effecten van cueing bediscussieerd, gezien vanuit de doelen die gesteld werden in het Rescue-project. Methodologische vraagstukken, de inhoud van de cueingtraining en de internationale samenwerking in het Rescue-project werden in dit hoofdstuk kritisch beschouwd. Daarnaast werden er aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gedaan. Op basis van deze thesis werd geconcludeerd dat cueingtraining een belangrijke 'evidence based' behandelmethode is, die deel uit moet maken van de multidisciplinaire behandeling van patiënten met milde tot matige symptomen van de ziekte van Parkinson. Bovendien laat de RESCUE-trial zien dat cueingtraining een veilige therapie is die het risico tot meer valincidenten niet onnodig vergroot. Tenslotte lijken de effecten onafhankelijk te zijn van het type cue dat aangeboden wordt, zoals visueel, auditief of somatosensorisch. Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek richten zich voornamelijk op het ontwikkelen van meetinstrumenten die meer in lijn zijn met de doelen van therapie. Huidige meetinstrumenten zijn veelal multicomponentindexen die niet specifiek een vaardigheid, zoals lopen, meten. Toekomstige meetinstrumenten zouden dan ook bij voorkeur unidimensioneel geconstrueerd moeten zijn en specifiek een vaardigheid binnen het domein 'activiteiten' van het ICF in kaart moeten kunnen brengen.

Naast een testbatterij, bestaand uit een alomvattende basisset van meetinstrumenten, zou er ook aandacht moeten zijn voor het ontwikkelen van een kleine, draadloze AM. Deze AM moet voldoende opslagcapaciteit hebben en genoeg accucapaciteit om bewegingen op een aantal opeenvolgende dagen te registreren. Met een dergelijke AM zou het ook mogelijk moeten zijn om een manier te ontwikkelen waarmee freezing en vallen op een valide wijze gemeten kunnen worden. Op basis van identificatie van nieuwe algoritmes voor freezingverschijnselen tijdens het lopen kunnen betere interventietechnieken ontwikkeld worden.

Qua onderzoeksdesign zou voor toekomstig revalidatieonderzoek bij patiënten met de ziekte van Parkinson meer gebruik moeten worden gemaakt van gecontroleerde effectonderzoeken met herhaalde metingen in de tijd, om effecten van fluctuaties in medicatiegebruik beter te kunnen controleren.

Verder werd in dit hoofdstuk aanbevolen om het achterliggende neurofysiologische werkingsmechanisme van cueing te onderzoeken. Kennis over het werkingsmechanisme geeft nieuw inzicht in de mogelijke neuroprotectieve rol van ritmische cueing en geeft inzicht in de optimale dosis-respons-relatie van cueing bij de ziekte van Parkinson.

In toekomstig onderzoek zullen ook patiënten uit vroege en late stadia van idiopathische Parkinson moeten worden geïnccludeerd, evenals patiënten met cognitieve functiestoornissen. Daarnaast zouden effecten van cueing ook onderzocht moeten worden bij patiënten met parkinsonisme, zoals multiple systeem atrofie of progressieve supranucleaire paralyse. Tot besluit zou er in de toekomst een goedkoop cueingapparaat ontwikkeld moeten worden, dat zowel auditieve als tactiele ritmes kan genereren, om op deze manier patiënten de mogelijkheid te geven om cues te gebruiken tijdens ADL's. Daarnaast zou er dan ook aandacht gegeven moeten worden aan de implementatie van richtlijnen voor professionals, om hun patiënten op een veilige wijze in hun eigen thuisomgeving met cues te trainen.