

2015•2016  
FACULTEIT GENEESKUNDE EN LEVENSWETENSCHAPPEN  
*master in de biomedische wetenschappen*

## Masterproef

Multiple Sclerosis: associated cardiometabolic risks and impact of exercise therapy

Promotor :  
dr. Inez WENS

Jasper Jacobs

*Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de biomedische wetenschappen*

De transnationale Universiteit Limburg is een uniek samenwerkingsverband van twee universiteiten in twee landen: de Universiteit Hasselt en Maastricht University.



Universiteit Hasselt | Campus Hasselt | Martelarenlaan 42 | BE-3500 Hasselt  
Universiteit Hasselt | Campus Diepenbeek | Agoralaan Gebouw D | BE-3590 Diepenbeek



**Maastricht University**

2015•2016  
FACULTEIT GENEESKUNDE EN  
LEVENSWETENSCHAPPEN  
*master in de biomedische wetenschappen*

## Masterproef

Multiple Sclerosis: associated cardiometabolic risks and  
impact of exercise therapy

Promotor :  
dr. Inez WENS

Jasper Jacobs

*Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de biomedische  
wetenschappen*



## Foreword

The author would like to thank Dr. Ing. Inez Wens for her contribution to this work and for providing valuable feedback and comments. Furthermore, I would like to thank her for the opportunity she gave me for participating in this study. Also, the author would like to thank PhD students Charly Keytsman and Kenneth Verboven for their contribution and for providing feedback.



## Table of contents

Foreword .....	
Summary of figures .....	
Summary of tables .....	
List of abbreviations .....	
Samenvatting .....	
Abstract .....	
<b>1. Introduction .....</b>	<b>1</b>
1.1 Multiple sclerosis .....	1
1.2 Cardiometabolic risk profile .....	3
1.3 Exercise therapy .....	5
1.4 Research questions .....	6
<b>2 Materials and methods .....</b>	<b>7</b>
2.1 Subjects .....	7
2.2 Study design .....	7
2.3 Physical activity level .....	8
2.4 Exercise intervention program .....	8
2.5 Primary outcome measures .....	9
2.5.1 <i>Cardiometabolic risk profile</i> .....	9
2.5.2 <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> .....	9
2.5.3 <i>Venous blood sample analyses</i> .....	10
2.5.4 <i>Blood pressure measurement</i> .....	10
2.5.5 <i>Two-dimensional transthoracic echocardiography</i> .....	10
2.6 Secondary outcome measures .....	10
2.6.1 <i>Isometric Knee Muscle Strength</i> .....	10
2.6.2 <i>Maximal endurance capacity test on a cycle ergometer</i> .....	11
2.6.3 <i>Body Composition</i> .....	11
2.7 Statistical analysis .....	11
<b>3 Results .....</b>	<b>13</b>
<b>4 Screening study .....</b>	<b>13</b>
4.1 Primary outcome measures .....	14
4.1.1 <i>Cardiometabolic risk profile</i> .....	14
4.1.2 <i>Oral glucose tolerance test</i> .....	14
4.1.3 <i>Venous blood sample analyses</i> .....	15
4.1.4 <i>Two-dimensional transthoracic echocardiography</i> .....	16
4.2 Secondary outcome measures .....	17
4.2.1 <i>Maximal endurance capacity test on a cycle ergometer</i> .....	17
4.2.2 <i>Body composition</i> .....	17
<b>5 Intervention study .....</b>	<b>18</b>
5.1.1 <i>Intervention adherence and intensity</i> .....	18
5.2 Primary outcome measures .....	19
5.2.1 <i>Cardiometabolic risk profile</i> .....	19
5.2.2 <i>Oral glucose tolerance test</i> .....	19
5.2.3 <i>Venous blood sample analyses</i> .....	21
5.2.4 <i>Two-dimensional transthoracic echocardiography</i> .....	21
5.3 Secondary outcome measures .....	22

5.3.1	<i>Maximal endurance capacity test on a cycle ergometer</i>	22
5.3.2	<i>Isometric knee muscle strength</i>	23
5.3.3	<i>Body composition</i>	24
<b>6</b>	<b>Discussion</b>	<b>25</b>
6.1	Screening study	25
6.1.1	<i>Primary outcome measures</i>	25
6.1.2	<i>Secondary outcome measures</i>	26
6.2	Intervention study	27
6.2.1	<i>Primary outcome measures</i>	27
6.2.2	<i>Secondary outcome measures</i>	28
<b>7</b>	<b>Limitations</b>	<b>31</b>
<b>8</b>	<b>Conclusion</b>	<b>31</b>
<b>9</b>	<b>References</b>	<b>33</b>
<b>10</b>	<b>Annex</b>	<b>37</b>
10.1	Annex A: informed consent (Dutch)	37
10.2	Annex B: Physical Activity Scale for Individuals with Physical Disabilities (Dutch)	50

## Summary of figures

<b>Figure 1.</b> The pathophysiology of multiple sclerosis, in which immune cells are attacking the healthy myelin sheaths of neurons .....	1
<b>Figure 2.</b> Progression of MS subtypes. Phenotypes use the past course of the disease in attempt to predict the future course. It is not only important for prognosis, but also for treatment decision .....	2
<b>Figure 3.</b> Main symptoms of multiple sclerosis. The main clinical measure in progression of the disability and severity of the symptoms is the Expanded Disability Status Scale .....	3
<b>Figure 4.</b> The risk factors that are contributing to development of the cardiometabolic risk profile .....	4
<b>Figure 5.</b> Flowchart of MS patients' and HC's inclusion .....	7
<b>Figure 6.</b> Plasma glucose (a) and serum insulin (b) concentration profiles of MS patients and HC after a two-hour OGTT (1 g glucose/kg body weight). Data are given as mean $\pm$ SE. $P < 0.05$ compared to corresponding HC values .....	14
<b>Figure 7.</b> Plasma glucose concentration profiles of MS patients allocated to EX (a) and SED (b), <i>pre and post</i> , after a two-hour OGTT (1 g glucose/kg body weight). Data are given as mean $\pm$ SE. $P < 0.05$ compared to corresponding HC values .....	18
<b>Figure 8.</b> Serum insulin concentration profiles of MS patients allocated to EX (a) and SED (b), <i>pre and post</i> , after a two-hour OGTT (1 g glucose/kg body weight). Data are given as mean $\pm$ SE. $P < 0.05$ compared to corresponding HC values .....	19



## Summary of tables

<b>Table 1.</b> Baseline subject and disease characteristics .....	12
<b>Table 2.</b> Cardiometabolic risk profiles in MS and HC on 10-30 years for BMI and lipid profile at baseline .....	13
<b>Table 3.</b> Glucose and insulin measurements of MS and HC at baseline .....	14
<b>Table 4.</b> Venous plasma sample analysis of MS and HC at baseline .....	14
<b>Table 5.</b> Left ventricular echocardiographic parameters of MS and HC at baseline .....	15
<b>Table 6.</b> Overview of parameters describing physical fitness at rest and after maximal endurance capacity testing for MS and HC at baseline .....	16
<b>Table 7.</b> Overview of parameters describing body composition for MS and HC at baseline .....	16
<b>Table 8.</b> Intervention subject and disease characteristics .....	17
<b>Table 9.</b> Cardiometabolic risk profiles in EX and SED on 10-30 years for BMI and lipid profile, before and after 12 weeks of intervention .....	18
<b>Table 10.</b> Glucose and insulin measurements of EX and SED, before and after 12 weeks of intervention .....	19
<b>Table 11.</b> Venous blood sample analysis of EX and SED, before and after 12 weeks of intervention .....	20
<b>Table 12.</b> Left ventricular echocardiographic parameters of EX and SED, before and after 12 weeks of intervention .....	21
<b>Table 13.</b> Overview of parameters describing physical fitness at rest and after maximal endurance capacity testing in EX and SED, before and after 12 weeks of intervention .....	22
<b>Table 14.</b> Overview of parameters describing the isometric knee muscle strength testing in EX and SED, before and after 12 weeks of intervention .....	23
<b>Table 15.</b> Overview of parameters describing body composition for EX and SED at baseline, before and after 12 weeks of intervention .....	23

## List of abbreviations

Body mass Index	BMI
C-reactive protein	CRP
Cardiometabolic Risk	CMR
Cardiovascular diseases	CVD
Central nervous system	CNS
Cross-sectional area	CSA
Dual Energy X-ray Absorptiometry	DEXA
Early diastolic velocity	E
Electrocardiogram	ECG
End diastolic volume	EDV
End systolic volume	ESV
Exercise intervention group	EX
Expanded Disability Status Scale	EDSS
Expiratory volume	$V_E$
Fat mass	FM
Fat mass percentage	FM%
Healthy Controls	HC
Heart rate	HR
High density lipoprotein	HDL
High intensity interval + resistance training	H <sub>IT</sub> R
High intensity training	HIT
Homeostatic model assessment of insulin resistance	HOMA-IR
Hypertension	HT
Impaired fasting glucose	IFG
Impaired Glucose Tolerance	IGT
Late diastolic velocity	A
Lean tissue mass	LTM
Left ventricle	LV
Left ventricular ejection fraction	LV EF
Left ventricle end diastolic dimension	LV EDD
Left ventricle end systolic dimension	LV ESD
Low density lipoprotein	LDL
Maximal cycling resistance	$W_{max}$
Metabolic equivalents	METs
Metabolic Syndrome	MetS
Multiple Sclerosis	MS
Non-exercise control group	SED
Oral Glucose Tolerance Test	OGTT
Physical activity scale for individuals with physical disabilities	PASIPD
Primary Progressive Multiple Sclerosis	PPMS
Rating of perceived exertion	RPE
Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	RRMS
Respiratory Exchange Ratio	RER
Rotations per minute	RPM
Secondary Progressive Multiple Sclerosis	SPMS
Systolic blood pressure	SBP
Total area under the curve	tAUC
Triglycerides	TG
Volume of oxygen uptake	$VO_2$
World Health Organisation	WHO



## Samenvatting

**Inleiding:** Multiple sclerose (MS) wordt gekenmerkt door een complex ziekteverloop met heterogene symptomen. Deze symptomen leiden vaak tot een meer sedentaire levensstijl. Dit zal op zijn beurt het risico op het ontwikkelen van verhoogde vetopstapeling, spierafname en inspanning intolerantie verhogen. Verder verhoogt deze manier van leven ook de prevalentie voor het ontwikkelen van een verstoorde glucose tolerantie in MS patiënten. Al deze factoren dragen verder ook bij aan de ontwikkeling van een cardiometabool risico (CMR) profiel. In andere populaties kunnen deze complicaties echter, deels, worden omgekeerd door te sporten.

**Doelstelling:** Met deze studie willen we de invloed van MS op het CMR profiel onderzoeken. Verder zijn we ook geïnteresseerd in de impact van hoog intensieve interval training op het CMR profiel in MS patiënten.

**Studie protocol:** MS patiënten (gemiddelde EDSS =  $2.92 \pm 0.19$ , gemiddelde leeftijd =  $51.17 \pm 1.47$ , n = 52) en gezonde controles (HC) (gemiddelde leeftijd =  $48.7 \pm 2.38$ , n = 26) werden bij de start van de studie onderzocht om individueel het CMR te bepalen. Zowel bij MS patiënten als HC werden glucose tolerantie, cholesterol en CRP waarden in het bloed, linker ventrikel (LV) functie, als spierkracht, inspanningsvermogen en lichaamssamenstelling onderzocht. Na de baseline studie, namen 29 MS patiënten deel aan de interventie studie. Ze werden gekozen op basis van hun CMR profiel. MS patiënten werden gerandomiseerd in een interventie groep (n = 16) of een controle groep (n = 13) en volgden respectievelijk 12 weken hoog intensiteit interval training of zetten hun normale levensstijl verder. Na de 12 weken werden dezelfde testen herhaald.

**Resultaten:** De baseline studie onthulde dat het CMR profiel in MS patiënten verhoogd was in vergelijking met HC. Verder zagen onderzoekers ook een verhoogde prevalentie van LV diastolische dysfunctie in MS patiënten. Uit resultaten bleek dat de glucose tolerantie verstoord was bij MS patiënten. Systolische bloeddruk was significant hoger bij MS patiënten in vergelijking met HC. Daarentegen was de totale vet-massa bij HC significant lager als bij MS patiënten. Na 12 weken trainen, zagen we geen verschil in CMR profiel, glucose en insuline bloedwaarden in de interventie groep, in vergelijking met baseline. Verder zagen onderzoekers ook geen verschil in LV functie in dezelfde groep. Spierkracht en inspanningsvermogen namen echter wel toe na 12 weken trainen in de interventie groep. In de controle groep werden over het algemeen geen verschillen opgemerkt.

**Discussie & conclusie:** MS heeft zowel een negatieve invloed op het CMR profiel, glucose tolerantie, LV functie, als op het inspanningsvermogen. Twaalf weken van hoog intensieve interval training was niet in staat om veranderingen teweeg te brengen op vlak van CMR profiel bij MS patiënten. Verder onderzoek is nodig om de invloed van andere types van inspanningsoefeningen op het CMR profiel te bepalen, in een poging om de cardiometabole tekorten te verbeteren.



## Abstract

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is characterized by complex heterogeneous symptoms, which often lead to a more sedentary lifestyle. This lifestyle increases the likelihood to develop elevated fat accumulation, muscle weakness, and exercise intolerance. Furthermore, this way of living increases the prevalence of impaired glucose tolerance in individuals with MS. All those factors contribute to the development of a cardiometabolic risk (CMR) profile. However, in other populations these health complications can, at least partly, be reversed by exercise therapy.

**Objective:** The aim of this study is to determine the impact of MS on the CMR profile. Furthermore, we were interested in the impact of high intensity interval training on the CMR profile, in persons with MS.

**Design:** Persons with MS (mean EDSS =  $2.92 \pm 0.19$ , mean age =  $51.17 \pm 1.47$ , n = 52) and healthy controls (HC) (mean age =  $48.7 \pm 2.38$ , n = 26) were baseline screened to determine their CMR profile. Glucose tolerance, venous blood sample analyses for cholesterol and lipids levels, left ventricular (LV) function, as well as muscle strength, exercise tolerance and body composition, were determined in both groups at baseline. Primary outcome measures were performed to assess the CMR profile. Afterwards, 29 MS patients were enrolled in the intervention study, based on their risk profile. MS patients were randomized to an exercise group (n = 16) and a non-exercise control group (n = 13). They followed either a 12-week high intensity interval (HIT) program or continued their usual care. Same test, as baseline, were performed after 12 weeks of intervention.

**Results:** Baseline screening revealed that the CMR profile was increased in MS patients compared to HC. Furthermore, we observed an increased prevalence of LV dysfunction in MS patients. Also impaired glucose tolerance was detected in MS patients. Systolic blood pressure (sBP) was significantly elevated in MS patients, compared to HC. However, total fat mass was significantly lower in HC, compared to MS patients

No effects on CMR profile or blood glucose and serum insulin were detected and also LV function did not change after 12 weeks of training in the exercise group, compared to baseline. However, 12 weeks of HIT exercise improved muscle strength and exercise tolerance in the exercise group, compared to baseline. In the control group, no changes were detected.

**Discussion & conclusion:** MS seems to negatively influence the CMR profile, the glucose tolerance, LV function, as well as exercise tolerance. Twelve weeks of high intensity interval training was not able to improve CMR profile in this cohort of persons with MS. Future research is needed to investigate the influence of other types of exercise on CMR profile, in an attempt to remediate the cardiometabolic deficits and therefore decrease the prevalence of comorbidities in MS.

### Key words

Multiple sclerosis, cardiometabolic risk profile, metabolic syndrome, left ventricular dysfunction, high intensity interval training

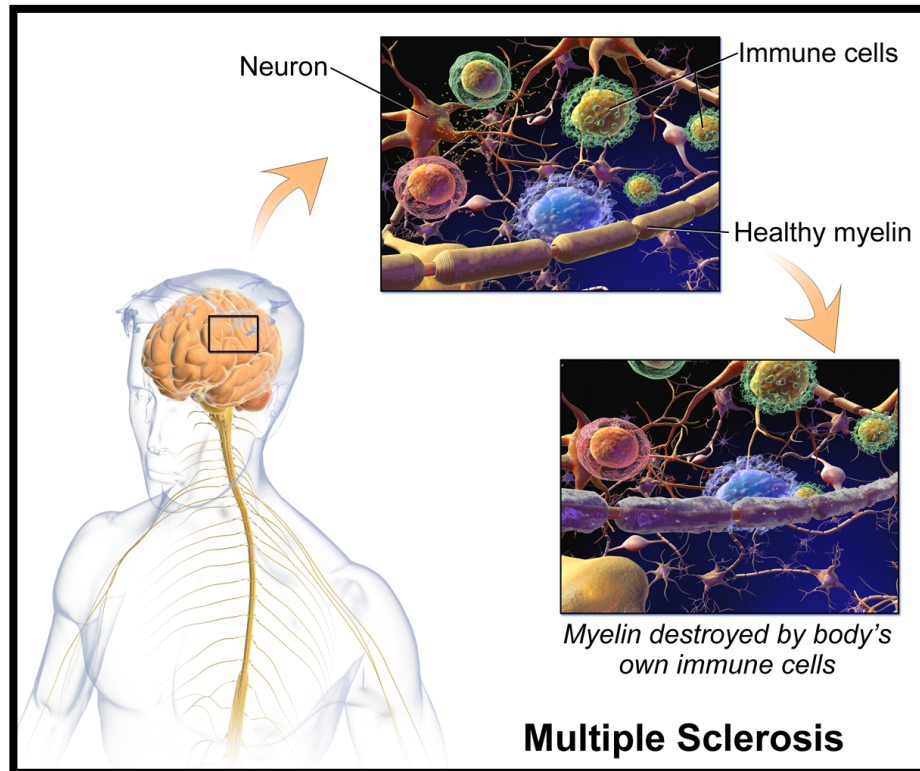


## 1. Introduction

### 1.1 Multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system (CNS), which affects the brain and spinal cord. MS involves an immune-mediated process in which the body's immune system is directed against the CNS. This disease continues to challenge investigators that are trying to understand the pathogenesis of the disease and to prevent its progression. It is a relapsing and often a gradual, progressive disability (1). A century has passed since Charcot, Carswell and others described the pathological and clinical characteristics of the disease (2). There is still no consensus between researchers on the cause of the disease. Some researchers believe that a virus triggers the onset of the disease due to molecular mimicry (3, 4), while others believe that MS is an autoimmune disease.

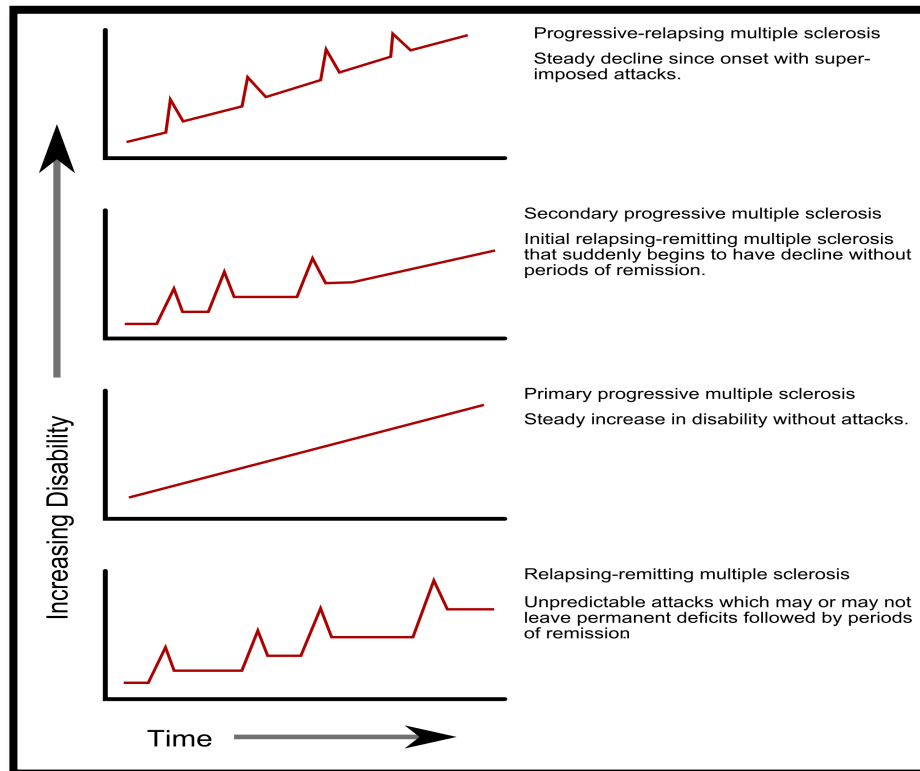
Like mentioned above, there are several hypotheses that could explain the cause of the disease. Regardless of the cause, the pathological hallmark of chronic MS is the demyelinated plaque, which consists of loss of myelin, relative preservation of axons and the formation of astrocytic scars. The composition of the inflammatory infiltrate varies. It depends on the stage of the demyelinating activity. Lymphocytes and macrophages are the main actors that are causing the disease (see figure 1) (5).



