



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

Masterthesis

Can real-time visual feedback on walking speed impact gait behaviour and rate of perceived exertion during intermittent 12-minutes walking in low disabled people with multiple sclerosis? A pilot study

Dorus Charlier

Thibaut Robben

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie, afstudeerrichting revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen

PROMOTOR :

Prof. dr. Peter FEYS

COPROMOTOR :

dr. Cintia RAMARI FERREIRA



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

www.uhasselt.be

Universiteit Hasselt

Campus Hasselt:

Martelarenlaan 42 | 3500 Hasselt

Campus Diepenbeek:

Agoralaan Gebouw D | 3590 Diepenbeek

2022
2023



Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de
kinesitherapie

Masterthesis

Can real-time visual feedback on walking speed impact gait behaviour and rate of perceived exertion during intermittent 12-minutes walking in low disabled people with multiple sclerosis? A pilot study

Dorus Charlier

Thibaut Robben

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie,
afstudeerrichting revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen

PROMOTOR :

Prof. dr. Peter FEYS

COPROMOTOR :

dr. Cintia RAMARI FERREIRA

Acknowledgement

This study examined whether real-time visual feedback on walking speed can impact gait behaviour and rate of perceived exertion during intermittent 12-minutes walking in low disabled people with multiple sclerosis.

The experimental, cross-sectional pilot study is conducted and written under the supervision and in cooperation with supervisors Prof. Dr. Peter Feys and Dr. Cintia Ramari Ferreira. We would like to express our appreciation for their excellent support and for making this research possible. Furthermore, we would like to extend our gratitude for their patience, feedback and recommendations. We are grateful to our participants for their willingness, commitment and flexibility. Additionally, we acknowledge the efforts of PhD Felipe Balistieri Santinelli and engineer Marc Geraerts for managing in conducting the test protocol with the GRAIL.

Content

Acknowledgement.....
Content.....
List of tables and figures.....
List of abbreviations.....
1. Research context.....	1
2. Abstract.....	3
3. Introduction.....	5
4. Methods.....	7
4.1 Study design.....	7
4.2 Participants.....	7
4.3 Procedure.....	8
4.3.1 Flow chart.....	8
4.3.2 Intermittent 12-minutes walking protocol on the GRAIL.....	8
4.3.3 Descriptive outcome measures.....	10
4.3.4 Self-reported outcome measures.....	10
4.3.5 Spatiotemporal gait parameters.....	11
4.4 Data analysis.....	12
5. Results.....	13
5.1 Participants' characteristics.....	13
5.2 Gait pattern.....	13
5.3 Self-reported measures.....	18
6. Discussion.....	21
7. Conclusion.....	25

8. Reference list.....	27
9. Appendix.....	31
9.1 Registration form.....	31
9.2 Advice promotor.....	37
9.3 Decision tree statistics.....	38
9.4 Informed consent.....	39

List of tables and figures

Tables

Table 1. Participants' characteristics

Table 2. Percentage change in spatiotemporal gait parameters of the last 2-minutes walking round to the first 2-minutes walking round

Figures

Figure 1. Experimental protocol

Figure 2 Gait Real-Time Analysis Interactive Lab with real-time visual feedback on walking speed

Figure 3. Placement of reflective markers using the Human Body Model

Figure 4. Representation of the intermittent 12-minutes walking protocol

Figure 5. Administration of self-reported outcome measures during the intermittent 12-minutes walking protocol

Figure 6. Representation of the spatiotemporal gait parameters

Figure 7. Walking speed without and with real-time visual feedback per 2-minutes during intermittent 12-minutes walking in pwMS and HC

Figure 8. BORG-score without and with real-time visual feedback per 2-minutes during intermittent 12-minutes walking in pwMS and HC

Figure 9. Walking speed and step length per 2-minutes during intermittent 12-minutes walking in pwMS and HC

Figure 10. Other spatiotemporal gait parameters per 2-minutes during intermittent 12-minutes walking in pwMS and HC

Figure 11. RPE and affective response per 2-minutes during intermittent 12-minutes walking in pwMS and HC

List of abbreviations

MS Multiple sclerosis

CNS Central nervous system

pwMS People with multiple sclerosis

RPE Rate of perceived exertion

HC Healthy controls

6MWT 6-minutes walking test

EDSS Expanded Disability Status Scale

2MW 2 minutes walking

GRAIL Gait Real-Time Analysis Interactive Lab

HBM Human Body Model

MFIS Modified Fatigue Impact Scale

WO Without real-time visual feedback

WF With real-time visual feedback

1. Research context

Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease in which the immune system causes inflammation in the central nervous system (CNS). This leads to impaired communication between the different brain areas and the rest of the body (Klineova & Lublin, 2018). The population most frequently affected is people aged between 20 and 40 years old. For this reason, MS is classified as one of the most important causes of disability in young adults (Conradsson et al., 2018). One bodily function that people with MS (pwMS) often experience difficulty with is walking (Kister et al., 2013). MS patients show a decrease in walking speed as walking duration increases (Leone et al., 2016; Ramari et al., 2022). This reduced walking speed over time might be intended as a strategy to deal with negative changes in spatiotemporal gait parameters, lack of motivation and high perceived fatigue (Abasiyanik et al., 2022; Comber et al., 2017; Lind et al., 2009; Valet et al., 2017). But despite the evidence about walking in pwMS, the specific cause of slowed walking speed during prolonged walking remains unclear. This leads to an interest in the impact of visual feedback during prolonged walking. Recent studies have suggested that the application of visual feedback can lead to an increase in attentional focus (Oh et al., 2018). This is important as maintaining attentional focus during daily life activities is challenging for pwMS (Jongen et al., 2012). Therefore, more attentional focus can positively impact the perceived fatigue and motivation during exercise (Lind et al., 2009). However, from our knowledge, there is currently no study about the use of real-time visual feedback on walking speed and its impact on gait behaviour and rate of perceived exertion (RPE) in pwMS.