**Figure 1.** The pathophysiology of multiple sclerosis, in which immune cells are attacking the healthy myelin sheaths of neurons (6).



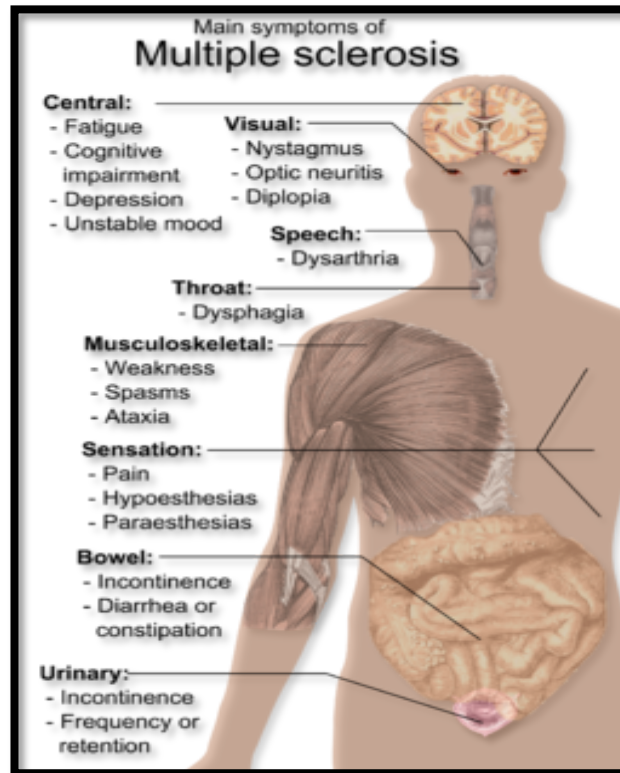
The regression of symptoms has been attributed to the resolution of inflammatory edema and partial remyelination. Furthermore, irreversible axonal injury could be a result of repeated relapses of disease activity, leading to progressive loss of neurological function. Axonal injury occurs after early episodes of inflammatory demyelination, but also in the late phases of MS. Early symptoms are believed to result from axonal demyelination, which leads to the slowing or blockade of the signal transduction throughout the CNS (7, 8).



**Figure 2.** Progression of MS subtypes. Phenotypes use the past course of the disease in attempt to predict the future course. It is not only important for prognosis, but also for treatment decision (9).

The combination and outcome of symptoms define the progression of MS. There are several forms of MS, and all those forms are characterized by their own clinical course (see figure 2). Relapsing remitting MS (RRMS) – the type diagnosed in 80 % of the patients – typically begins in the second or third decade of life and occurs more often in women than in men. It has a predominance of 2:1 for female patients (2, 10). The symptoms and signs typically evolve over a period, stabilize, and subsequently often improve spontaneously or as response to corticosteroids. However, the recovery from relapses after corticosteroids administration often diminishes with time. RRMS typically starts with sensory disturbances, trunk and limb paresthesias, limb weakness, clumsiness and neurogenic bladder and bowel symptoms. Patients often describe fatigue. Eventually, cognitive impairment, depression, emotional lability, progressive quadriparesis and sensory loss, pain, spasticity and other manifestations of the CNS become problematic (10). A second form of MS is primary progressive MS (PPMS). It starts with a slowly evolving course. It often present with an upper-motor-neuron syndrome of the legs. Afterwards the same symptoms arise as described in RRMS (10). A third form of MS is secondary progressive MS (SPMS). SPMS occurs in around 65% of the patients that were initially diagnosed with RRMS, and will eventually have progressive

neurologic decline between acute attacks without any definite periods of remission. Occasional relapses and minor remissions may appear. The most common length of time between disease onset and conversion from RR to SPMS is 19 years (11).

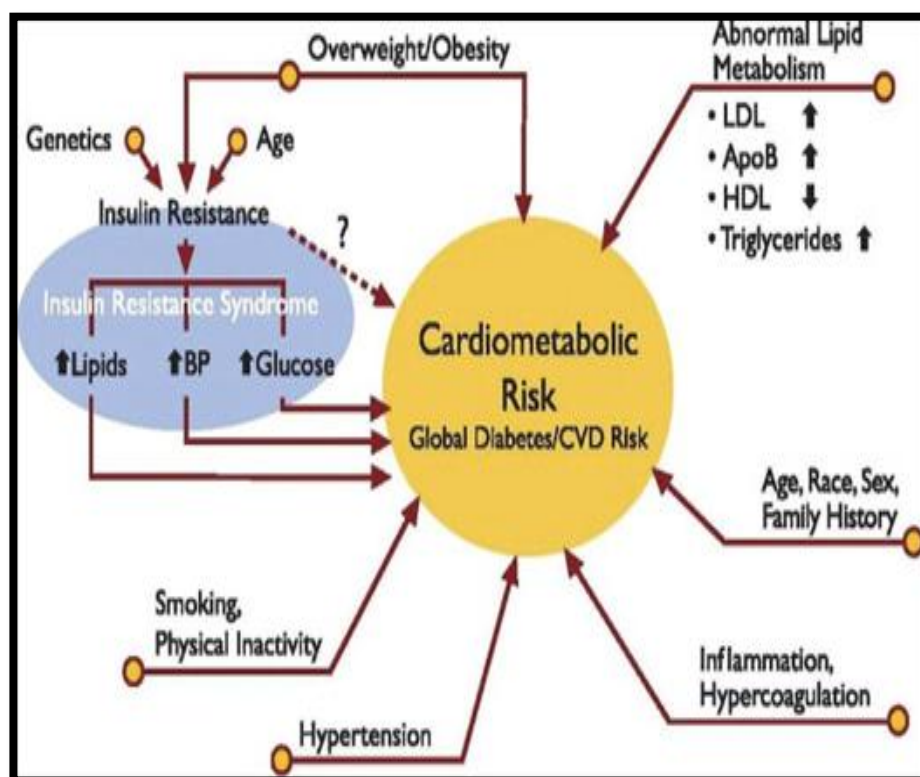


**Figure 3.** Main symptoms of multiple sclerosis. The main clinical measure in progression of the disability and severity of the symptoms is the Expanded Disability Status Scale (12).

## 1.2 Cardiometabolic risk profile

The heterogeneous symptoms (see figure 3) often lead to a more sedentary lifestyle than matched healthy controls (HC). Furthermore, these symptoms could result in even greater fatigue, muscle weakness and associated health risks (13). In healthy people, physical inactivity can contribute to the development of secondary health problems, such as diabetes type II, preceded by impaired glucose tolerance (IGT), increased weight, elevated blood pressure, which are all factors that might contribute to the development of the metabolic syndrome (MetS) and cardiovascular diseases (CVDs). Those risk factors comprise, more in detail, an elevated waist circumference ( $\geq 94$  cm for men and  $\geq 80$  cm for women), and/or an elevated blood pressure ( $\geq 130$  and/or  $\geq 85$  mmHg), an increased level of triglycerides (TG) ( $> 1.7$  mmol/L), disturbed high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels ( $< 1.03$  for men or  $< 1.29$  mmol/L for women) and IGT (fasting glucose  $\geq 5.6$  mmol/L or 2-hour glucose  $\geq 11.1$  mmol/L). The presence of two or more metabolic risk factors, characterize this chronic metabolic problem. Both the metabolic problem, as the CVDs identify the cardiometabolic risk (CMR) profile. In addition, the level of C-reactive protein (CRP) gives a general indication of inflammation in the body. Those factors do not only increase the risk for developing CVDs, but also have significant adverse effects on the quality of life.

Recently, Wens et al. (14) reported an increased IGT prevalence in persons with MS, compared to HC (15). However, it remains unclear whether or not people with MS are more likely to develop CVDs or the prevalence of the risk factors contributing to the CMR profile are higher, compared to HC. The above-mentioned risk factors were already investigated in MS, but those were predominantly reported as secondary outcome measures of a study, which were of interest in another topic.



**Figure 4.** The risk factors that are contributing to development of the cardiometabolic risk profile (16).

In keeping with the above line of reasoning, Wens et al. (15) recently performed a systematic review regarding risk factors related to CVDs and MetS in MS. Hypertension (HT) is one of the most common primary medical diagnoses. Several studies demonstrated that more than 15 % of the included MS patients reported HT (17). It threatens to reduce life expectancy (18). Excessive weight exacerbates other metabolic risk factors. In turn it increases the likelihood of CVDs morbidity and mortality (19). One study of Slawta et al. (20) observed an increased body mass index (BMI) in female MS patients. The BMI exceeded the levels that were recommended by the World Health Organization (WHO). Other studies reported a lower prevalence of obesity in both male and female MS patients. We can conclude that existing data on BMI are inconsistent in case of MS patients. Finally, the NARCOMS registry study reported that 37% of MS patients suffered from hypercholesterolemia. However, contrasting results exist. Other studies showed that hypercholesterolemia is less frequent in MS patients compared to HC (17). At last, researchers suggested that MS patients are more likely to develop vascular disorders (21, 22). Furthermore, researchers a higher mortality rate in MS patients was reported, which was mainly caused by increased deaths due to CVDs.

In summary, data of several risk factors that contribute to the CMR profile are inconsistent and sometimes even contrasting. Our research group identified areas of uncertainty regarding the risk profile of MS patients. The researchers therefore highlighted the need for further research, where those risk factors are assessed as primary outcome measurements in this research project.

Since the above-mentioned risk factors are able to induce cardiometabolic problems and CVDs, it seems relevant to also investigate cardiac function more into detail in MS patients. Although MS causes functional abnormalities in different organs, the effect of MS on cardiac function is not well known. There are only a few studies, which report either dysfunction of the ventricle (23) or a normal ventricular function (23). Left ventricular (LV) dysfunction in particular, is a result of a physiological adaptation of the heart as a result of structural or genetic causes, such as coronary artery narrowing, ischemic heart disease, also HT, and valve disease or myocarditis. Once LV dysfunction occurs a compensatory mechanism is triggered, which causes a series of structural and neurohormonal adaptations. Beside neurohormonal factors, also haemodynamic and molecular factors causes the LV to remodel. Ventricular remodelling is the ability to reconstruct the heart as a result of myocardial damage or increased afterload or other reasons. Thereby the LV changes in wall thickness and volume. A number of neurohormones may be triggered as a result of ventricular dysfunction. However, dysfunction of the autonomic nervous system could also be a cause of LV dysfunction. This is characterized by prolonged isovolumetric relaxation time (IVRT), without clinical signs of the disease. Ventricular dysfunction could either be presented in diastole or systole. Diastolic dysfunction is characterized by abnormalities in mechanical function during diastole. Those abnormalities could occur in the presence or absence of normal systolic function and clinical signs of heart failure. Following the guidelines of the European society of Cardiology, primary diastolic heart failure is diagnosed if three obligatory conditions are satisfied. First, signs or symptoms of congestive heart failure has to be present. Secondly, normal or slightly abnormal LV systolic function has to be present. Finally, researchers have to find evidence of abnormal LV relaxation, filling, diastolic dispensability or diastolic stiffness (24). Since no clinical signs of heart failure are present in MS patients, the impact of MS on LV function is still not well known.

### 1.3 Exercise therapy

Current therapies and treatment strategies try to minimize the impact of MS itself. For this reason it becomes more important for physicians to be aware of non-MS related factors which may negatively affect the quality of life. For that reason, physical exercise could be an alternative to improve the outcome of patients. It has been known that in other populations these secondary health complications can be, in part, reduced by physical exercise. Increasing evidence favours exercise therapy as a method for symptom management. Observational (13, 25, 26) as well as interventional (27, 28) studies have reported improvements in exercise tolerance, muscle strength, functional capacity and health-related quality of life after low-to-moderate intensity cardiovascular and/or resistance training in MS patients. Wens et al. (29, 30) already reported the beneficial influence of high intensity exercise in MS on glucose tolerance, muscle contractile characteristics and exercise capacity (31). In a randomized controlled trial, they concluded that the 12-week high intensity training (HIT) was safe and well tolerated by MS patients. Furthermore,

the research group reported that muscle fibre cross-sectional area (CSA), muscle strength of the weaker legs and self-reported physical activity levels improved. This will in turn enhance the physical function in MS patients and improve the quality of life. Furthermore it has been reported that exercise training partly reverses the MetS (32) in non-MS patients. Tjonna et al. (32) already demonstrated that high intensity exercise training was able to reverse contributing factors of the MetS. Exercise training, especially high intensity, has shown to be highly beneficial in preventing MetS, compared to other currently known interventions. Beside the beneficial effects of HIT on partly reversing MetS, another study showed that 12 weeks of aerobic intensity training could be an important factor for reversing LV remodelling (33) in elderly patients with chronic heart failure and impaired cardiovascular function. Furthermore, the researchers demonstrated that HIT training also improved quality of life in those patients. While others did not find a difference following 12 weeks of HIT training in heart failure patients (34).

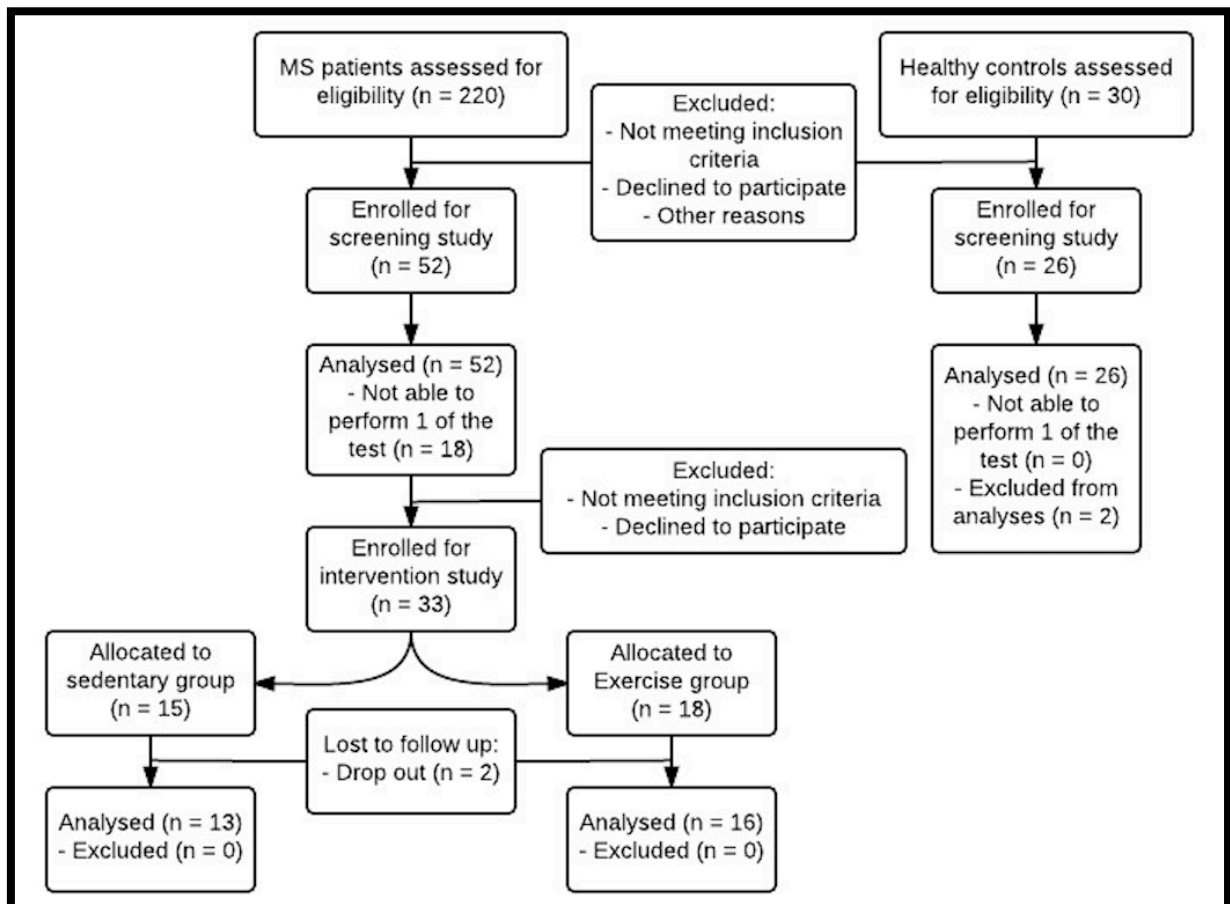
#### 1.4 Research questions

This study aimed to investigate the impact of MS on the risk of developing cardiovascular events and MetS. Furthermore, we will try to investigate the impact of high intensity exercise on the CMR profile, in terms of glucose tolerance, insulin resistance, dyslipidemia, blood pressure, LV function but also muscle strength, endurance capacity and body composition in MS. It was hypothesized that MS patients with a sedentary lifestyle are more likely to develop a higher CMR profile compared to matched HC and that outcome can be reversed following exercise therapy.

## 2 Materials and methods

### 2.1 Subjects

At the start, the researchers contacted 220 MS patients and 30 HC from the research facility's database. Subjects were excluded if they had other chronic disorders (cancer, cardiovascular, pulmonary and/or renal), were pregnant, were participating in another study, had an acute MS-exacerbation six months prior to the start of the study or had contra-indications to perform physical exercise. After exclusion, a total of 52 MS patients and 26 HC were recruited. Those persons were invited to an information session in the research centre. MS patients were diagnosed according to McDonald criteria (EDSS range 0-6). Both MS patients and HC, aged > 18 years, were included following written informed consent (annex A). MS patients and HC were matched for age, gender, height, weight, BMI and physical activity. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, and was registered at ClinicalTrials.gov (NCT02466165).



**Figure 5.** Flowchart of MS patients' and HC's inclusion.

### 2.2 Study design

After expanded disability status scale (EDSS) determination (35) and screening of medication intake, glucose tolerance, lipid levels, blood pressure, inflammation, LV function, muscle strength (isometric/isokinetic), exercise tolerance and body composition were assessed in MS patients. HC

followed the same protocol, but did not perform an isometric and isokinetic knee muscle strength test. Only patients with the highest CMR profiles were enrolled in the next part of the study and were randomized by sealed envelope to an exercise intervention group (EX,  $n = 18$ ) or a non-exercise control group (SED,  $n = 15$ ). However, both groups contained 2 dropouts. Due to the study design, neither the participants nor the researchers could be blinded to group allocations. EX participants were enrolled in a 12-week combined training program, including five sessions per two weeks. This combined training program comprised a high intensity interval part and a resistance training part ( $H_{ITR}$ ). SED participants did not participate in any training program and were asked to continue their habitual physical activity level (usual care). All tests were repeated after 12 weeks in both groups. The primary outcome measures in this study were the risk factors that contribute to the CMR profile and LV function. Furthermore, muscle strength, exercise tolerance and body composition were reported as secondary outcome measures.

### 2.3 Physical activity level

Before and after the intervention, patients were asked to report their physical activity level by using the Physical Activity Scale for Individuals with Physical Disabilities (PASIPD) (36), annex B. Respondents were asked to report the number of days and average hours in a day spent engaging in 13 activities (including recreational, household, and occupational activities) over the last 7 days. Frequency responses range from 1 (never) to 4 (often), and duration responses ranged from 1 (less than 1 hour) to 4 (more than 4 hours). This questionnaire was used to gain information regarding the frequency and duration of participation in physical activity. Total scores were calculated as the product of the average hours spent in a daily life activity daily and the metabolic equivalents (METs) summed over each item. Scores ranged from 0 (no activity) to over 100 METs\*h/week (very high). At baseline all participants needed to be physical inactive, in order to be included in the study. Physical inactivity was defined as  $< 30$  METs\*h/week.

### 2.4 Exercise intervention program

Each session started with a five-minute warm-up on a cycle ergometer. Hereafter, subjects performed high intensity cycle interval training. During the first six weeks exercise duration gradually increased from 5x1 minute interspersed by one-minute rest intervals to 5x2 minutes, keeping the one-minute rest intervals. Exercise intensity was defined as the heart rate, corresponding to 100% of the maximal workload (which was comparable to approximately 80-90% of the maximal heart rate). During the second six weeks, duration remained stable at 5x2 minutes and the heart rate increased to reach a level corresponding to 100-120% of the maximal workload (which was comparable to approximately 90-100% of the initial maximal heart rate). The second part consisted of moderate-to-high intensity resistance training (leg press, leg curl, leg extension, vertical traction, arm curl and chest press, Technogym). In order to exercise at similar relative workload, resistance training of the lower limb was performed unilaterally, due to the frequent bilateral strength differences seen between the legs of MS patients (37). Training intensity and volume were adjusted from 1x10 repetitions to 2x20 repetitions at maximal attainable load. Maximal attainable load was expressed as the maximal load that the subject was able to manage, under guidance and consequent encouragement. By applying the same standardised



encouragements in all groups, subjects were stimulated to perform at their personal maximal ability (29).

All exercises were performed at a high workload corresponding to 14-16 ratings of perceived exertion on 20-point Borg scale and were adjusted to individual disability level. The Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) Scale measures perceived exertion and is used to document a person's exertion during a test or to assess the intensity of training and rehabilitation. This scale ranges from 6 to 20, where 6 means "no exertion at all" and 20 means "maximal exertion". Continuous encouragement by the instructors led to a systematic increase of the training load over the 12-week training period. All sessions were ended by stretching of the upper and lower limbs, and RPE-levels were recorded.

## 2.5 Primary outcome measures

### 2.5.1 Cardiometabolic risk profile

The cardiovascular risk factors were assessed to calculate the CMR profile in subjects with and without MS. The formula is based on age, gender, smoking status, systolic blood pressure (sBP), type II diabetes, total cholesterol and HDL levels and use of antihypertensive medication. For the second formula same predictors were used except for lipid levels, which were replaced by BMI. By using both formulas it is possible to calculate the CMR profile, based on laboratory and non-laboratory predictors. This formula is developed and already been validated by D'Agostino et al. (38). It will give us an individualized percentage risk score estimating the 10 and 30-year likelihood to develop cardiovascular events for people from 30 to 74 years old, without a history of CVDs at baseline examination. Beside the personal risk percentage, the formula also calculates the normal risk. The normal risk is an average CVDs risk estimating the 10 and 30-year likelihood for developing cardiovascular events of the general population with the same gender and age.

### 2.5.2 Oral Glucose Tolerance Test

Glycaemic control of persons with MS and HC were investigated using an oral glucose tolerance test (OGTT). At 8 am, after a 10-hour overnight fasting period, all participants received a 1 g glucose/kg body weight glucose bolus. Before and after glucose administration, capillary blood samples were collected from a hyperaemic earlobe at 30-minute intervals during a 2-hour period to measure whole blood glucose concentrations immediately (Analox GM7 Micro-stat; Analox Instruments Ltd, London, UK). Whole-blood glucose concentrations were converted to plasma concentrations using a multiplier of 1.11 (39, 40). To determine serum insulin levels, 9 ml of venous blood was collected in serum separation tubes (BD Vacutainer; Becton Dickinson, Erembodegem, Belgium) at 1-hour intervals. After 30 minutes, allowing blood coagulation, samples were centrifuged during ten minutes at 3,000 rotations per minute (rpm). The obtained serum was frozen and stored at -80° C for batch analysis of serum insulin levels. The insulin levels were measured by direct chemiluminescence sandwich ELISA (ADVIA Centaur XP, Siemens, Beersel, Belgium). IGT was defined by the WHO as a fasting plasma glucose concentration of 6.1-6.9 mmol/L and two-hour post load plasma glucose of 7.8-11.1 mmol/L (40). Glucose and insulin responses were expressed as the total area under the curve (tAUC), calculated according to the trapezoidal rule.



Glucose tolerance was evaluated using the homeostasis model assessment of insulin resistance

$$\text{(HOMA-IR)} = \frac{\text{fasting plasma glucose level } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}}\right) \times \text{fasting plasma insulin level } \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}}\right)}{22,5} \quad (41).$$

### 2.5.3 Venous blood sample analyses

To determine the CRP level, total cholesterol, HDL- and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and TG concentrations, 9 ml of venous blood was collected in plasma separation tubes (BD Vacutainer; Becton Dickinson, Erembodegem, Belgium) after a 10-hour overnight fasting period. After 15 minutes, allowing blood coagulation, samples were centrifuged during ten minutes at 2,500 rpm. The obtained plasma was frozen and stored at -80° C for batch analysis of different parameters that are mentioned above. In these samples the lipid profile was measured by enzymatic colorimetry, together with the inflammatory status based on blood CRP content by antibody based turbidimetric method (AU 2700 chemical analyser, Beckman Coulter, Suarlée, Belgium)

### 2.5.4 Blood pressure measurement

Both sBP and dBP were measured after body composition measurement, when participants were at rest for seven minutes.

### 2.5.5 Two-dimensional transthoracic echocardiography

Standard two-dimensional (2D) resting echocardiography using Ultrasound Vivid 7 (General Electric Healthcare, Fairfield, CT, USA) and Sequoia C512 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) was performed in all participants. LV end-systolic volume (ESV) and end-diastolic volume (EDV) were calculated by biplane method of discs. Same method was used to estimate LV ejection fraction (EF). The LV end-diastolic (LV EDD) and end-systolic diameter (LV ESD) were measured using the Teichholz method. Myocardial velocity profiles of the lateral mitral annulus were obtained by placing the sample volume at the junction of the mitral valve annulus and lateral myocardial wall. Peak mitral annular systolic, early diastolic (E) and late diastolic (A) velocities were measured. Furthermore, the peak mitral annulus velocity during early filling (E') of the lateral and septal side of the mitral annulus were obtained. The E/A-ratio, E/E' s- and E/E' l-ratio's were calculated. Furthermore, LV posterior wall (PW) thickness and intra ventricular septum (IVS) were measured in parasternal long axis at end-diastole and end-systole, at the same time when EDD and ESD were measured (42). Also, cardiac output (CO) was calculated for each individual ( $\text{CO} = \text{HR (bpm)} \times (\text{EDV-ESV (L)})$ ). LV mass was estimated from 2D linear LV measurements, which is based on modeling the LV as a prolate ellipse of revolution (formula,  $\text{LV mass} = 0.8 \times (1.04 \times [(\text{LV EDD} + \text{LV PWd} + \text{LV IVSd})^3 - (\text{LV EDD})^3]) + 0.6 \text{ g}$ ) (43).

## 2.6 Secondary outcome measures

### 2.6.1 Isometric Knee Muscle Strength

After five minutes of warming up and habitation, maximal voluntary isometric muscle strengths of the knee extensors and flexors (45°- and 90° knee angle) were measured (44) by means of an isokinetic dynamometer (System 3, Biodex; ENRAF-NONIUS, New York). Two maximal isometric extensions (4 seconds) and flexions (4 seconds), followed by a 30-second rest interval, were performed. The highest isometric extension and flexion peak torques (Nm) were selected as the

maximal isometric strength. Baseline results were used to classify the legs of each participant as weaker or stronger leg. This subdivision was maintained in further analysis, replacing a conventional left-right classification.

### 2.6.2 Maximal endurance capacity test on a cycle ergometer

During the exercise test to volitional fatigue, an electronically braked cycle ergometer (eBike Basic, General Electric GmbH, Bitz, Germany) with pulmonary gas exchange analysis (Jaeger Oxycon, Erich Jaeger GmbH, Germany) was used. All participants were asked to cycle with a cycling frequency of 70 rpm. Jaeger calibration (ambient conditions, volume calibration and O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> calibration) was performed at the start of each test day. This test was performed at least 48 hours separated from the isometric muscle strength test to exclude interference of muscle fatigue. Female and male participants started at 20 watt and 30 watt, respectively, during the first minute. Hereafter, workloads increased, respectively, 10 watt and 15 watt per minute. Oxygen uptake (VO<sub>2</sub>), expiratory volume (V<sub>E</sub>), and respiratory exchange ratio (RER) were measured breath-by-breath and averaged every ten seconds. Using a 12-lead ECG device, heart rate (HR) was monitored every minute. At the end of the test RER values were evaluated to verify that the test was maximal (RER ≥ 1.10). In addition, maximal cycling resistance (W<sub>max</sub>), maximal heart rate (HR<sub>max</sub>), test duration and VO<sub>2max</sub>, defined as the corresponding load, heart rate, amount of minutes and oxygen uptake measured at the level of exhaustion, were reported.

During the maximal exercise, capillary blood samples were obtained from the fingertip or earlobe to analyse blood lactate concentrations (mmol/L) using a portable lactate analyser (Accutrend Plus; Roche Diagnostics Limited, Sussex, UK) and RPE was recorded.

### 2.6.3 Body Composition

A dual energy x-ray absorptiometry scan (DEXA) (Hologic Series Delphi-A Fan Beam X-ray Bone Densitometer, Vilvoorde, Belgium) was performed. Fat mass and lean tissue mass were obtained for whole body, legs, and trunk. Fat mass percentage of whole body, except the head, was calculated.

## 2.7 Statistical analysis

All data will be analysed using SAS JMP PRO 12.1.0 software (SAS Institute Inc, Cary, USA). First normality was verified using the Shapiro-Wilk test for all variables. Baseline differences between MS patients and HC were analysed using an unpaired student's t test (if conditions were met), otherwise baseline differences were analysed using a non-parametric Wilcoxon test. Furthermore baseline differences between EX and SED were analysed using a non-parametric Wilcoxon test. To evaluate possible changes over time, a repeated measurement analysis was used for measuring glucose and insulin differences. Whereas within group differences (post minus pre) were analysed with a paired student's t-test. Correlations between changes of the primary and changes of the secondary outcome measures on grouped data from all groups were analysed by means of linear regression analysis. All data are presented as mean ± SE and considered statistically significant when  $p \leq 0.05$ .



### 3 Results

#### 4 Screening study

Table 1 summarizes the baseline characteristics of patients with MS and HC. No baseline differences in MS patients and HC were found, in case of age, height, weight, BMI, physical activity and smoking status. In addition, the mean level of BMI of MS patients exceeded the level recommended by the WHO (45). Furthermore table 1 summarizes the disease and subject characteristics and the medication that is used by both groups. Slightly more than a quarter of the MS patients used medication for symptomatic control of HT. The percentage of people that used cholesterol-lowering medication was in both groups almost equal. The frequency of antidepressant use was 34.7 % in the MS group, which was significantly higher compared to HC (4.2 %).

**Table 1.** Baseline subject and disease characteristics.

	MS	HC	p value
Age (y)	51.17 ± 1.47	48.70 ± 2.38	NS
Height (m)	1.65 ± 0.03	1.69 ± 0.02	NS
Weight (kg)	72.63 ± 2.79	70.6 ± 2.69	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.71 ± 0.63	24.18 ± 0.48	NS
Physical activity (MET*h/week)	18.39 ± 1.82	22.74 ± 2.18	NS
Sex, M/F	17/35	9/15	
Smoker	13.5 %	8.3 %	NS
MS type, RR/CP	36/15	NA	
EDSS	2.92 ± 0.19	NA	
MS treatment (general)	84 %	NA	
Hypertension treatment	26.9 %	8.3 %	< 0.05
Muscle-relaxing drug	11.5 %	0.0 %	< 0.05
Cholesterol lowering treatment	17.3 %	8.3 %	NS
Antidepressant	34.7 %	4.2 %	< 0.05
Anticonvulsant	25.0 %	0.0 %	< 0.05

MS treatment: aubagio, copaxone, avonex, gilenya

MS, multiple sclerosis; HC, healthy controls; BMI, body mass index; MET, metabolic equivalents; M, male; F, female; RR, relapsing remitting; CP, chronic progressive; EDSS, expanded disability status scale; NS, not significant.

Note. Values are mean ± SE or n (%).

## 4.1 Primary outcome measures

### 4.1.1 Cardiometabolic risk profile

In the first part of our study, the CMR profile of both MS patients and HC were evaluated. MS patients showed a significant higher CVD risk compared to the normal risk, both based on lipid as on BMI for the estimation of the 10-year likelihood to develop CVDs. However, MS patients only showed a significantly higher CVD risk compared to the normal risk, based on BMI for estimating the 30-year likelihood for developing CVD. Considering our primary objective, patients with MS showed a significant higher CVD risk based on BMI for the estimation of the 30-year likelihood to develop CVDs, compared to matched HC (table 2). Furthermore linear regression showed a direct relationship between the calculated 10 years CVD risk profile based on lipid concentration and EDSS ( $r = 0.318$ ,  $p < 0.05$ ), and 10 years CVD risk profile based on BMI and EDSS ( $r = 0.305$ ,  $p < 0.05$ ).

**Table 2.** Cardiometabolic risk profiles in MS and HC on 10-30 years for BMI and lipid profile at baseline.

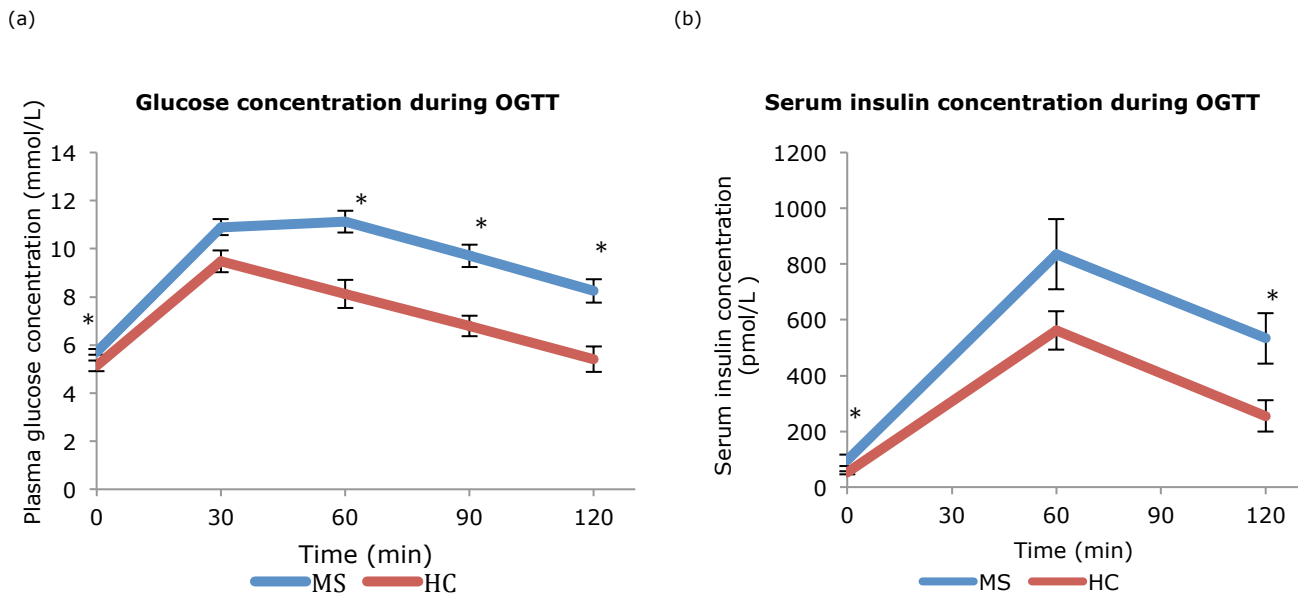
	MS	HC
CVD risk <sup>a</sup> 10 years Lipids	8.78 ± 1.22*	6.00 ± 1.59
Normal risk	6.08 ± 0.54	5.54 ± 0.82
CVD risk <sup>a</sup> 10 years BMI	11.93 ± 1.67*	8.36 ± 3.48
Normal risk	6.53 ± 0.62	5.92 ± 0.93
CVD risk <sup>a</sup> 30 years Lipids	31.69 ± 2.38 <sup>§</sup>	21.21 ± 2.94
Normal risk	27.5 ± 1.49	24.96 ± 2.41
CVD risk <sup>a</sup> 30 years BMI	37.42 ± 2.81* <sup>§</sup>	25.42 ± 3.61
Normal risk	25 ± 1.53	23.04 ± 2.48

\* Significant difference compared to normal CVD risk % ( $p < 0.05$ )  
<sup>§</sup> Significant difference compared to HC ( $p < 0.05$ )  
<sup>a</sup> risk profiles in %  
 BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease.

Note. Values are mean ± SE.

### 4.1.2 Oral glucose tolerance test

Compared to HC, plasma glucose concentrations of patients with MS were significantly higher at multiple time points during the OGTT ( $p < 0.05$ , figure 6a). At start of OGTT 5.7 % of the MS patients showed elevated fasting plasma glucose concentration ( $> 7$  mmol/L), compared to none of the HC. In addition, 11.5 % of the MS patients showed plasma glucose concentrations  $\geq 11.1$  mmol/l after two hours and were classified as diabetic, while none of the HC displayed diabetic blood values. Furthermore, 17.3 % of the MS patients and none of the HC showed impaired fasting glucose (IFG) ( $p < 0.05$ ). Also serum insulin concentrations were significantly higher at multiple time points, compared to HC (figure 6b). In addition, glucose as well as insulin tAUC were higher in MS patients ( $p < 0.05$ ) compared to HC (table 3). Compared to HC, HOMA-IR was significantly higher in MS patients ( $p < 0.05$ ) (table 3). In MS, glucose tAUC correlated with age ( $r = 0.279$ ,  $p < 0.05$ ), whereas insulin tAUC correlated only with BMI ( $r = 0.37$ ,  $p = 0.006$ ).



**Figure 6.** Plasma glucose (a) and serum insulin (b) concentration profiles of MS patients and HC after a two-hour OGTT (1 g glucose/kg body weight). Data are given as mean  $\pm$  SE.  $P < 0.05$  compared to corresponding HC values.

**Table 3.** Glucose and insulin measurements of MS and HC at baseline.

	MS	HC	p value
tAUC glucose (mmol/L/min)	1161,55 $\pm$ 39,54*	889,99 $\pm$ 44,37	< 0,001
tAUC insulin (mmol/L/min)	66435 $\pm$ 9119,4*	42910 $\pm$ 5371,2	< 0.05
HOMA-IR	3,77 $\pm$ 0,96*	1,87 $\pm$ 0,29	< 0.05

\* Significant difference compared to HC ( $p < 0,05$ )

MS, multiple sclerosis; HC, healthy controls; tAUC, total area under the curve; HOMA-IR, homeostatic model for assessment of insulin resistance

Note. Values are mean  $\pm$  SE.

#### 4.1.3 Venous blood sample analyses

No differences were observed in total, HDL- or LDL cholesterol, or TG levels between patients with MS and HC. However, there was a significant difference in CRP concentrations for patients with MS, compared to HC ( $p < 0.05$ ) (table 4). In MS, HDL-cholesterol levels ( $r = 0.28$ ,  $p < 0.05$ ) and TG levels ( $r = 0.33$ ,  $p < 0,05$ ) were correlated with BMI. However, only HDL-cholesterol levels were correlated with weight in MS ( $r = 0.30$ ,  $p < 0.05$ ).

**Table 4.** Venous plasma sample analysis of MS and HC at baseline.

	MS	HC	Norm value	p value
Total cholesterol (mg/dL)	199.69 ± 4.74	190.08 ± 7.45	< 190.0 mg/dL	NS
HDL cholesterol (mg/dL)	66.38 ± 2.98	64.46 ± 3.76	> 40.0 mg/dL	NS
LDL cholesterol (mg/dL)	112.06 ± 4.24	110.46 ± 6.09		NS
TG (mg/dL)	115.23 ± 8.53	98.17 ± 6.29	< 150.0 mg/dL	NS
CRP (mg/L)	4.08 ± 0.77*	2.38 ± 0.66	< 5.0 mg/L	< 0.05

\* Significant difference compared to HC (p < 0.05)

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; CRP, C-reactive protein.

Note. Values are mean ± SE.

#### 4.1.4 Two-dimensional transthoracic echocardiography

LV ESV, mass, early and A, E/A ratio and the ratio's of E/E' s and E/E' l and CO were similar in both groups (table 5). MS patients had smaller EDV, EF, EDV and ESV, compared to HC (p < 0.05). However, IVS and PW thickness in diastole and systole were larger in MS patients compared to HC (p < 0.05). IVRT in MS patients was prolonged compared to HC, whereas E DT was shortened. No correlation was found between the EF and EDSS (p = 0.49). However, LV PW thickness in diastole correlated with EDSS (p = 0.0069, r = 0.37).

**Table 5.** Left ventricular echocardiographic parameters of MS and HC at baseline.

	MS	HC	p value
LV EDV (ml)	92.83 ± 3.68*	108.4 ± 4.18	0.0035
LV ESV (ml)	42.91 ± 1.85	47.36 ± 2.82	NS
LV EF (%)	55.42 ± 0.59*	59.16 ± 1.73	0.025
IVSd (cm)	1.07 ± 0.03*	0.86 ± 0.03	< 0.0001
IVSs (cm)	1.40 ± 0.04*	1.12 ± 0.03	< 0.0001
PWd (cm)	0.98 ± 0.03*	0.84 ± 0.03	0.0005
PWs (cm)	1.21 ± 0.03*	1.04 ± 0.03	0.0002
LV mass (g)	138.97 ± 7.24	137.99 ± 10.73	NS
EDD (cm)	3.94 ± 0.09*	4.6 ± 0.11	< 0.0001
ESD (cm)	2.93 ± 0.08*	3.58 ± 0.14	< 0.0001
E (m/s)	0.67 ± 0.02	0.63 ± 0.03	NS
A (m/s)	0.63 ± 0.02	0.57 ± 0.03	NS
E DT (ms)	194.33 ± 6.43*	246.2 ± 10.39	< 0.0001
E/A	1.13 ± 0.05	1.19 ± 0.08	NS
IVRT (ms)	118.34 ± 2.77*	90.32 ± 2.76	< 0.0001
E/E' s	9.55 ± 0.42	10.13 ± 0.41	NS
E/E' l	7.64 ± 0.43	8.44 ± 0.32	NS
CO (L/min)	3.71 ± 0.13	3.67 ± 0.19	NS

\* Significant difference compared to HC (p < 0.05)

MS, multiple sclerosis; HC, healthy controls; LV, left ventricular; EDV, end diastolic volume; ESV, end systolic volume; EF, ejection fraction; IVS, intraventricular septum; d, diastolic; s, systolic; PW, posterior wall thickness, EDD, end diastolic dimension, ESD, end systolic dimension; E, early diastolic velocity; A, late diastolic velocity; DT, deceleration time; IVRT, isovolumetric relaxation time; E' s, mitral annular velocity septal; E' l, mitral annular velocity lateral; CO, cardiac output

Note. Values are mean ± SE.

## 4.2 Secondary outcome measures

### 4.2.1 Maximal endurance capacity test on a cycle ergometer

At baseline, the majority of endurance capacity variables in MS patients were significantly lower, compared to HC.  $VO_{2Max}$  ( $p < 0.001$ ),  $W_{Max}$  ( $p < 0.05$ ), test duration ( $p < 0.001$ ), BF ( $p < 0.05$ ),  $HR_{Max}$  ( $p < 0.001$ ) and HR after two minutes of recovery ( $p < 0.001$ ) were significantly lower. However  $RER_{Max}$ ,  $lactate_{Max}$  and lactate after two minutes of recovery did not differ, compared to HC (table 6). During the screening study two persons in each group did not reach their maximal endurance capacity ( $RER < 1.10$ ). There was one MS patient that did not perform the maximal endurance capacity test. Furthermore, Pearson correlation showed that maximal  $VO_2$  capacity is affected by EDSS ( $r = -0.55$ ,  $p < 0.005$ ).

**Table 6.** Overview of parameters describing physical fitness at rest and after maximal endurance capacity testing for MS and HC at baseline.

	MS	HC	p value
$VO_{2Max}$ (ml/min/kg)	23.83 ± 1.32*	34.05 ± 1.84	< 0,001
Max cycling resistance (W)	122.57 ± 8.95*	175.21 ± 13.10	< 0.05
Test duration (min)	9.66 ± 0.58*	13.95 ± 0.78	< 0.001
Breathing frequency	37.68 ± 1.24*	43.87 ± 1.76	< 0.05
Tidal volume (ml)	1953.06 ± 120.45	2145.44 ± 161.6	NS
$RER_{Max}$	1.21 ± 0.015	1.17 ± 0.012	NS
HR rest (beats/min)	72.15 ± 1.79*	60.33 ± 1.96	< 0.001
$HR_{Max}$ (beats/min)	153.78 ± 3.25*	170.58 ± 3.36	< 0.001
HR after 2' (beats/min)	112.37 ± 3.11*	120 ± 3.36	< 0.001
Lactate <sub>Max</sub> (mmol/L)	5.43 ± 0.34	5.23 ± 0.36	NS
Lactate after 2' (mmol/L)	7.67 ± 0.52	7.96 ± 0.54	NS

\* Significant difference compared to HC ( $p < 0,05$ )

RER, respiratory exchange ratio ( $V_{CO_2}/V_{O_2}$ ); HR, heart rate.

Note. Values are mean ± SE.

### 4.2.2 Body composition

At baseline, the subtotal mass and subtotal lean tissue mass (LTM) did not differ between the two groups. However, the subtotal fat mass (FM) ( $p < 0.05$ ) and fat mass percentage (FM%) ( $p < 0.05$ ) were significantly elevated, compared to HC (table 7).

**Table 7.** Overview of parameters describing body composition for MS and HC at baseline.

	MS	HC	p value
Subtotal mass (kg)	66.28 ± 1.84	64.45 ± 2.53	NS
Subtotal Lean tissue mass (kg)	41.76 ± 1.31	44.36 ± 2.14	NS
Subtotal Fat mass (kg)	22.74 ± 1.14*	18.17 ± 0.95	< 0.05
Fat mass percentage (%)	33.9 ± 1.2*	28.5 ± 1.3	< 0.05

\* Significant difference compared to HC ( $p < 0,05$ )

Note. Values are mean ± SE.



## 5 Intervention study

Table 8 summarizes the characteristics of patients with MS of the EX and SED group. No baseline differences were found in EX and SED, except for BMI. Also, physical activity in EX was significant higher after 12 weeks of training, compared to baseline. Furthermore, table 8 summarizes the disease and the medication that is used by both groups. Also, the mean level of BMI of the SED participants exceeded the level recommended by the WHO (45). More than half of each group used medication for symptomatic control of the disease, which was most of the time immunomodulatory drugs.

<b>Table 8.</b> Intervention subject and disease characteristics.					
	EX		SED		p value
Age (yr)	52.5 + 1.78		53.31 + 2.83		NS
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk	
Height (m)	1.69 ± 0.02	1.70 ± 0.02	1.71 ± 0.02	1.70 ± 0.02	
Weight (kg)	67.23 ± 3.38	67.7 ± 2.95	76.85 ± 3.41	76.85 ± 3.41	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.51 ± 0.85 <sup>§</sup>	23.24 ± 0.63	26.34 ± 1.03	26.34 ± 1.03	< 0.05
Physical activity	16.59 ± 2.92	25.89 ± 4.87*	22.93 ± 4.58	27.91 ± 8.58	< 0.05
Sex, M/F	8/8		5/8		
Smoker	25.0 %		15.4 %		NS
MS type, RR/CP	10/5		10/3		
EDSS, mean ± SE	2.7 ± 0.38		3.31 ± 0.43		NS
MS treatment (general)	81.3 %		69.2 %		NS
Hypertension treatment	12.5 %		46.2 %		< 0.05
Muscle-relaxing drug	12.5 %		15.4 %		NS
Cholesterol lowering treatment	12.5 %		38.5 %		< 0.05
Antidepressant	31.3 %		23.1 %		NS
Anticonvulsant	31.3 %		23.1 %		NS
* Significant difference compared to baseline measurement ( $p \leq 0.05$ )					
§ Significant difference compared to SED ( $p \leq 0.05$ )					
MS treatment: aubagio, copaxone, avonex, gilenya					
MS, multiple sclerosis; HC, healthy controls; BMI, body mass index; M, male; F, female; RR, relapsing remitting; CP, chronic progressive; EDSS, expanded disability status scale; NS, not significant.					

Note. Values are mean ± SE.

### 5.1.1 Intervention adherence and intensity

Adherence to the intervention program was good, with participants attending approximately 88.4% (range: 70% - 100%) of the 30 supervised sessions. No exercise-induced severe symptom exacerbations and/or adverse events were reported. Overall, the mean Borg score was  $14.77 \pm 0.21$ , which corresponds to moderate to hard exertion.

## 5.2 Primary outcome measures

### 5.2.1 Cardiometabolic risk profile

EX participants showed no differences after 12 weeks of training compared to baseline CVD risk calculation. Also SED participants showed no differences after 12 weeks of usual care compared to baseline CVD risk calculation (table 9).

<b>Table 9.</b> Cardiometabolic risk profiles in EX and SED on 10-30 years for BMI and lipid profile, before and after 12 weeks of intervention.				
	EX		SED	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
CVD <sup>a</sup> risk 10 years Lipids	10.33 ± 3.14	10.29 ± 2.92	10.06 ± 2.29	10.22 ± 2.35
Normal risk	6.98 ± 0.95	7.2 ± 0.96	7.09 ± 1.49	7.22 ± 1.49
CVD <sup>a</sup> risk 10 years BMI	13.14 ± 3.74	13.96 ± 3.85	14.82 ± 3.98	13.07 ± 3.49
Normal risk	7.56 ± 1.09	7.99 ± 1.09	7.62 ± 1.68	7.18 ± 1.59
CVD <sup>a</sup> risk 30 years Lipids	31.56 ± 4.48	32.63 ± 3.93	35.92 ± 5.29	37.38 ± 5.12
Normal risk	29.69 ± 2.25	29.75 ± 2.24	29.23 ± 3.19	29.62 ± 3.19
CVD <sup>a</sup> risk 30 years BMI	36.25 ± 4.43	36.06 ± 4.2	42.23 ± 6.58	42.54 ± 6.59
Normal risk	27.62 ± 2.56	28.94 ± 2.64	27.08 ± 3.44	27.46 ± 3.44
<sup>a</sup> risk profiles in %				
Ex, exercise intervention group; SED, non-exercise control group; BMI, body mass index; wk, weeks; CVD, cardiovascular disease.				

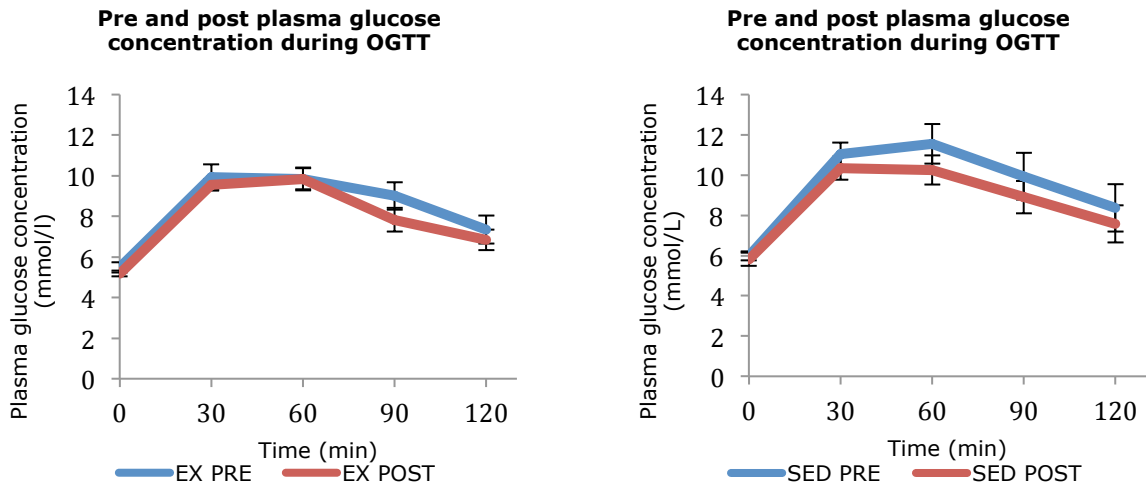
Note. Values are mean ± SE.

### 5.2.2 Oral glucose tolerance test

Compared to baseline measurements of MS patients allocated to EX, plasma glucose concentrations after 12 weeks did not differ (figure 7a). Also serum insulin concentrations did not significantly differ after 12 weeks of training, compared to baseline measurements (figure 8a). In addition glucose as well as insulin tAUC did not differ significantly between pre and post measurements of the EX group members (table 10). Nevertheless, HOMA-IR was significantly lower after 12 weeks, compared to baseline measurements.

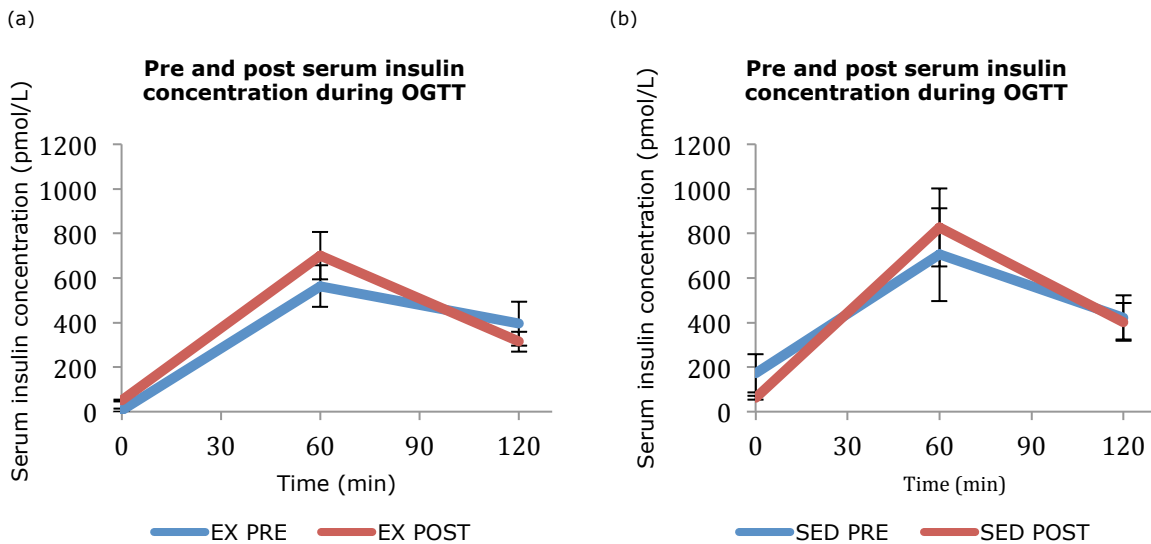
(a)

(b)



**Figure 7.** Plasma glucose concentration profiles of MS patients allocated to EX (a) and SED (b), pre and post, after a two-hour OGTT (1 g glucose/kg body weight). Data are given as mean  $\pm$  SE.  $P < 0.05$  compared to corresponding HC values.

As expected, no differences were seen after 12 weeks of usual care in SED.



**Figure 8.** Serum insulin concentration profiles of MS patients allocated to EX (a) and SED (b), pre and post, after a two-hour OGTT (1 g glucose/kg body weight). Data are given as mean  $\pm$  SE.  $P < 0.05$  compared to corresponding HC values.

**Table 10.** Glucose and insulin measurements of EX and SED, before and after 12 weeks of intervention.

	EX		SED	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
tAUC glucose (mmol/L/min)	1056.93 ± 50.437	997.28 ± 39.82	1191.33 ± 91.19	1086 ± 64.54
tAUC insulin (pmol/L/min)	45346.9 ± 6152.5	52935 ± 7084.1	56590 ± 14523	63557.5 ± 12417
HOMA-IR	2.19 ± 0.32	1.66 ± 0.13*	7.43 ± 4.05	2.46 ± 0.39
* Significant difference compared to baseline measurement (p < 0.05)				
§ Significant difference compared to SED (p < 0.05)				
Ex, exercise intervention group; SED, non-exercise control group; wk, weeks; tAUC, total area under the curve; HOMA-IR, homeostatic model assessment of insulin resistance.				

Note. Values are mean ± SE.

### 5.2.3 Venous blood sample analyses

No differences were observed in total, HDL- or LDL cholesterol, or TG levels between pre and post measurements for both groups. Also, CRP concentrations did not differ (table 11).

**Table 11.** Venous blood sample analysis of EX and SED, before and after 12 weeks of intervention.

	EX		SED	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
Total cholesterol (mg/dL)	193.56 ± 7.45	188.19 ± 7.02	203.33 ± 10.61	199.5 ± 9.28
HDL cholesterol (mg/dL)	68.31 ± 7.46	59.94 ± 4.59	62.58 ± 4.21	57.17 ± 3.88
LDL cholesterol (mg/dL)	110.13 ± 6.24	106.87 ± 4.73	116.75 ± 8.79	118.92 ± 9.03
TG (mg/dL)	103.56 ± 13.73	106.87 ± 11.36	120 ± 17.49	117.5 ± 12.68
CRP (mg/L)	2.09 ± 0.68	1.25 ± 0.27	2.07 ± 0.55	1.89 ± 0.54
* Significant difference compared to baseline measurement (p < 0.05)				
§ Significant difference compared to SED (p < 0.05)				
Ex, exercise intervention group; SED, non-exercise control group; wk, weeks; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; CRP, C-reactive protein.				

Note. Values are mean ± SE.

### 5.2.4 Two-dimensional transthoracic echocardiography

After 12 weeks of training, LV echocardiographic parameters remained stable for EX. Albeit, in EX EF, ESD and E were significantly higher compared to baseline. In SED, IVSs was significantly lower after 12 weeks of intervention, compared to baseline. However, EDV, ESV and E were significantly higher compared to baseline in SED. Furthermore, LV EDV, LV ESV, IVSd and IVRT were significantly lower in EX after 12 weeks, compared to SED. In contrast, late diastolic velocity was significantly higher in EX after 12 weeks, compared to SED (table 12).

**Table 12.** LV echocardiographic parameters of EX and SED, before and after 12 weeks of intervention.

	EX		SED	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
LV EDV (ml)	85.57 ± 9.32	92.38 ± 5.36 <sup>§</sup>	96.15 ± 6.16	111.58 ± 7.92*
LV ESV (ml)	43.14 ± 4.52	39.56 ± 4.52 <sup>§</sup>	43.46 ± 3.24	49.5 ± 3.88*
LV EF (%)	54.71 ± 0.86	57.31 ± 1.26*	54.99 ± 1.35	55.75 ± 1.03
IVSd (cm)	1.02 ± 0.04	1.05 ± 0.03 <sup>§</sup>	1.18 ± 0.04	1.15 ± 0.03
IVSs (cm)	1.42 ± 0.05	1.42 ± 0.05	1.55 ± 0.07	1.41 ± 0.05*
PWd (cm)	1.04 ± 0.05	1.07 ± 0.05	0.99 ± 0.04	1.05 ± 0.05
PWs (cm)	1.25 ± 0.06	1.32 ± 0.06	1.28 ± 0.06	1.21 ± 0.03
LV mass (g)	142.85 ± 15.66	153.18 ± 15.44	150.22 ± 11.51	146.38 ± 10.61
EDD (cm)	3.86 ± 0.16	4.02 ± 0.15	3.9 ± 0.18	3.85 ± 0.13
ESD (cm)	2.86 ± 0.16	2.91 ± 0.14	2.82 ± 0.19	2.92 ± 0.16
E (m/s)	0.67 ± 0.04	0.74 ± 0.03*	0.61 ± 0.03	0.66 ± 0.03*
A (m/s)	0.59 ± 0.04	0.64 ± 0.03 <sup>§</sup>	0.65 ± 0.06	0.56 ± 0.06
E DT (ms)	184.47 ± 10.46	207.81 ± 13.56	195.46 ± 14.58	209.09 ± 9.09
E/A	1.18 ± 0.1	1.18 ± 0.08	1.02 ± 0.09	1.28 ± 0.13
IVRT (ms)	112.6 ± 5.97	106.56 ± 4.4 <sup>§</sup>	123.85 ± 4.24	126.18 ± 5.81
E/E' s	8.42 ± 0.54	9.69 ± 0.68	10 ± 0.89	9.43 ± 1.07
E/E' l	6.83 ± 0.57	7.68 ± 0.49	7.41 ± 0.68	7.97 ± 0.88
CO (L/min)	3.29 ± 0.88	3.32 ± 0.19 <sup>§</sup>	3.75 ± 0.99	4.2 ± 0.29

Ex, exercise intervention group; SED, non-exercise control group; wk, weeks; LV, left ventricular; EDV, end diastolic volume; ESV, end systolic volume; EF, ejection fraction; IVS, intraventricular septum; d, diastolic; s, systolic; PW, posterior wall thickness, EDD, end diastolic dimension, ESD, end systolic dimension; E, early diastolic velocity; A, late diastolic velocity; DT, deceleration time; IVRT, isovolumetric relaxation time; E' s, mitral annular velocity septal; E' l, mitral annular velocity lateral; CO, cardiac output

\* Significant difference compared to baseline measurement (p < 0.05)  
<sup>§</sup> Significant difference compared to SED (p < 0.05)

Note. Values are mean ± SE.

### 5.3 Secondary outcome measures

#### 5.3.1 Maximal endurance capacity test on a cycle ergometer

After 12 weeks, endurance capacity remained stable in SED. Compared to SED, the  $VO_{2\text{ Max}}$  (p < 0.05), the maximal cycling resistance (p < 0.01), maximal HR (p < 0.05) and the test duration (p < 0.001) significantly improved in EX (table 13). The maximal cycling resistance (+ 26.9±4.92, p < 0.001), test duration (+ 1.5±0.4, p < 0.01), breathing frequency (+ 6.2±1.8, p < 0.01), HR at rest (- 4.08±1.5, p < 0.05), HR after two minutes of recovery (+ 8.4±2.7, p < 0.01) and lactate after two minutes of recovery (+ 2.02±1.8, p < 0.05) improved, compared to baseline (table 13).

**Table 13.** Overview of parameters describing physical fitness at rest and after maximal endurance capacity testing in EX and SED, before and after 12 weeks of intervention.

	EX		SED	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
VO <sub>2 Max</sub> (ml/min/kg)	27.26 ± 2.23	32.33 ± 5.49 <sup>§</sup>	22.04 ± 2.15	22.71 ± 2.23
W <sub>Max</sub> (W)	142.18 ± 16.6	167.5 ± 18.4* <sup>§</sup>	117.92 ± 11.41	100.77 ± 10.72
Test duration (min)	10.88 ± 1.14	12.77 ± 1.14* <sup>§</sup>	9.62 ± 0.49	7.54 ± 0.64
Breathing frequency	40.56 ± 1.67	47.87 ± 1.88*	35.17 ± 2.06	34.92 ± 2.03
V <sub>T</sub> (ml)	2050.15 ± 182.97	2044.22 ± 177.22	2004.34 ± 188.86	1754.42 ± 208.94
RER <sub>Max</sub>	1.23 ± 0.02	1.20 ± 0.04	1.19 ± 0.03	1.15 ± 0.02
HR rest (beats/min)	69.13 ± 2.29	63.25 ± 2.16*	71 ± 2.49	70.15 ± 2.75
HR <sub>Max</sub> (beats/min)	160.56 ± 3.39	162.19 ± 4.48 <sup>§</sup>	148.23 ± 5.37	140.23 ± 6.24
HR after 2' (beats/min)	117.56 ± 4.82	122.94 ± 4.65*	106.67 ± 4.23	108.15 ± 5.64
Lactate <sub>Max</sub> (mmol/L)	5.94 ± 0.45	5.74 ± 0.35	5.18 ± 0.59	4.62 ± 0.39
Lactate after 2' (mmol/L)	8.02 ± 0.84	10.34 ± 0.57 <sup>§</sup>	7.44 ± 0.67	6.39 ± 0.48
* Significant difference compared to baseline measurement (p < 0.05)				
§ Significant difference compared to SED (p < 0.05)				
EX, exercise intervention group; SED, non-exercise control group; wk, weeks; tidal volume, V <sub>T</sub> RER, respiratory exchange ratio (V <sub>CO2</sub> /V <sub>O2</sub> ); HR, heart rate.				

Note. Values are mean ± SE.

### 5.3.2 Isometric knee muscle strength

Muscle strength of SED remained stable during 12 weeks of usual care (p > 0.05, table 14). Compared to SED, EX knee 180°/s extension fatigue of the strongest leg (p < 0.05), 45° flexion (p < 0.05) and 180°/s extension fatigue (p < 0.01) of the weakest leg significantly improved after 12 weeks of high intensity exercise. Furthermore, within EX knee 45° extension (p < 0.05), 180° extension (p < 0.05) of the strongest leg and knee 45° extension (p < 0.01), 45° flexion (p < 0.01), 90° extension (p < 0.01), 90° flexion (p < 0.001) and 180° extension (p < 0.01) of the weakest leg improved, compared to baseline measurements.

**Table 14.** Overview of parameters describing the isometric knee muscle strength testing in EX and SED, before and after 12 weeks of intervention.

	EX		SED	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
<b>Strongest leg</b>				
45° extension	111.63 ± 8.77	126.67 ± 10.58*	98.17 ± 11.53	109.67 ± 7.89
45° flexion	80.25 ± 6.65	86.07 ± 9.56	62.92 ± 6.14	69.08 ± 6.36
90° extension	142.38 ± 12.13	149.13 ± 12.42	114.17 ± 14.12	136.25 ± 12.06
90° flexion	62.06 ± 4.92	70.07 ± 5.77	53.17 ± 5.53	57.33 ± 4.29
180° extension	83.87 ± 7.22	91.6 ± 9.22*	68.83 ± 5.52	71.54 ± 6.26
180° flexion	52.68 ± 5.61	57.6 ± 5.86	42.5 ± 3.05	43.18 ± 3.95
180°/s extension	18.47 ± 3.02	9.52 ± 0.9 <sup>§</sup>	13.25 ± 1.02	12.99 ± 1.22
fatigue				
180°/s flexion	21.67 ± 3.15	11.63 ± 0.98	13.33 ± 1.44	17.54 ± 2.19
fatigue				
<b>Weakest leg</b>				
45° extension	101.13 ± 11.25	119.6 ± 11.67*	88.5 ± 13.28	100 ± 10.4
45° flexion	63.68 ± 6.52	76.67 ± 6.47* <sup>§</sup>	50.17 ± 8.96	61.67 ± 8.16
90° extension	111.75 ± 12.36	131.267 ± 12.13*	104.08 ± 14.38	115.58 ± 12.87
90° flexion	50.37 ± 4.51	61.47 ± 5.75*	41.91 ± 26.68	51.5 ± 5.78
180° extension	74.13 ± 8.88	82.87 ± 9.71*	61.25 ± 7.65	68 ± 6.78
180° flexion	42.25 ± 6.17	46.67 ± 6.36	35.67 ± 4.61	37.27 ± 4.67
180°/s extension	17.41 ± 2.71	9.67 ± 0.98 <sup>§</sup>	19.92 ± 4.25	12.31 ± 1.09
fatigue				
180°/s flexion	29.88 ± 3.27	17.06 ± 2.87	21.17 ± 5.87	22.51 ± 5.18
fatigue				
* Significant difference compared to baseline measurement (p < 0.05)				
§ Significant difference compared to SED (p < 0.05)				

Note. Values are mean ± SE.

### 5.3.3 Body composition

Following 12 weeks of exercise or usual care, subtotal body weight and subtotal lean tissue mass, remained stable in both groups (p > 0.05). However, the subtotal FM and FM % were significantly lower in EX, compared to SED.

**Table 15.** Overview of parameters describing body composition for EX and SED at baseline, before and after 12 weeks of intervention.

	EX		SED	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
Subtotal mass (kg)	62.25 ± 3.11	61.18 ± 2.83	69.99 ± 3.21	69.38 ± 2.88
Subtotal lean tissue mass (kg)	42.54 ± 2.56	42.34 ± 2.48	44.98 ± 2.53	45.16 ± 2.31
Subtotal fat mass (kg)	17.85 ± 1.18	16.98 ± 1.18 <sup>§</sup>	23.07 ± 1.77	23.17 ± 1.71
Fat mass percentage (%)	28.93 ± 1.67	28.13 ± 1.88 <sup>§</sup>	33.38 ± 1.89	33.11 ± 2.04
* Significant difference compared to baseline measurement (p < 0.05)				
§ Significant difference compared to SED (p < 0.05)				

Note. Values are mean ± SE.

## 6 Discussion

In the present randomized controlled trial, we investigated the impact of MS on the CMR profile. Furthermore, we investigated the impact of high intensity exercise on the CMR profile and whether we could improve the outcome. For this reason we investigated the prevalence of CMR factors in 52 MS patients and 26 HC.

### 6.1 Screening study

#### 6.1.1 Primary outcome measures

In summary, our data suggest that MS affects the CMR profile. Furthermore, patients with MS are more likely to develop cardiovascular events based on lipid and BMI profile within 10 and 30 years. However, to our knowledge, data on the development of CVDs in MS are inconsistent. Several articles report an increased mortality due to CVDs in MS, compared to the general population. Furthermore, it is suggested that patients with MS are more likely to develop vascular disorders, whereas others report that CVDs were less common in patients with MS compared to HC (17, 46). Koch-Henriksen et al. (21), Kang et al. (22) and Lavela et al. (47) also reported an increased risk for developing CVDs in MS patients, as we did. However, this was in contrast with Moccia et al. (48), who reported that the global cardiovascular risk did not appear to be different between subjects with and without MS. The differences we report, might be ascribed to the lower physical activity of the participants in our study (21). Moccia et al. only used the Framingham formula based on BMI and did not include the formula based on lipid levels, which could partly explain the difference of observations. Furthermore, it has been suggested that MS patients are more prone to develop CVDs, due to the use of glucocorticoids and mitoxantrone. These drugs are associated with an increased risk for developing CVDs (49, 50). Also immune system dysfunction and inflammation could also contribute to the development of CVD (51).

Patients with MS showed higher plasma glucose concentrations at multiple time points during the OGTT, compared to HC. Diabetic glucose levels were detected in 17.2 % of the MS patients, while none of the HC displayed such values. Furthermore, we detected in 17.3 % of the patients with MS an IFG, while none of the HC showed IFG. Those results are in line with previous results of Wens et al. (14). They already reported a higher IGT prevalence in patients with MS, compared to HC. The same findings were also reported by Warren and Warren (52). However, our findings are in contrast with other studies (46, 53), which reported lower plasma glucose concentrations in patients with MS compared to HC. These differences might be attributable to the fact that MS patients of those studies were more physical active than our cohort and for that reason had lower plasma glucose levels. Furthermore, we also reported significant higher plasma glucose and serum insulin tAUC, compared with HC. Wens et al. (14) previously reported similar results. Also the HOMA-IR was significantly elevated in patients with MS, suggesting that the function of beta cells in the pancreatic islets of the pancreas are more affected in a way that our body loses sensitivity to insulin. This implies that our body fails to respond to the normal actions of the hormone. Based on those results, we could suggest that MS patients are more likely to have IGT and insulin resistance. These findings could partly be explained by physical inactivity in MS patients, which



directly contributes to the cascade of events, resulting in reduced insulin sensitivity and glucose intolerance. However, in the present study, the self-reported level of physical activity did not differ between MS patients and HC. Due to present findings, we could suggest that MS affects glucose tolerance in a negative way.

As reported in other studies (22, 47, 53, 54), the present study showed slightly elevated total cholesterol, HDL- and LDL cholesterol and TG levels compared with HC, though these were not significant. This might be an interesting finding, since higher LDL levels in turn contribute to development of cardiovascular events (55) and they even have a negative influence on the disease progression of MS (56). However, contrasting results exist. Some researchers reported that hypercholesterolemia is less frequent in patients with MS compared to HC (17). These differences might be attributable to the fact again, that MS patients in those studies had a higher physical activity level, which in turn lowers the cholesterol levels. In the present study, both groups were matched for physical activity level, as for age, weight and length, which could partly explain the fact that no differences were observed between MS patients and HC.

Impaired sympathetic and parasympathetic nervous systems in MS patients were already reported by several research groups (57-59). However, reports related to functions of the left or right ventricles are conflicting. Akgül et al. (60) reported LV dysfunction with preserved RV function in MS patients. However, Strotmann et al. (61) reported that LV function was not affected in MS patients. Ziaber et al. (62) reported a significant decrease in LV EF of MS patients, compared to HC. Reduced LV EF in MS patients was also reported by Olindo et al. (63) and Beer et al. (23).

In the present study, cardiac symptoms were not noted in any patients with MS. Nevertheless, transthoracic 2D echocardiography showed abnormalities of the LV diastolic and systolic function in MS patients, whereas the same findings were reported by Akgüll et al (60). MS patients also showed a reduced LV EF, which has also been reported by other groups (23, 62). Furthermore, we suggest that MS patients are more likely to develop LV diastolic dysfunction compared to HC, which has also been suggested by Akgüll et al (60). The pathophysiological mechanism responsible for LV dysfunction was also not completely clear in our study. As MS patients and HC were matched for physical activity level, decreased physical activity does not seem to play an important role on developing LV dysfunction in patients with MS. The cause for developing LV diastolic dysfunction in MS patients still remains unknown.

#### 6.1.2 Secondary outcome measures

Patients with MS showed a reduced  $VO_{2Max}$ , compared to HC, meaning that MS patients have a lower maximal aerobic capacity, which is in accordance with Kerling et al. (64) who also reported a reduced  $VO_{2Max}$  in MS patients compared to HC. This will affect their capacity to sport and perform at their maximal level. Compared to MS patients, test duration in HC was higher. However, the majority of the MS patients reached their maximal endurance capacity ( $RER \geq 1.10$ ). Furthermore MS patients showed a lower maximal heart rate during exercise, compared to HC. This can possibly be explained due to the fact that these patients might have impaired chronotropic regulation at baseline. This enables the heart to increase rate commensurate with increased activity or demand (57, 65). This partly explains why MS patients have a lower HR after two

minutes of recovery compared to HC. Otherwise, LV dysfunction could also contribute to the lower cardiac parameters in MS patients. Overall, MS affects the physical fitness.

Lean tissue mass and body fat, has already been investigated in MS. Some studies reported similar total body fat percentages and total body lean tissue mass in MS patients and HC (66, 67). However we observed a higher subtotal fat mass and fat mass percentage, but similar subtotal lean tissue mass in MS patients, compared to HC. This could be ascribed to the difference in reporting. Present study reported subtotal mass, as others reported total mass.

## 6.2 Intervention study

As mentioned above, we investigated the impact of high intensity exercise on the CMR profile in MS patients and whether we could improve the profile. For this reason, we enrolled 33 MS patients with the highest CMR profile. The participants at the intervention were divided in an exercise intervention group (n = 18) or non-exercise control group (n = 15). The MS patients in EX participated in a 12-week high intensity interval training, which was supervised.

### 6.2.1 Primary outcome measures

We were the first to investigate the effect of MS on the CMR profile and whether the outcome can be improved following exercise therapy. In the screening study, MS patients showed an elevated cardiovascular risk percentage compared to HC. However, after 12 weeks of training we did not observe any improvements in EX compared to baseline risk calculation. We also did not find a difference between the post measurements of MS patients in EX and the normal risk. This can be explained by the Framingham CVD risk calculation. Regardless whether the patients performed physical exercises, there were no significant changes in cholesterol levels or BMI after 12 weeks of HIT training. For this reason, no difference could be observed between baseline and post CVD risk calculation. As expected, no overall differences were observed in SED after intervention period, as the participants had retained their usual care.

It is known that the prevalence of IGT in MS is elevated (14), therefore researchers were interested in the effect of HIT exercise on glucose tolerance MS and whether exercise could improve the glucose disposal. Interestingly, MS patients allocated to EX presented slightly lower plasma glucose concentrations after 12 weeks of training, but it was not significantly lower. Furthermore, insulin levels and glucose and insulin tAUC were not different, compared to baseline. This was in contrast with Wens et al. (30), who reported significantly decreasing fasting glucose levels after HIT training. In addition, they reported an improvement of glucose tAUC, which tended to be significant. Furthermore, they reported no significant changes in fasting insulin levels, which were similar to our results. These differences between the present and former research could be ascribed to the inter-subject variability, as also suggested by Wens et al. (30). They also suggested that the total exercise duration should be taken into account when designing exercise programs to improve insulin action. Because the total volume of the endurance training, being lower in in HIT training compared to high intensity continuous training, could also, partly, explain the unchanged insulin levels of EX compared to baseline measurement.

MS patients presented no changes in venous blood sample analysis in terms of cholesterol or TG concentrations after 12 weeks of HIT training. Paoli et al. (68) showed a significant decrease in lipid profile (total-, HDL- and LDL-cholesterol and TG levels) after 12 weeks of high intensity aerobic exercise in healthy untrained elderly men. Racil et al. (69) reported also a significant decrease in TG and total cholesterol levels after 12 weeks of high intensity interval training in obese adolescent females. These differences could partly be ascribed to the effect of MS on the metabolic flexibility and lipid consumption. These results could suggest that MS patients react differently on lipid consumption during HIT training, due to the disease.

Furthermore, we wanted to improve the echocardiographic parameters by exercise training in MS patients. To our knowledge, this is the first study that investigated the effect of HIT training on LV function in MS patients. After 12 weeks of training, EX participants showed an improvement of the diastolic function, but results were not significantly different, compared to baseline. However, LV EF was significantly higher in EX after 12 weeks of training, compared to baseline. Improvements of LV EF were also reported by Bronstad et al. (70) and Wisloff et al. (33) after HIT training, in respectively chronic obstructive pulmonary disease patients and elder heart failure patients. However, both groups reported improvements in different populations. Furthermore, Bronstad et al. (70) only reported improvements of systolic function, which is in contrast with our observations because we only see a positive trend in diastolic functions. These differences could partly be explained by the difference in diseases. IVRT was significantly lower in EX after the intervention study, compared to SED. This might be an important factor, because prolonged IVRT is a marker for diastolic dysfunction.

Future studies are needed to determine whether other exercise programs are more effective in improving LV function in MS patients than high intensity interval training, as applied in this study and for discussing possible results.

### 6.2.2 Secondary outcome measures

The present study showed an improvement of the endurance capacity. This is in line with other articles which reported that exercise intensity is an important factor to improve cardiorespiratory fitness. There was an improvement of the  $VO_{2Max}$  in EX compared to SED, which was also reported by Wens et al. (29), Schmidt et al. (71) and Petajan et al. (27). Furthermore, there was an improvement in time duration, which can partly be explained by the higher  $VO_{2Max}$  in EX and also by the improvement in muscle strength after 12 weeks of training. MS patients in EX also showed improvements in HR. It is known that exercise is able to increase HR and reverse, partially, impaired chronotropic regulation. In turn this could contribute to the exercise-induced increase in exercise capacity and other outcome measures (58, 72-74).

Following 12 weeks of HIT exercise, muscle strength improved in both legs, but more substantially in the weakest leg in EX, whereas it remained stable in SED. Similar results were reported by Wens et al. (29). MS patients in that study presented an improvement of knee flexion and extension of the weakest leg after 12 weeks of HIT training.

After 12 weeks of intervention, both EX as SED did show some differences in total body composition. Subtotal fat mass and FM% were significantly lower in EX, compared to SED. Yet, those variables were already different at baseline and cannot be ascribed to the intervention. However, subtotal lean tissue mass, as well as subtotal body weight did not change. Wens et al. (29) reported a significant increase in the amount of muscle mass, whereas body fat tended to decrease in MS patients after 12 weeks of training. These differences could be attributed to the fact that this cohort responded differently to exercise, compared to the cohort of the study of Wens et al. In this regard Dalgas et al. (75) reported similar results in case of FM%. In summary, subtotal body estimations of body fat did not change during the intervention. This can partially be explained by the fact that we did not obtain a daily dietary energy intake. The subjects were not asked to change their daily energy intake during the study.



## 7 Limitations

The present study had some limitations, resulting in recommendations for future research. Because this is the first investigation of the effect of MS on CMR profile and the influence of exercise therapy on CMR profile, researchers were not able to perform a pre-trial power analysis, due to the absence of a defined effect size. Secondly, given some baseline differences between EX and SED patients, we were not able to ascribe all improvements or changes after 12 weeks of training to the exercise therapy. Furthermore, since self-reported physical activity measures are not perfect objective measurements, we propose the use of accelerometers in future studies. Also the inclusion of a follow up examination after 24 weeks, could be recommended in future studies to see whether the CMR profiles improves after an additionally 12 weeks. Finally, given the nature of design, social interactions between MS patients could possibly influence intervention outcomes.

## 8 Conclusion

In conclusion, the present study revealed that patients with MS have a higher CMR profile compared to HC, causing MS patients to be more likely to develop cardiovascular events, due to several contributing factors. In addition, MS patients showed elevated plasma glucose concentrations at multiple time points during the OGTT, compared to HC, which suggest the presence of IGT. Furthermore, the mean level of BMI exceeded the level recommended by the WHO. Next, MS patients showed an elevated prevalence of LV dysfunction compared to HC. Albeit these observed secondary health complications, the CMR profile of MS patients did not improve after 12 weeks of HIT training. Despite the fact that exercise therapy had no effect on the CMR profile or LV function, results showed an improvement in endurance capacity and knee muscle strength in the weakest leg. Future research is necessary to determine whether other training intensities are able to improve CMR profile in MS patients.



## 9 References

1. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature*. 1999;399(6738 Suppl):A40-7.
2. Compston A. McAlpine's multiple sclerosis. G Ebers HL, I McDonald, B Matthews, H Wekerle., editor. London: Churchill Livingstone; 1998.
3. Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science*. 1985;230(4729):1043-5.
4. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*. 1995;80(5):695-705.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359(9313):1221-31.
6. Communications BM. multiple sclerosis. png: Blausen Medical Communications; 2015.
7. Nakahara J, Maeda M, Aiso S, Suzuki N. Current concepts in multiple sclerosis: autoimmunity versus oligodendroglialopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):26-34.
8. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288-99.
9. Ladislav F. Progression types of Multiple sclerosis. In: sclerosis PtoM, editor. SVG2009.
10. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-52.
11. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):343-54.
12. Häggström M. Symptoms of multiple sclerosis. In: diagrams Hb, editor. SVG2009.
13. Motl RW, Arnett PA, Smith MM, Barwick FH, Ahlstrom B, Stover EJ. Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(1):140-2.
14. Wens I, Dalgas U, Deckx N, Cools N, Eijnde B. Does multiple sclerosis affect glucose tolerance? *Mult Scler*. 2013;20(9):1273-6.
15. Wens I, Dalgas U, Stenager E, Eijnde BO. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis - a systematic review. *Mult Scler*. 2013;19(12):1556-64.
16. Brunzell JD. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk. In: Risk LMipWC, editor. jpeg: journal of the American college of Cardiology; 2008.
17. Allen NB, Lichtman JH, Cohen HW, Fang J, Brass LM, Alderman MH. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology*. 2008;30(4):234-8.
18. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356(3):213-5.
19. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1138-45.
20. Slawta JN, Wilcox AR, McCubbin JA, Nalle DJ, Fox SD, Anderson G. Health behaviors, body composition, and coronary heart disease risk in women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 84. United States2003. p. 1823-30.
21. Koch-Henriksen N, Bronnum-Hansen H, Stenager E. Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis: results from the Danish Multiple Sclerosis Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(1):56-9.
22. Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1215-9.
23. Beer M, Sandstede J, Weillbach F, Spindler M, Buchner S, Krug A, et al. Cardiac metabolism and function in patients with multiple sclerosis: a combined 31P-MR-spectroscopy and MRI study. *Rofo*. 2001;173(5):399-404.
24. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*. 19. England1998. p. 990-1003.
25. Stuifbergen AK. Physical activity and perceived health status in persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 1997;29(4):238-43.
26. Stuifbergen AK, Blozis SA, Harrison TC, Becker HA. Exercise, functional limitations, and quality of life: A longitudinal study of persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(7):935-43.
27. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39(4):432-41.
28. Kjolhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler*. 2012;18(9):1215-28.
29. Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Grevendonk L, Verboven K, Hansen D, et al. High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2015;10(9):e0133697.
30. Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Verboven K, Hansen D, Deckx N, et al. High intensity aerobic and resistance exercise can improve glucose tolerance in persons with multiple sclerosis - a randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2016;Under Review.
31. Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Krekels M, Grevendonk L, Eijnde BO. Multiple sclerosis affects skeletal muscle characteristics. *PLoS One*. 2014;9(9):e108158.
32. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346-54.



33. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 115. United States 2007. p. 3086-94.
34. Benda NM, Seeger JP, Stevens GG, Hijmans-Kersten BT, van Dijk AP, Bellersen L, et al. Effects of High-Intensity Interval Training versus Continuous Training on Physical Fitness, Cardiovascular Function and Quality of Life in Heart Failure Patients. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141256.
35. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
36. Washburn RA, Zhu W, McAuley E, Frogley M, Figoni SF. The physical activity scale for individuals with physical disabilities: development and evaluation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(2):193-200.
37. Thoumie P, Lamotte D, Cantalloube S, Faucher M, Amarenco G. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(4):485-91.
38. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
39. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, et al. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes and Point-of-Care Testing (IFCC-SD-WG-SEPOCT). *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(12):1486-90.
40. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87.
41. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
42. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 15. United States 2002. p. 167-84.
43. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.
44. Broekmans T, Roelants M, Feys P, Alders G, Gijbels D, Hanssen I, et al. Effects of long-term resistance training and simultaneous electro-stimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(4):468-77.
45. Organization WH. Obesity and overweight Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015 [Available from: <http://www.who.int/about/contact/hq/en/>].
46. Fleming ST, Blake RL, Jr. Patterns of comorbidity in elderly patients with multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(10):1127-32.
47. Lavelle SL, Prohaska TR, Furner S, Weaver FM. Chronic diseases in male veterans with multiple sclerosis. *Prev Chronic Dis*. 2012;9:E55.
48. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Maniscalco GT, De Rosa A, Russo C, et al. The Framingham cardiovascular risk score in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(8):1176-83.
49. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 141. United States 2004. p. 764-70.
50. Murray TJ. The cardiac effects of mitoxantrone: do the benefits in multiple sclerosis outweigh the risks? *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(2):265-74.
51. Cheng X, Yu X, Ding YJ, Fu QQ, Xie JJ, Tang TT, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol*. 127. United States 2008. p. 89-97.
52. Warren S, Warren KG. Multiple sclerosis and associated diseases: a relationship to diabetes mellitus. *Can J Neurol Sci*. 1981;8(1):35-9.
53. Sternberg Z, Leung C, Sternberg D, Li F, Karmon Y, Chadha K, et al. The prevalence of the classical and non-classical cardiovascular risk factors in multiple sclerosis patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(1):104-11.
54. Sternberg Z, Leung C, Sternberg D, Yu J, Hojnacki D. Disease modifying therapies modulate cardiovascular risk factors in patients with multiple sclerosis. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(2):33-9.
55. Johnson CL, Rifkind BM, Sempos CT, Carroll MD, Bachorik PS, Briefel RR, et al. Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. *JAMA*. 1993;269(23):3002-8.
56. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Mahfooz N, Carl E, Drake A, Schneider J, et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2011;8:127.
57. Hansen D, Wens I, Dendale P, Eijnde BO. Exercise-onset heart rate increase is slowed in multiple sclerosis patients: does a disturbed cardiac autonomic control affect exercise tolerance? *NeuroRehabilitation*. 2013;33(1):139-46.
58. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123(9):1010-20.
59. Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR, Levine TB, Levine AB, Rogers FJ, et al. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J*. 1999;138(2 Pt 1):233-40.
60. Akgul F, McLek I, Duman T, Seyfeli E, Seydaliyeva T, Yalcin F. Subclinical left ventricular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 114. Denmark 2006. p. 114-8.

61. Strotmann JM, Spindler M, Weilbach FX, Gold R, Ertl G, Voelker W. Myocardial function in patients with multiple sclerosis treated with low-dose mitoxantrone. *Am J Cardiol.* 89. United States 2002. p. 1222-5.
62. Ziaber J, Chmielewski H, Dryjanski T, Goch JH. Evaluation of myocardial muscle functional parameters in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1997;95(6):335-7.
63. Olindo S, Guillon B, Helias J, Phillibert B, Magne C, Feve JR. Decrease in heart ventricular ejection fraction during multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 9. England 2002. p. 287-91.
64. Kerling A, Keweloh K, Tegtbur U, Kuck M, Grams L, Horstmann H, et al. Physical capacity and quality of life in patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(1):97-104.
65. Hansen D, Wens I, Keytsman C, Eijnde BO, Dendale P. Is long-term exercise intervention effective to improve cardiac autonomic control during exercise in subjects with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015;51(2):223-31.
66. Dubbert PM, Carithers T, Sumner AE, Barbour KA, Clark BL, Hall JE, et al. Obesity, physical inactivity, and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci.* 2002;324(3):116-26.
67. Mahler A, Steiniger J, Bock M, Brandt AU, Haas V, Boschmann M, et al. Is metabolic flexibility altered in multiple sclerosis patients? *PLoS One.* 2012;7(8):e43675.
68. Paoli A, Pacelli QF, Moro T, Marcolin G, Neri M, Battaglia G, et al. Effects of high-intensity circuit training, low-intensity circuit training and endurance training on blood pressure and lipoproteins in middle-aged overweight men. *Lipids Health Dis.* 12 2013. p. 131.
69. Racil G, Ben Ounis O, Hammouda O, Kallel A, Zouhal H, Chamari K, et al. Effects of high vs. moderate exercise intensity during interval training on lipids and adiponectin levels in obese young females. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(10):2531-40.
70. Bronstad E, Tjonna AE, Rognmo O, Dalen H, Heggli AM, Wisloff U, et al. Aerobic exercise training improves right- and left ventricular systolic function in patients with COPD. *Copd.* 2013;10(3):300-6.
71. Schmidt S, Wonneberger M. Long-term endurance exercise improves aerobic capacity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: impact of baseline fatigue. *J Neurol Sci.* 336. Netherlands: 2013 Elsevier B.V; 2014. p. 29-35.
72. Brubaker PH, Kitzman DW. Prevalence and management of chronotropic incompetence in heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2007;9(3):229-35.
73. Miozzi R, Benatti FB, Lucide de Sa Pinto A, Lima FR, Borba EF, Prado DM, et al. Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(8):1159-66.
74. Morton RD, West DJ, Stephens JW, Bain SC, Bracken RM. Heart rate prescribed walking training improves cardiorespiratory fitness but not glycaemic control in people with type 2 diabetes. *J Sports Sci.* 2010;28(1):93-9.
75. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(11):1367-76.



## 10 Annex

### 10.1 Annex A: informed consent (Dutch)

Titel van de studie: De invloed van revalidatietherapie op cardiometabole risico factoren bij personen met multiple sclerose.

Opdrachtgever: Universiteit Hasselt, Agoralaan, gebouw D, Diepenbeek

Onderzoeksinstelling: REVAL – Rehabilitation Research Center

Comité voor Medische Ethiek: Ethische toetsingscommissie Jessa Ziekenhuis en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt

Lokale arts-onderzoekers:

1. Universitaire Campus, Universiteit Hasselt, gebouw A

Naam lokale onderzoeker: Dr. Ir. Inez Wens, Prof. Dr. Bert Op' Eijnde, Prof. Dr. Peter Feys

E-mailadres lokale onderzoeker: inez.wens@uhasselt.be

2. Jessa ziekenhuis, Campus Jessa, Hasselt

Naam lokale onderzoeker: Prof. Dr. Paul Dendale, Prof. Dr. Dominique Hansen

E-mailadres lokale onderzoeker: paul.dendale@uhasselt.be

I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen

#### **Inleiding**

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinische studie ter evaluatie van een trainingsinterventie op bepaalde secundaire gezondheidsproblemen van uw ziekte. In dit onderzoek willen wij nagaan of personen met multiple sclerose een verhoogd cardiometabool risicoprofiel hebben in vergelijking met gezonde personen. Daarnaast zal ook het effect van een revalidatieprogramma op dit cardiometabool risicoprofiel onderzocht worden.

Voordat u beslist over uw deelname aan deze studie willen we u wat meer informatie geven over wat dit betekent op organisatorisch vlak en wat de eventuele voordelen en risico's voor u zijn. Zo kan u een beslissing nemen op basis van de juiste informatie. Dit wordt "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Wij vragen u de volgende pagina's met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de onderzoeker of zijn of haar vertegenwoordiger. Dit document bestaat uit 3 delen: essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke toestemming en bijlagen waarin u meer details terugvindt over bepaalde onderdelen van de basisinformatie.

#### **Als u aan deze klinische studie deelneemt, dient u het volgende te weten:**

- Deze klinische studie wordt opgestart na evaluatie door één of meerdere ethische comité(s).
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de onderzoeker laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten.
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Er worden u geen kosten aangerekend voor specifieke behandelingen, bezoeken / consultaties, onderzoeken in het kader van deze studie.
- Er is een verzekering afgesloten voor het geval dat u schade zou oplopen in het kader van uw deelname aan deze klinische studie.
- Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de arts-onderzoeker of een medewerker van zijn of haar team.

Aanvullende informatie over "Rechten van de deelnemer aan een klinische studie" vindt u in bijlage 3.

## **Doelstelling en beschrijving van het studieprotocol**

Wij nodigen u uit om deel te nemen aan een klinische studie inzake onderzoek naar cardiometabole risicofactoren in multiple sclerose en het effect van een inspanningsinterventie.

1. Wij willen nagaan of patiënten met multiple sclerose (MS) een verhoogd cardiometabool risicoprofiel (verhoogde bloeddruk, andere lichaamssamenstelling, verstoorde hart/autonome functie, ontsteking, verstoord vetmetabolisme, verstoorde glucose tolerantie..) hebben in vergelijking met gezonde personen.
2. Daarnaast willen wij onderzoeken wat het effect is van een trainingsprogramma op deze secundaire gezondheidsproblemen in MS.
3. Verder willen wij onderzoeken welke de onderliggende mechanismen van verstoorde glucosetolerantie en insulinesensitiviteit in deze populatie zijn, en dit a.d.h.v. spierbiopten.
4. We willen ook het effect van een trainingsprogramma nagaan op de cognitieve en motorische functie, levenskwaliteit en de hersenstructuren en - functie bij mensen met MS
5. Tenslotte willen we nagaan of personen die deelnamen aan deze studie, baat zouden hebben bij het volgen van een revalidatie programma in de thuisomgeving, om zo een vermindering van cardiometabole risicofactoren te behouden in de toekomst.

Inclusiecriteria proefpersonen: MS patiënten (EDSS 0,5-7) + gezonde proefpersonen, man/vrouw, >18 jaar, in het bezit van een ondertekend informatie- en toestemmingsdocument.

Eerst zullen de risicoprofielen van beide MS patiënten vergeleken worden met deze van gezonde controle personen. Vervolgens zullen MS patiënten met een verhoogd cardiometabool risicoprofiel, dit wil zeggen 2 of meer verstoorde testen, deelnemen aan de interventiestudie, waarbij ze toegewezen worden aan ofwel een sedentaire groep (traditionele zorg), ofwel een trainingsgroep. Na 12 weken zullen de metingen herhaald worden om het effect van revalidatie training op het cardiometabool profiel te onderzoeken.

Tenslotte zullen beide groepen een thuis programma (12 weken) toegewezen krijgen. De subjecten die een sedentaire, traditionele zorg ontvingen, krijgen een programma met inspanning aan een lage intensiteit. De subjecten die deel uitmaakten van de interventiegroep, krijgen een thuisprogramma (12 weken) met inspanning aan een lagere intensiteit, dan dewelke ze kregen tijdens de interventiestudie. Op deze manier zal het effect van een langdurige training in de thuisomgeving onderzocht worden en zullen de metingen opnieuw uitgevoerd worden na 12 weken in het thuisprogramma.

## **Verloop van de studie**

In het kader van uw deelname aan de studie en rekening houdend met uw medische situatie, zal een deel van de bezoeken en onderzoeken die we zullen beschrijven, deel uitmaken van de standaardzorgen in ons onderzoekscentrum terwijl anderen opgelegd worden door de studie.

In het eerste deel van het onderzoek zullen 60 MS patiënten en 30 gezonde subjecten gescreend worden op een verhoogd cardiometabool risicoprofiel. De MS patiënten met een verhoogd risico profiel, dwz meer dan 2 verstoorde metingen, zullen opgenomen worden in de interventie studie. Deze MS patiënten worden dan toegewezen aan een interventiegroep of een groep met sedentaire, traditionele zorg en dit gedurende een periode van 12 weken.

Tijdens de eerste 6 weken zullen de subjecten trainen aan een duur die gradueel toeneemt van 5x1 min (met telkens 1min rust interval), naar 5x2min. De subjecten zullen hier trainen aan een intensiteit die gelijk staat met de maximale inspanningscapaciteit. Tijdens de tweede periode van 6 weken, blijft de trainingsduur stabiel (5x2min), maar zal de intensiteit toenemen. Het tweede deel van de training zal bestaan uit krachttraining van de onderste en bovenste ledematen, tegen matige-hoge intensiteit. De subjecten zullen metingen omtrent cardiometabole risicofactoren ondergaan aan de start en na 12 weken. Indien MS patiënten niet in staat zijn dit programma van hoog intense intervaltraining uit te voeren, zal het trainingsprotocol aangepast worden naar individuele normen, met nog steeds het oog op intervaltraining.

In het tweede deel van het onderzoek zullen de subjecten een thuisprogramma volgen. Subjecten die een sedentaire, traditionele zorg ontvingen, zullen een thuisprogramma (12 weken) toegewezen krijgen met inspanning aan een lage intensiteit. De subjecten die deel uitmaakten van de interventiegroep, krijgen een thuisprogramma (12 weken) met inspanning aan een lagere intensiteit, dan dewelke ze kregen tijdens de interventiestudie.

Dit thuisprogramma (2x per week) is geïndividualiseerd per subject, en wordt opgesteld aan de hand van de verkregen resultaten tijdens de trainingsstudie. Opvolging en bijsturing van het programma zal via telefonisch contact en e-mail gebeuren. Metingen omtrent verhoogde cardiometabole risicofactoren zullen opnieuw uitgevoerd worden na 12 weken.

Tijdens deze studie zullen een aantal bloed- en/of spierweefsel stalen verzameld worden, die in het laboratorium verder onderzocht zullen worden, om zo uw cardiometabool risico profiel beter in kaart te kunnen brengen. Overblijvende stalen zullen gedurende 25 jaar bewaard worden in de Universitaire Biobank Limburg (UBiLim) voor eventueel toekomstig onderzoek. Het materiaal en de informatie opgeslagen in de biobank

worden enkel aan andere onderzoekers ter beschikking gesteld na voorafgaande wetenschappelijke en ethische goedkeuring door UBiLim en een ethisch comité, zonder dat hiervoor opnieuw uw toestemming wordt gevraagd of u hiervan verwittigd wordt, mits u hiervoor kiest bij het ondertekenen van de toestemmingsverklaring onderaan. Meer informatie over de biobank kan u terugvinden op de website : [www.UBiLim.be](http://www.UBiLim.be)"

### **Risico's en ongemakken**

Het onderzoek (metingen) wordt zodanig uitgevoerd dat het geen levensbedreigende risico's inhoudt. Mogelijks wordt u enkele tijdelijke ongemakken gewaar.

- Aangezien er gevraagd wordt nuchter naar de orale glucose tolerantietest te komen, kan u last hebben van duizeligheid, flauwte of een lage bloeddruk.
- Het nemen van het bloedstaal houdt geen noemenswaardige risico's in. Mogelijk voelt u een klein prik waarna u ietwat misselijk kan worden. Na de bloedafname kan er een kleine blauwe plek (hematoom) in de elleboogplooi ontstaan en kan het voor komen dat men op deze plek de polsslag voelt.
- Bepaalde proefpersonen ervaren misselijkheid en een beklemmend gevoel na het drinken van het suikerdrankje voor de glucosetolerantietest. Dit is echter maar een tijdelijke gewaarwording die normaal na 2uur verdwenen of sterk verminderd zal zijn.
- Het meten van uw lengte en het bepalen van uw gewicht om uw BMI te kunnen berekenen houdt echter geen risico's in en veroorzaakt geen ongemakken. Hetzelfde geldt voor het meten van de taille- en heupomtrek die we nodig hebben om de taille-heup ratio te berekenen.
- Het DEXA-toestel voor de bepaling van de lichaamssamenstelling werkt met zeer lage hoeveelheden röntgenstralingen waardoor er geen bijzondere maatregelen getroffen moeten worden en er bijgevolg geen risico is voor de algemene gezondheid.
- Huidplooiemetingen houden geen risico's in. Bepaalde proefpersonen zullen zich onwennig voelen aangezien men zich gedeeltelijk moet omkleden om de metingen uit te kunnen voeren. Het meten van de huidplooien kan ongaangenaam voelen en er kan een kleine, tijdelijke aftekening te zien zijn na het samenknijpen van huid.
- Het nemen van een spierbiopt door een deskundig persoon kan licht pijnlijk zijn, doch zijn er geen ernstige risico's voor de gezondheid aan verbonden. Er wordt in geen geval definitieve 'schade' aan de spier aangebracht door het nemen van een naaldbiopt. Het risico van een ontsteking van het wondje kan echter nooit uitgesloten worden. Tevens kan er een lokale bloeding optreden in de spier waardoor er een blauwe plek kan ontstaan. Zeer uitzonderlijk zal, als gevolg van beschadiging van een lokale gevoelszenuw, de gevoeligheid van de huid rond het wondje verdwijnen gedurende een periode van maximaal 3 maanden. Normaal moet binnen de 3 dagen na het biopt de lokale pijn volledig verdwenen zijn.
- Het uitvoeren van een echografisch cardiologisch onderzoek kan voor bepaalde personen onwennig voelen, aangezien het bovenlichaam ontbloot moet worden voor het uitvoeren van het onderzoek.
- Alle deelnemers krijgen een individueel trainingsschema en worden bijgestaan door ervaren kinesitherapeuten. Het trainingsschema start met oefeningen aan lage intensiteit, doorheen het programma zal er een geleidelijke toename plaatsvinden. U kan echter na de eerste 2 tot 3 trainingssessies toch last hebben van lichte spierstijfheid. Deze zijn een gevolg van een verbetering in uw conditie en zijn volledig onschadelijk.

### **Voordelen**

Indien u besluit om aan deze studie deel te nemen, brengt dit geen rechtstreekse voordelen met zich mee. Doch kan de revalidatietraining gunstig blijken te zijn voor de behandeling van uw aandoening of het verminderen van de symptomen ervan.

Wij zullen voor uw participatie in de studie geen financiële vergoeding uitkeren. Wel schenken we elke proefpersoon, op het einde van het onderzoek, een aantal Kinopolis bioscooptickets of een boekenbon. Daarnaast bieden we u de kans om gedurende 12 weken, gratis, een trainingsprogramma te volgen waarbij u door deskundigen wordt begeleid. Na het beëindigen van de studie krijgt u een volledig verslag van de resultaten van het onderzoek, dus alle berekende waarden en eventuele aanbevelingen m.b.t. uw levensstijl. Deze zijn natuurlijk enkel informatief. Uw deelname aan het onderzoek kan bovendien gezien worden als een onbaatzuchtige participatie in wetenschappelijk onderzoek.

### **Verzekering**

Deelname aan deze studie zal voor u geen extra kosten met zich meebrengen. Alle onkosten zijn ten laste van de onderzoekers. Indien er zich in de loop van het onderzoek echter problemen voordoen als direct gevolg van uw deelname aan de studie, kan er uiteraard beroep worden gedaan op de polis die het onderzoeksteam heeft afgesloten voor de verzekering van proefpersonen die participeren in het wetenschappelijk onderzoek.

### **Vertrouwelijkheid**

Het onderzoeksteam staat er garant voor dat zowel uw persoonlijke gegevens als alle onderzoeksresultaten die voortvloeien uit deze studie, op een vertrouwelijk, gecodeerde manier zullen behandeld worden in overeenstemming met artikel 7 en volgens de 'Wet op het Privéleven met Betrekking tot de Behandeling van Persoonlijke Gegevens' van 8 december 1992. Uw persoonlijke onderzoeksgegevens kunnen, met toestemming, slechts door daartoe gemachtigde medewerkers van de Universiteit Hasselt en de Commissie Medische Ethiek worden ingezien. De onderzoeksresultaten van deze studie zullen bekend gemaakt worden op congressen en gepubliceerd worden in wetenschappelijke tijdschriften, echter zonder dat uw identiteit bekend gemaakt wordt.

### **Stopzetting van de deelname**

Uw deelname is vrijwillig. U hebt het recht om uw deelname aan de studie om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten. Wel kan het voor de arts-onderzoeker en de opdrachtgever nuttig zijn om te weten of u zich terugtrekt omdat de aan de studiebehandeling verbonden beperkingen te zwaar zijn (bijvoorbeeld te veel onaangename bijwerkingen, te veel follow-upbezoeken).

Het is ook mogelijk dat de arts-onderzoeker uw deelname aan de studie stopzet omdat u zwanger bent, omdat hij/zij van mening is dat dit beter is voor uw gezondheid of omdat hij/zij vaststelt dat u zich niet aan de voorschriften voor deelname houdt.

Ook gebeurt het soms dat de bevoegde nationale of internationale autoriteiten, de ethische comités die aanvankelijk goedkeuring hadden gegeven voor de studie of de opdrachtgever de studie stopzetten omdat uit de verzamelde informatie blijkt dat de behandeling niet werkt (de gezondheid van de deelnemers verbetert niet voldoende) of dat de onderzochte behandeling meer of ernstigere bijwerkingen veroorzaakt dan verwacht of voor een andere reden zoals bijvoorbeeld de beslissing om de studie en de ontwikkeling van het onderzochte studiegeneesmiddel stop te zetten.

Het onderzoeksteam kan u zonder toestemming uit het onderzoek terugtrekken en bijgevolg uw deelname stopzetten in volgende gevallen:

- U houdt zich niet aan het onderzoeksprotocol (sessies niet bijwonen)
- U krijgt een ernstige ziekte of er is sprake van een aanzienlijke verslechtering van een andere ziekte dan MS
- U neemt deel aan een ander onderzoek
- De dosis of het soort medicatie dat u inneemt wijzigt grondig gedurende het verloop van dit project
- U wordt zwanger

### **Indien u aan deze studie deelneemt, vragen wij u het volgende:**

- Tenvolle mee te werken voor een correct verloop van de studie.
- Geen informatie over uw gezondheidstoestand, de geneesmiddelen die u gebruikt of de symptomen die u ervaart te verzwijgen.
- Niet deel te nemen aan een andere klinische studie met een experimentele behandeling -ongeacht of het een studiegeneesmiddel, medisch hulpmiddel of een procedure betreft- tijdens uw deelname aan de huidige studie.

### **U moet eveneens weten dat:**

Het voor uw veiligheid aanbevolen is om uw huisarts of andere behandelende artsen die bij uw behandeling betrokken zijn te informeren over uw deelname aan deze studie. Wij vragen u om hiervoor uw toestemming te geven. Indien u niet wenst dat zij hierover worden geïnformeerd, zullen wij uw keuze respecteren.

### **Goedkeuring van dit onderzoek**

Dit onderzoek werd goedgekeurd door de Ethische toetsingscommissie Jessa Ziekenhuis en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt. Nadat u deze informatie heeft gelezen, kan u steeds bij ons terecht voor vragen en/of meer informatie. Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd om te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming tot deelname geeft, dient u het bijbehorende toestemmingsformulier te ondertekenen. U krijgt een kopie van deze informatie en van het getekende toestemmingsformulier indien u besluit mee te doen. U kan het ons bezorgen bij aanvang van de studie of u kan het opsturen naar het volgende adres, maar wel voor aanvang van de studie:

*Dr. Ir. Inez Wens*

*REVAL – Rehabilitation Research Center*

*Agoralaan gebouw A*

*B-3590 Diepenbeek*

### **Contact**

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de onderzoeker (Dr. Wens Inez) of een medewerker van zijn/haar studieteam op het telefoonnummer (011/26 93 70 of [inez.wens@uhasselt.be](mailto:inez.wens@uhasselt.be)) of Prof. Dr. Bert Op't Eijnde ([bert.opteijnde@uhasselt.be](mailto:bert.opteijnde@uhasselt.be)) van de opleiding Revalidatiewetenschappen en Kinesitherapie Universiteit Hasselt (faculteit Geneeskunde & Levenswetenschappen).



Titel van de studie: **De invloed van revalidatietherapie op cardiometabole risico factoren bij personen met multiple sclerose.**

## II Geïnformeerde toestemming

### Deelnemer

Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de studie en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument en de bijlagen ervan.

Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid, te praten.

Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan deze studie vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan deze studie stop te zetten zonder dat dit mijn relatie schaadt met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid.

Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan deze studie gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de arts-onderzoeker en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Belgische wetgeving ter zake.

Ik stem in met de verwerking van mijn persoonlijke gegevens volgens de modaliteiten die zijn beschreven in de rubriek over het verzekeren van de vertrouwelijkheid (bijlage 3). Ik geef ook toestemming voor de overdracht naar en verwerking van mijn gecodeerde gegevens in andere landen dan België.

Gelieve te doorstrepen wat niet van toepassing is:

- Ik ga ermee akkoord / Ik ga er niet mee akkoord dat de studiegegevens die voor de hier vermelde studie worden verzameld, later zullen worden verwerkt, op voorwaarde dat deze verwerking beperkt blijft tot de context van de hier vermelde studie voor een betere kennis van de ziekte en de behandeling ervan.

- "Ik ga ermee akkoord / Ik ga er niet mee akkoord dat de tijdens de studie verzamelde biologische stalen gedurende 25 jaar bewaard worden in de biobank en eventueel gebruikt voor latere studies, zonder dat hiervoor opnieuw mijn toestemming wordt gevraagd, mits dit onderzoek door de juiste instanties werd goedgekeurd. "

- Ik ga ermee akkoord / Ik ga er niet mee akkoord dat mijn huisarts en andere specialisten die betrokken zijn bij mijn behandeling op de hoogte worden gesteld van mijn deelname aan deze klinische studie.

Ik heb een exemplaar ontvangen van de informatie aan de deelnemer en de geïnformeerde toestemming.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

Gelieve onderstaande gegevens zo volledig mogelijk in te vullen.

**Persoonlijke gegevens**

in DRUKLETTERS

Naam:

Geboortedatum:

Thuisadres:

Tel/GSM:

Email (indien frequent gebruikt):

Geslacht:

Aantal uren revalidatietraining per week:

Welke revalidatietraining ondergaat u:

Welke medicamenten neemt u momenteel in:

**Onderzoeker**

Ik ondergetekende Inez Wens, onderzoeker, verklaar de benodigde informatie inzake deze studie mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de laatste versie van de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk" en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Naam, Voornaam, Datum en handtekening  
van de vertegenwoordiger  
van de onderzoeker

Naam, Voornaam, Datum en handtekening  
van de onderzoeker

### III Aanvullende informatie

#### **1 : Aanvullende informatie over de organisatie van de studie**

Indien u besluit deel te nemen aan de studie en aan alle voorwaarden voor deelname voldoet, zal u onderstaande testen en onderzoeken doorlopen :

Alle proefpersonen ondergaan een reeks testen bij de start van de studie (meting 1) en na 12 weken worden deze testen herhaald (meting 2). Na het volgen van het thuisprogramma zullen de testen (meting 3) nogmaals herhaald worden. De drie metingen zijn identiek en bestaan telkens uit 5 meetsessies. Elke meet sessie zal telkens maximaal een halve dag in beslag nemen.

- Tijdens de eerste meet sessie zal een orale glucose tolerantietest worden uitgevoerd, hiervoor dien je nuchter te zijn. Tijdens deze 2 uur durende test worden enkele bloedstalen afgenomen. Via deze bloedstalen willen we nagaan of u glucose intolerant bent en dus een verhoogd risico loopt op het ontwikkelen van suikerziekte. Deze orale glucose tolerantietest wordt afgesloten met een ontbijt. Na het ontbijt wordt een krachttest uitgevoerd, waarmee wordt gepeild naar de algemene kracht van de proefpersonen.

- Tijdens de tweede meet sessie wordt een glucose clamp uitgevoerd, waarvoor je eveneens nuchter dient te zijn. Tijdens deze 2 uur durende test wordt een glucose- en insulineoplossing toegediend via een infuus en worden enkele bloedstalen afgenomen. Via deze bloedstalen kunnen we nagaan of u insuline resistent bent en dus een verhoogd risico loopt op de ontwikkeling van suikerziekte en andere cardiovasculaire aandoeningen.

- Tijdens de derde meet sessie wordt een cardiologisch onderzoek uitgevoerd, waarin de functie van uw hart wordt nagegaan. Er zal een echografisch onderzoek van uw hart worden uitgevoerd, alsook een paar klinische testen worden afgenomen (zoals het opstaan uit een stoel, een hand krachtmeting, druk zetten, ...), waarbij de reactie van uw hart wordt opgevolgd. Vervolgens zal een MRI scan worden afgenomen voor de functie van uw hersenen na te gaan en zullen een paar cognitieve tests en gecombineerde cognitief-motorische dubbeltaken worden afgenomen.

- Tijdens de vierde meet sessie wordt een spierbiopt afgenomen d.m.v. een holle naald, hierbij zal een klein stukje spierweefsel worden afgenomen uit de vastus lateralis van de quadriceps in het bovenbeen. Dit duurt ongeveer 30 minuten. Aan de hand van het verzamelde weefsel zullen we in het labo op een meer fundamenteel niveau onderzoek kunnen uitvoeren naar de werkingsmechanismen van de spiercellen en kunnen we hun reactie op fysieke activiteit nagaan.

- Tijdens de vijfde meet sessie wordt een inspanningstest uitgevoerd, waarmee wordt gekeken naar de algemene conditie van de proefpersonen. Tijdens deze meet sessie worden ook enkele basismetingen uitgevoerd. Deze omvatten het meten van uw bloeddruk en hartslag. Verder willen we een beter inzicht krijgen op uw lichaamssamenstelling. Dit doen we door uw BMI te berekenen, de taille-heup ratio te bepalen en een DEXA meting uit te voeren. Deze metingen zeggen ons meer over het percentage lichaamsvet, het risico op hart-en vaataandoeningen en het percentage vet vrije massa. Deze metingen samen nemen ongeveer 1 uur in beslag.

De eerste meting gaat van start in het najaar van 2014. Daarna wordt er, voor de proefpersonen die deel uitmaken van de trainingsgroepen, gestart met het trainingsprogramma. De eerste groep volgt een gepersonaliseerd trainingsprogramma bestaande uit uithoudingstraining en krachttraining. De andere groep krijgt een sedentaire, traditionele zorg zonder inspanningsinterventie. De training wordt individueel aangepast en de deelnemers staan onder begeleiding van deskundigen. De trainingssessies zullen doorgaan in gebouw A van de Universiteit Hasselt en dit 5 keer per cyclus van 2 weken. Vervolgens wordt een 12 weken durend thuis programma opgestart. Na het beëindigen van het trainingsprogramma en thuisprogramma worden de testen, zoals tijdens de eerste meting, opnieuw uitgevoerd tijdens de tweede en derde meting. Tenslotte wordt er een vergelijking gemaakt tussen de resultaten voor en na het trainingsprogramma, en het thuisprogramma.

#### **Metingen**

- **Klinische evaluatie:** U zal voor, tijdens en na het onderzoek nauwlettend opgevolgd worden door een neuroloog die deel uit maakt van het onderzoeksteam. De klinische gegevens die relevant zijn voor het onderzoek worden in het dossier van de deelnemer opgenomen.
- **Bloeddruk en hartslag:** om na te gaan of u last heeft van een hoge bloeddruk, oftewel hypertensie, gaan we uw bloeddruk en hartslag meten. Deze parameters worden opgevolgd tijdens de meet sessies, maar ook tijdens elke trainingssessie. In dit onderzoek maakt men gebruik van een sphygmomanometer, waarmee men tegelijkertijd bloeddruk en hartfrequentie kan meten.
- **Bloedafname:** er zullen een aantal bloedstalen (20ml, een eetlepel) genomen worden tijdens de orale glucose tolerantie test. Met deze stalen willen we nagaan of u de ingenomen suikeroplossing goed kan verwerken of eventueel glucose intolerant bent. Vervolgens willen we ook nagaan of het trainingsprogramma uw reactie op de ingenomen suiker beïnvloedt. Verder zullen we op deze bloedstalen ook een aantal andere stoffen meten, specifiek voor de hart- en hersen functie en het effect van training op deze parameters nagaan. De stalen wordt door een ervaren verpleegkundige afgenomen en de procedure zal gelijkaardig zijn aan een bloedafname tijdens een routinecontrole bij uw huisarts.

- **Cholesterol:** tijdens dit onderzoek zullen we ook uw cholesterolgehalte/vetmetabolisme bepalen. Dit is zeer vergelijkbaar met een routinemeting van uw cholesterol bij de huisarts.
- **Inflammatie:** de ontstekingswaarden van uw bloed zullen we bekijken via een bloedstaal.
- **Orale glucose tolerantie test (O.G.T.T.):** voor deze test is het belangrijk dat u nuchter naar de meet sessie komt. Dit wil zeggen dat u niks meer mag eten of drinken vanaf 22u aan de vooravond van de test. We starten de test met het nemen van een bloedstaaltje (uit de oorlel), daarna wordt u gevraagd een suikerdrankje te drinken. Vervolgens nemen we op regelmatige tijdstippen een nieuw bloedstaaltje af, tot 2u na inname van het suikerdrankje. Op deze manier willen we nagaan hoe snel uw lichaam het suikerdrankje verwerkt. Zo kunnen we glucose intolerantie en dus een verhoogd risico op de ontwikkeling van diabetes mellitus type 2, oftewel suikerziekte achterhalen.
- **Glucose clamp:** voor deze test is het belangrijk dat u nuchter naar de meet sessie komt. Dit wil zeggen dat u niks meer mag eten of drinken vanaf 22u aan de vooravond van de test. Tijdens deze 2 uur durende test wordt een glucose- en insulineoplossing toegediend via een infuus en worden enkele bloedstalen afgenomen. Via deze bloedstalen kunnen we nagaan of u insuline resistent bent en dus een verhoogd risico loopt op de ontwikkeling van suikerziekte en andere cardiovasculaire aandoeningen.
- **Lichaamssamenstelling:** om uw lichaamssamenstelling te bepalen gaan we uw lengte en gewicht meten om zo uw body mass index (BMI) te berekenen. Ook de omtrek van uw heup en taille zal men meten om de taille-heup ratio te bepalen. Vervolgens worden er huidplooien gemeten ter hoogte van de armen, benen, buik en rug. Tot slot gaan we met behulp van een dexta toestel de hoeveelheid lichaamsvet, de vet vrije masse en de botdichtheid berekenen. Het dexta toestel is een soort scanner waarbij u op een tafel wordt gelegd en gedurende 7 minuten stil moet blijven liggen.
- **Fysieke uithoudingstest:** aan de hand van een fietstest wordt uw algemene conditie of uithoudingsvermogen getest. Dit is nodig om uw trainingsprogramma's op u maat aan te passen. Tijdens de test wordt, aan de hand van een masker, de zuurstofopname gecontroleerd. Deze meting duurt ongeveer 30 minuten.
- **Spierkracht meting:** Uw spierkracht wordt gemeten met een toestel vergelijkbaar met een krachttoestel in de fitnesszaal. Hierbij wordt u gevraagd om een aantal spieroefeningen uit te voeren vanuit een zittende houding waarbij u gedurende enkele seconden uw maximale spierkracht zal moeten ontwikkelen met u bovenbeen. Dit is nodig om uw trainingsprogramma's op u maat aan te passen. Deze meting duurt 30 min en is vergelijkbaar met een klassieke revalidatie-oefening voor uw benen.
- **Cardiologisch onderzoek:** tijdens het cardiologisch onderzoek wordt de functie van uw hart en het autonome zenuwstelsel onderzocht. Dit gebeurt aan de hand van een echocardiografische onderzoek, waarbij naar de werking van uw hart gekeken wordt, en een aantal klinische testen, (zoals opstaan, druk zetten, handgrijpkracht...), waarbij de reactie van uw hart wordt nagegaan. Dit gebeurt onder toezicht van een arts.
- **Spierbiopt:** aan de hand van een spierbiopt kunnen wij een stukje spierweefsel onderzoeken. Deze zal afgenomen worden met een holle naald, onder lokale verdoving, uit het bovenbeen. Dit zal uitgevoerd worden door een arts. Deze spierstalen zullen ons dan toe laten om de concentratie van bepaalde metabolieten, belangrijk voor het energiemetabolisme, te bepalen. Bovendien kunnen we er histochemische analyses op uitvoeren die ons toelaten de spiervezelsamenstelling en capillaire densiteit te bepalen.  
  
Het nemen van spierbiopten is een veelvuldig gebruikte ingreep in het spierfysiologisch onderzoek. De ingreep is niet geheel pijnloos, maar is ongevaarlijk gezien het biopt genomen wordt op een plaats waar er geen grote bloedvaten, noch zenuwen zijn. Tijdens deze procedure wordt er onder lokale verdoving een kleine insnede (0,5cm) gemaakt in de huid. Vervolgens wordt er met een bioptnaald een klein stukje weefsel (50 à 300 mg) genomen van de dijspier. Aangezien er geen gevoelszenuwen zitten in de spier zelf en de huid en het spiervlies (fascia) lokaal verdoofd worden, doet deze ingreep weinig of geen pijn op voorwaarde dat u tijdens de ingreep uw spier goed ontspannen kan houden. Hierbij wordt u uiteraard bijgestaan door de arts en het assisterend personeel die het protocol uitvoeren. Na de uitvoering van het spierbiopt kan u onmiddellijk uw dagelijkse activiteiten verder zetten. Wel zal er gevraagd worden om gedurende enkele dagen na het afnemen van het weefsel geen bad te nemen, en niet te gaan zwemmen om te vermijden dat het wondje zou infecteren. Douchen is geen probleem. Gedurende enkele dagen na het nemen van het spierbiopt, en vooral gedurende de eerste uren na de uitwerking van de verdoving, zal u nog wel pijn voelen in de spier, te vergelijken met de pijn van een blauwe plek die u zou hebben op die plaats. Het nemen van dit stukje spierstaal heeft nog op korte, noch op lange termijn enig nadelig effect op de kwaliteit van die spier of op de spierkracht.
- **Cognitieve tests:** aan de hand van een aantal klinische testen en vragenlijsten zal de algemene cognitie worden nagegaan. Hierbij zal onder andere onderzocht worden hoe goed u geheugen functioneert, wat uw concentratie verstoord en hoe u bepaalde taken kan uitvoeren onder invloed van factoren die de aandacht verstoren. Deze testen zullen ongeveer 60 min duren.
- **Dubbeltaak:** Daarnaast zal u gevraagd worden een dubbeltaak uit te voeren. Meer bepaald zullen we u vragen een eenvoudig parcours te wandelen (motorische taak) en ondertussen een lijst woorden op te zeggen (cognitieve taak). Nadien vragen we u beide taken apart uit te voeren (eerst wandelen en nadien de lijst woorden opzeggen). Door de verschillende condities met elkaar te vergelijken, kunnen we

uiteindelijk afleiden in welke mate de combinatie van beide taken tegelijkertijd uit te voeren extra aandacht opeiste.

- **DTI en MRI scan, en resting state-fMRI:** aan de hand van deze scans, die zullen uitgevoerd worden in een ziekenhuis in Antwerpen, willen we de structuur en de connectiviteit van verschillende hersengebieden onderzoeken. Het is belangrijk dat u tijdens deze scan zo stil mogelijk blijft liggen, voor het best mogelijke resultaat. Dit onderzoek is pijnloos en zonder gevaar. Het dragen van magnetische (pacemaker) en metalen (piercing) voorwerpen is niet toegestaan tijdens de MRI scan. Het scannen zelf zal minder dan een uur duren.
- **Vragenlijsten.** aan de hand van vragenlijsten wordt je bevraagd omtrent je ervaren vermoeidheid, de impact van MS op je wandelvaardigheid en je algemene fysieke en psychologische functioneren, gemoedstoestand, de perceptie van het ziektebeeld, en de verwachtingen die je hebt bij deelname aan deze fysieke trainingsprogramma's.

## **2. Aanvullende informatie over de risico's die verbonden zijn aan deelname aan de studie**

Buiten de eerder besproken potentiële risico's en ongemakken, houdt deze studie geen andere risico's in.

### **Risico's in verband met de klinische onderzoeksprocedures**

De bloedafname, kan (in zeldzame gevallen) pijn, bloedingen, bloeduitstortingen of een lokale infectie op de plek van bloedafname veroorzaken. Ook kunnen sommige deelnemers zich duizelig voelen of flauwvallen tijdens de afname. Het personeel dat de bloedafname uitvoert, zal alles in het werk stellen om deze ongemakken te beperken.

Biopsie: Het nemen van een spierbiopsie door een deskundig persoon kan licht pijnlijk zijn, doch zijn er geen ernstige risico's voor de gezondheid aan verbonden. Er wordt in geen geval definitieve 'schade' aan de spier aangebracht door het nemen van een naaldbiopsie. Het risico van een ontsteking van het wondje kan echter nooit uitgesloten worden. Tevens kan er een lokale bloeding optreden in de spier waardoor er een blauwe plek kan ontstaan. Zeer uitzonderlijk zal, als gevolg van beschadiging van een lokale gevoelszenuw, de gevoeligheid van de huid rond het wondje verdwijnen gedurende een periode van maximaal 3 maanden. Normaal moet binnen de 3 dagen na het biopsie de lokale pijn volledig verdwenen zijn.

Röntgenstraling: Het DEXA-toestel werkt met zeer lage hoeveelheden röntgenstralingen waardoor er geen bijzondere maatregelen getroffen moeten worden en er bijgevolg geen risico is voor de algemene gezondheid.

Magnetische resonantie: tijdens de MRI scan wordt u bloot gesteld aan lage hoeveelheden straling (geen röntgenstraling). Deze vormen geen risico voor de algemene gezondheid.

## **3 : Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van deelnemers aan een klinische studie**

### **Ethische comités**

Deze studie werd geëvalueerd door een onafhankelijk ethisch comité (Toetsingscommissie Medische Ethiek van het Jessa ziekenhuis en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt) dat een gunstig advies heeft uitgebracht. De ethische comités hebben als taak de personen die aan klinische studies deelnemen te beschermen. Ze controleren of uw rechten als patiënt en als deelnemer aan een studie gerespecteerd worden, of - uitgaande van de huidige kennis - de balans tussen risico's en voordelen gunstig is voor de deelnemers, of de studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is.

Hierover brengen de ethische comités een advies uit in overeenstemming met de Belgische wet van 7 mei 2004.

U dient het positief advies van de Ethische Comités in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.

### **Vrijwillige deelname**

Aarzel niet om alle vragen te stellen die bij u opkomen voordat u tekent. Neem de tijd om er over te praten met een vertrouwenspersoon indien u dat wenst.

U heeft het recht om niet deel te nemen aan deze studie of met deze studie te stoppen, zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan deze studie deel te nemen. Uw beslissing zal in geen geval uw relatie met de arts-onderzoeker beïnvloeden, noch de kwaliteit van uw verdere verzorging.

Als u aanvaardt om aan deze studie deel te nemen, ondertekent u het toestemmingsformulier. De arts-onderzoeker zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij u de noodzakelijke informatie over deze studie heeft gegeven. U zal het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Voor uw veiligheid is het wel aanbevolen om de arts-onderzoeker op de hoogte te stellen indien u besluit uw deelname aan de studie stop te zetten.

### **Kosten in verband met uw deelname**

De opdrachtgever heeft voorzien om het ziekenhuis te vergoeden voor de tijd die de arts-onderzoeker en zijn/haar team aan de studie besteden, voor de consultaties die specifiek in het kader van de studie plaatsvinden en voor alle onderzoeken die in het kader van deze studie zijn gepland. De kosten van de onderzochte behandeling (studiemedicatie) zijn eveneens ten laste van de opdrachtgever.

Indien u besluit om aan deze studie deel te nemen, brengt dit dus geen bijkomende kosten met zich mee voor u of voor uw verzekeringsmaatschappij. De bezoeken en procedures die behoren tot deze studie en die vermeld worden in de beschrijving van het verloop van de studie worden door de opdrachtgever betaald. Alleen kosten in verband met gebruikelijke medische prestaties in uw klinische situatie, kunnen u aangerekend worden.

### **Vertrouwelijkheidsgarantie**

Uw deelname aan de studie betekent dat u ermee akkoord gaat dat de arts-onderzoeker gegevens over u verzamelt en dat de opdrachtgever van de studie die gebruikt voor onderzoek en in het kader van wetenschappelijke en medische publicaties.

U hebt het recht om aan de arts-onderzoeker te vragen welke gegevens hij/zij over u heeft verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van de studie. Deze gegevens hebben betrekking op uw huidige klinische situatie maar ook op uw medische voorgeschiedenis en op de resultaten van onderzoeken die werden uitgevoerd voor de behandeling van uw gezondheid volgens de geldende zorgstandaard. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn<sup>1</sup>.

De arts-onderzoeker is verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen.

Dit betekent dat hij/zij zich ertoe verbindt om uw naam nooit bekend te maken bv in het kader van een publicatie of een conferentie en dat hij/zij uw gegevens zal coderen (uw identiteit zal worden vervangen door een identificatiecode in de studie) voordat hij/zij ze doorgeeft aan de beheerder van de databank (Inez Wens, REVAL, UHasselt).

De arts-onderzoeker en zijn team zullen gedurende de volledige klinische studie de enige personen zijn die een verband kunnen leggen tussen de overgedragen gegevens en uw medisch dossier<sup>2</sup>.

De overgedragen persoonlijke gegevens omvatten geen combinatie van elementen waarmee het mogelijk is u te identificeren<sup>3</sup>.

De door de opdrachtgever aangestelde beheerder van de onderzoeksgegevens kan u niet identificeren op basis van de overgedragen gegevens. Deze persoon is verantwoordelijk voor het verzamelen van de gegevens die door alle artsen-onderzoekers die deelnemen aan de studie zijn verzameld en voor de verwerking en de bescherming van die gegevens in overeenstemming met de Belgische wet betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

Om de kwaliteit van de studie te controleren, kan uw medisch dossier worden ingekeken door personen die gebonden zijn aan het beroepsgeheim zoals vertegenwoordigers van de ethische comités, van de opdrachtgever van de studie of een extern auditbureau. Dit kan enkel gebeuren onder strikte voorwaarden, onder de verantwoordelijkheid van de arts-onderzoeker en onder zijn/haar toezicht (of van één van zijn/haar onderzoeksmedewerkers).

De (gecodeerde) onderzoeksgegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de betrokken ethische comités, aan andere artsen en/of instellingen die samenwerken met de opdrachtgever.

Ze kunnen ook doorgegeven worden aan andere sites van de opdrachtgever in België en in andere landen waar de normen inzake de bescherming van persoonsgegevens verschillend of minder strikt kunnen zijn<sup>4</sup>. Dit gebeurt dan steeds in gecodeerde vorm zoals hierboven uitgelegd.

Uw toestemming om aan deze studie deel te nemen betekent dus ook dat u akkoord gaat dat uw gecodeerde medische gegevens gebruikt worden voor doeleinden die in dit informatieformulier beschreven staan en dat ze overgedragen worden aan bovenvermelde personen en/of instellingen.

De opdrachtgever zal de verzamelde gegevens gebruiken in het kader van de studie waaraan u deelneemt.

Indien u uw toestemming tot deelname aan de studie intrekt, zullen de gecodeerde gegevens die al verzameld waren vóór uw terugtrekking, bewaard worden. Hierdoor wordt de geldigheid van de studie gegarandeerd. Er zal geen enkel nieuw gegeven aan de opdrachtgever worden doorgegeven.

---

<sup>1</sup> Deze rechten zijn bepaald door de wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens en door de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt.

<sup>2</sup> Voor klinische studies verplicht de wet om het verband met uw dossier gedurende 20 jaar te behouden. In geval van een studiegenesmiddel voor een innoverende therapie waarbij gebruik wordt gemaakt van menselijk lichaamsmateriaal, bedraagt deze periode minimaal 30 jaar en maximaal 50 jaar in overeenstemming met de Belgische wet van 19 december 2008 inzake het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal en de geldende Koninklijke Besluiten.

<sup>3</sup> De gegevensbank met onderzoeksresultaten bevat dus geen verband met elementen zoals uw initialen, uw geslacht en uw volledige geboortedatum (dd/mm/jjjj).

<sup>4</sup> De opdrachtgever verbindt er zich toe om de voorwaarden in de Europese Richtlijnen en de Belgische Wetgeving betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer te eerbiedigen.

**Wat gebeurt er met uw staal/stalen tijdens en na afloop van de studie?**

Voor de stalen wordt ook een coderingprocedure gebruikt net zoals voor uw medische gegevens. De aan de opdrachtgever overgedragen stalen zijn dus enkel voorzien van een identificatiecode in het kader van deze klinische studie.

De beheerder van deze stalen (Universitaire Biobank Limburg, Stadsomvaart 11 3500 Hasselt) verbindt zich ertoe deze stalen alleen in het kader van deze klinische studie te gebruiken en ze te vernietigen na afloop van de voorziene bewaarperiode.

Het biologisch materiaal wordt beschouwd als een "gift" en u dient zich ervan bewust te zijn dat u in principe geen enkel financieel voordeel (royalties) zal ontvangen in verband met de ontwikkeling van nieuwe therapieën die voortvloeien uit het gebruik van het door u geschonken biologisch materiaal dat een commerciële waarde zou kunnen hebben.

Indien u uw toestemming tot deelname aan de studie intrekt, kan u uw staal/stalen laten vernietigen of terug opvragen. Neem daarvoor contact op met de arts-onderzoeker. De resultaten die op basis van uw staal/stalen werden verkregen voordat u uw toestemming tot deelname hebt ingetrokken, blijven eigendom van de opdrachtgever.

**Verzekering**

Elke deelname aan een studie houdt een risico in, hoe klein ook. De opdrachtgever is - ook indien er geen sprake is van fout - aansprakelijk voor de schade die de deelnemer of in geval van overlijden zijn/haar rechthebbenden, oplopen en die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houdt met diens deelname aan de studie. U moet hiervoor dus geen fout aantonen. De opdrachtgever heeft voor deze aansprakelijkheid een verzekering afgesloten<sup>5</sup>.

Gegevens verzekeringsmaatschappij:  
Ethias NV  
Prins-Bisschopsingel 73  
3500 Hasselt  
Polisnummer: 45.197.381

We verzoeken u daarom om elk nieuw gezondheidsprobleem aan de arts-onderzoeker te melden. Hij/Zij kan u aanvullende informatie verstrekken over mogelijke behandelingen.

Indien de arts-onderzoeker van mening is dat er een verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van uw ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van uw standaardbehandeling), zal hij/zij de opdrachtgever van de studie op de hoogte stellen die de aangifteprocedure bij de verzekering zal starten. Deze zal, indien zij het nodig acht, een expert aanstellen om een oordeel uit te spreken over het verband tussen uw nieuwe gezondheidsklachten en de studie.

In het geval van onenigheid met de arts-onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u of in geval van overlijden uw rechthebbenden de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (naam verzekering, polisnummer, contactgegevens).

De wet voorziet dat de dagvaarding van de verzekeraar kan gebeuren ofwel voor de rechter van de plaats waar de schadeverwekkende feiten zich hebben voorgedaan, ofwel voor de rechter van uw woonplaats, ofwel voor de rechter van de zetel van de verzekeraar.

---

<sup>5</sup> In overeenstemming met artikel 29 van de Belgische Wet inzake experimenten op de menselijke persoon (7 mei 2004)



## 10.2 Annex B: Physical Activity Scale for Individuals with Physical Disabilities (Dutch)

### LICHAMELIJKE ACTIVITEIT

Instructie: Deze vragenlijst gaat over de mate waarin u de **afgelopen 7 dagen** lichamelijk actief was. Kruis bij elke meerkeuze vraag het antwoord aan dat het beste bij u past. Er zijn geen goede of foute antwoorden. De vragenlijst is onderverdeeld in vragen over activiteiten in de vrije tijd, in het huishouden en op het werk. Het is de bedoeling dat u een uitgevoerde activiteit maar bij één van de vragen invult. Kies dus de vraag uit waar die activiteit het meeste thuis hoort en tel de activiteit alleen mee bij die vraag.

#### Activiteiten in de vrije tijd

##### 1. Stilstaan en zitten

a. Hoe vaak heeft u de afgelopen 7 dagen activiteiten gedaan waarbij u stilstond of zat? Zoals bijvoorbeeld: lezen, tv kijken, computerwerk / -spelletjes, handwerken, of andere soortgelijke activiteiten.

- Nooit (ga naar vraag 2)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur heeft u gemiddeld per dag aan deze activiteiten, waarbij u stilstond of zat, besteed?

- Minder dan 1 uur
- 1-2 uur (1 uur maar minder dan 2 uur)
- 2-4 uur
- Meer dan 4 uur

##### 2. Lopen en rolstoelrijden

a. Hoe vaak heeft u de afgelopen 7 dagen buitenshuis gelopen of zelfstandig in een rolstoel gereden, zonder dat dit specifiek bedoeld was om lichamelijk actief te zijn? Zoals bijvoorbeeld: naar werk of school gaan, de hond uitlaten, winkelen, boodschappen doen of andere soortgelijke activiteiten.

- Nooit (ga naar vraag 3)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur per dag heeft u gemiddeld buitenshuis gelopen of zelfstandig in een handbewogen rolstoel gereden, zonder dat dit specifiek bedoeld was om lichamelijk actief te zijn?

- Minder dan 1 uur
- 1-2 uur (1 uur maar minder dan 2 uur)
- 2-4 uur
- Meer dan 4 uur

3. Licht inspannende sport of recreatieve activiteiten

a. Hoe vaak heeft u de laatste 7 dagen aan licht inspannende sport of recreatieve activiteiten gedaan? Zoals bijvoorbeeld: bowlen, golfen met een gemotoriseerd karretje, vissen, biljart / pool, therapeutische oefeningen (fysiotherapie of ergotherapie), rekoefeningen, staan met een sta-tafel of andere soortgelijke activiteiten.

- Nooit (ga naar vraag 4)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur heeft u gemiddeld per dag aan deze licht inspannende sport of recreatieve activiteiten besteed?

- Minder dan 1 uur
- 1-2 uur (1 uur maar minder dan 2 uur)
- 2-4 uur
- Meer dan 4 uur

4. Middelmatig inspannende sport of recreatieve activiteiten

a. Hoe vaak heeft u gedurende de afgelopen 7 dagen aan middelmatig inspannende sport of recreatieve activiteiten gedaan? Zoals bijvoorbeeld: dubbeltennis, softbal, golfen zonder gemotoriseerd karretje, zelfstandig in een handbewogen rolstoel rijden voor uw plezier, een stevige wandeling, dansen of andere soortgelijke activiteiten.

- Nooit (ga naar vraag 5)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur heeft u gemiddeld per dag aan deze middelmatig inspannende sport of recreatieve activiteiten besteed?

- Minder dan 1 uur
- 1-2 uur (1 uur maar minder dan 2 uur)
- 2-4 uur
- Meer dan 4 uur

5. Zwaar inspannende sport of recreatieve activiteiten

a. Hoe vaak heeft u gedurende de afgelopen 7 dagen aan zwaar inspannende sport of recreatieve activiteiten gedaan? Zoals bijvoorbeeld: joggen, rolstoelraces (training), zelfstandig in een handbewogen rolstoel rijden over onverhard terrein, zwemmen, fietsen (met de armen (handbiken) of de benen), armcranken, aerobics, (enkel) tennis, basketbal, lopen met krukken of andere hulpmiddelen, of andere soortgelijke activiteiten.

- Nooit (ga naar vraag 6)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur heeft u gemiddeld per dag aan deze zwaar inspannende sport of recreatieve activiteiten besteed?

- Minder dan 1 uur
- 1-2 uur (1 uur maar minder dan 2 uur)
- 2-4 uur
- Meer dan 4 uur

6. Spierkrachttraining

a. Hoe vaak heeft u gedurende de afgelopen 7 dagen specifiek oefeningen gedaan om uw spierkracht te vergroten? Zoals bijvoorbeeld: werken met gewichten, push-ups, pull-ups, dips, rolstoel opdrukken of andere soortgelijke oefeningen.

- Nooit (ga naar vraag 7)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur heeft u gemiddeld per dag aan deze oefeningen om uw spierkracht te vergroten besteed?

- Minder dan 1 uur
- 1-2 uur (1 uur maar minder dan 2 uur)
- 2-4 uur
- Meer dan 4 uur

### **Huishoudelijke activiteiten**

#### 7. Licht huishoudelijke activiteiten

a. Hoe vaak heeft u gedurende de afgelopen 7 dagen licht huishoudelijk werk gedaan?

Zoals bijvoorbeeld: stoffen, de vloer vegen, afwassen, of andere soortgelijke activiteiten.

- Nooit (ga naar vraag 8)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur heeft u gemiddeld per dag aan dit licht huishoudelijk werk besteed?

- Minder dan 1 uur
- 1-2 uur (1 uur maar minder dan 2 uur)
- 2-4 uur
- Meer dan 4 uur

#### 8. Zwaar huishoudelijke activiteiten

a. Hoe vaak heeft u gedurende de afgelopen 7 dagen zwaar huishoudelijk werk gedaan?

Zoals bijvoorbeeld: stofzuigen, vloer schrobben, ramen of muren wassen, of andere soortgelijke activiteiten.

- Nooit (ga naar vraag 9)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur heeft u gemiddeld per dag aan dit zware huishoudelijk werk besteed?

- Minder dan 1 uur
- 1-2 uur (1 uur maar minder dan 2 uur)
- 2-4 uur
- Meer dan 4 uur

#### 9. Klusjes in huis

a. Hoe vaak heeft u gedurende de afgelopen 7 dagen klusjes in het huis gedaan?

Zoals bijvoorbeeld: timmeren, schilderen, (meubel) reparaties of andere soortgelijke activiteiten.

- Nooit (ga naar vraag 10)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur heeft u gemiddeld per dag aan deze klusjes in het huis besteed?

- Minder dan 1 uur

- 1-2 uur (1 uur maar minder dan 2 uur)
- 2-4 uur
- Meer dan 4 uur

10. Werken in de tuin

a. Hoe vaak heeft u gedurende de afgelopen 7 dagen in de tuin gewerkt? Zoals bijvoorbeeld: gras maaien, bladeren verwijderen, planten of bomen snoeien, tuinieren, of andere soortgelijke activiteiten.

- Nooit (ga naar vraag 11)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur heeft u gemiddeld per dag aan dit werken in de tuin besteed?

- Minder dan 1 uur
- 1-2 uur (1 uur maar minder dan 2 uur)
- 2-4 uur
- Meer dan 4 uur

11. Verzorging

a. Hoe vaak heeft u gedurende de afgelopen 7 dagen voor iemand anders gezorgd?

Zoals bijvoorbeeld: voor een kind, een afhankelijke echtgenoot, of een andere volwassene.

- Nooit (ga naar vraag 12)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur heeft u gemiddeld per dag aan deze verzorging besteed?

- Minder dan 1 uur
- 1-2 uur (1 uur maar minder dan 2 uur)
- 2-4 uur
- Meer dan 4 uur

## Werkgerelateerde activiteit

### 12. Werk

a. Hoe vaak heeft u gedurende de afgelopen 7 dagen betaald werk of werk als vrijwilliger gedaan dat licht inspannend of zwaarder was? Met licht inspannend of zwaarder werk wordt **niet** bedoeld: werk waarbij u voornamelijk zit en kleine armbewegingen maakt, zoals licht bureauwerk, werk achter de computer, besturen van een bus, licht lopende band werk, of andere soortgelijke activiteiten.

- Nooit (ga verder naar Lichamelijke Activiteit deel 2)
- Zelden (1-2 dagen)
- Soms (3-4 dagen)
- Vaak (5-7 dagen)

b. Hoeveel uur heeft u gemiddeld per dag aan dit werk besteed?

*(Let op: andere urenverdeling)*

- Minder dan 1 uur
- 1-4 uur
- 5-8 uur
- Meer dan 8 uur

**Toelichting bij de PASIPD  
(Physical Activity Scale for Individuals with Physical Disabilities)**

1. Vraag 1 is een oefenvraag om de proefpersoon te laten wennen aan de vragenlijst. Deze wordt dus niet in de score meegenomen.
2. Alle activiteiten mogen maar een keer (dus bij 1 item) gescoord worden.
3. Aantal uren: hierbij gaat het om het aantal uren dat besteed is aan de activiteit **per dag**. Er moet dus niet een gemiddelde over de week worden berekend.
4. Scoringsmethode: Voor iedere activiteit is het aantal METs bepaald, die als een soort wegingsfactor de eindscore bepaalt. De combinatie van antwoord op de vraag 'hoe vaak' en 'hoeveel uur per dag' bepaald de frequentie in Tabel 1. De totale score wordt berekend door het aantal METs met de frequentie te vermenigvuldigen en wordt uitgedrukt in MET\*uur/week.

Tabel 1: Frequentieberekening vraag 1-11 (gemiddeld aantal uur op elke weekdag)

	<i>Minder dan 1 uur</i>	<i>1-2 uur</i>	<i>2-4 uur</i>	<i>Meer dan 4 uur</i>
Nooit	0	0	0	0
Zelden	0.11	0.32	0.64	1.07
Soms	0.25	0.75	1.50	2.50
Vaak	0.43	1.29	2.57	4.29

Tabel 2: Frequentieberekening vraag 12 (gemiddeld aantal uur op elke weekdag)

	<i>Minder dan 1 uur</i>	<i>1-4 uur</i>	<i>5-8 uur</i>	<i>Meer dan 8 uur</i>
Nooit	0	0	0	0
Zelden	0.12	0.64	1.39	1.93
Soms	0.28	1.50	3.11	4.50
Vaak	0.49	2.57	5.57	7.71

Tabel 3: Berekening van de totale score

Vraag	Type activiteit	Weging (MET)	Frequentie (uur/week)	Weging * frequentie (MET*uur/week)
1	Stilstaan/zitten	0		
2	Lopen/rolstoelrijden	2.5		
3	Licht inspannende activiteit	3		
4	Middelmatig inspannende activiteit	4		
5	Zwaar inspannende activiteit	8		
6	Spierkracht/duurtraining	5.5		
7	Licht huishoudelijke activiteit	1.5		
8	Zwaar huishoudelijke activiteit	4		
9	Klusjes in huis	4		
10	Werken in de tuin	4		
11	Verzorging andere persoon	1.5		
12	Werk	2.5		
Totale score lichamelijke activiteit				

## Auteursrechtelijke overeenkomst

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

**Multiple Sclerosis: associated cardiometabolic risks and impact of exercise therapy**

Richting: **master in de biomedische wetenschappen-klinische moleculaire wetenschappen**

Jaar: **2016**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Voor akkoord,

**Jacobs, Jasper**

Datum: **8/06/2016**