This experimental, cross-sectional pilot study which examines whether real-time visual feedback on walking speed can impact gait behaviour and RPE during intermittent 12-minutes walking in low disabled pwMS can be placed within the domain of neurological diseases. This master's thesis can be situated within a broader study of Prof. Dr. Peter Feys and Dr. Cintia Ramari Ferreira, in which they want to gain more insight into walking related fatigability, mainly in terms of kinetic and kinematic gait analysis and neurophysiological measurements during prolonged walking under different feedback conditions. Gait behaviour by the means of spatiotemporal gait parameters, rate of perceived exertion and affective response will be investigated in this master's thesis. All measurements were performed in the Rehabilitation Research Center of UHasselt (REVAL).

The research question is determined by the master's students (D.C. and T.R.) in collaboration with promoters Prof. Dr. Peter Feys and Dr. Cintia Ramari Ferreira. The selected research question is part of a larger current research study of which the study design has already been determined. The recruitment of participants and data acquisition were carried out by the master's students, PhD students and postdoctoral researchers. Also, the data processing was done by the master's students using a MATLAB script written by Dr. Cintia Ramari Ferreira. Further, the academic writing was conducted independently by the master's students with suggestions and corrections from Prof. Dr. Peter Feys and Dr. Cintia Ramari Ferreira.

- Abasiyanik, Z., Kahraman, T., Veldkamp, R., Ertekin, O., Kalron, A., & Feys, P. (2022). Changes in Gait Characteristics During and Immediately After the 6-Minute Walk Test in Persons With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Phys Ther*, 102(7).
<https://doi.org/10.1093/ptj/pzac036>
- Comber, L., Galvin, R., & Coote, S. (2017). Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*, 51, 25-35.
<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.09.026>
- Conradsson, D., Ytterberg, C., von Koch, L., & Johansson, S. (2018). Changes in disability in people with multiple sclerosis: a 10-year prospective study. *J Neurol*, 265(1), 119-126.
<https://doi.org/10.1007/s00415-017-8676-8>
- Jongen, P. J., Ter Horst, A. T., & Brands, A. M. (2012). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med*, 103(2), 73-96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513513>
- Kister, I., Bacon, T. E., Chamot, E., Salter, A. R., Cutter, G. R., Kalina, J. T., & Herbert, J. (2013). Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*, 15(3), 146-158.
<https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-053>
- Klineova, S., & Lublin, F. D. (2018). Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(9). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>
- Leone, C., Severijns, D., Dolezalova, V., Baert, I., Dalgas, U., Romberg, A., Bethoux, F., Gebara, B., Santoyo Medina, C., Maamagi, H., Rasova, K., Maertens de Noordhout, B., Knuts, K., Skjerbaek, A., Jensen, E., Wagner, J. M., & Feys, P. (2016). Prevalence of Walking-Related Motor Fatigue in Persons With Multiple Sclerosis: Decline in Walking Distance Induced by the 6-Minute Walk Test. *Neurorehabil Neural Repair*, 30(4), 373-383.
<https://doi.org/10.1177/1545968315597070>
- Lind, E., Welch, A. S., & Ekkekakis, P. (2009). Do 'mind over muscle' strategies work? Examining the effects of attentional association and dissociation on exertional, affective and physiological responses to exercise. *Sports Med*, 39(9), 743-764. <https://doi.org/10.2165/11315120-000000000-00000>
- Oh, S., Song, M., & Kim, J. (2018). Validating attentive locomotion training using interactive treadmill: an fNIRS study. *J Neuroeng Rehabil*, 15(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0472-x>
- Ramari, C., Hvid, L. G., Dalgas, U., Diniz, A. R., von Glehn, F., & de David, A. C. (2022). Implications of lower extremity muscle power and force for walking and fatigability in multiple sclerosis - An exploratory pilot-study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 96, 105668.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2022.105668>
- Valet, M., Lejeune, T., Glibert, Y., Hakizimana, J. C., Van Pesch, V., El Sankari, S., Detrembleur, C., & Stoquart, G. (2017). Fatigue and physical fitness of mildly disabled persons with multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Int J Rehabil Res*, 40(3), 268-274.
<https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000238>

2. Abstract

Background: Since people with multiple sclerosis (pwMS) experience serious difficulty during prolonged walking, even in early disease stages, it is important to understand how gait can be improved. Adjustment of attentional focus through visual feedback on walking speed could be a possibility. However, little research has been done on the impact of visual feedback regarding walking speed on spatiotemporal gait parameters.

Objectives: The primary aim of this study was to investigate whether spatiotemporal gait parameters change over time when applying real-time visual feedback on walking speed during prolonged walking in pwMS. Secondary, we were interested in the effects of applying real-time visual feedback on RPE and affective response in pwMS.

Participants: Nine pwMS and nine age- and gender matched healthy controls (HC) were included. There was a distribution of six females and three males in the pwMS group and eight females and one male in the HC group. Within the pwMS group, the mean Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was 2, indicating low disability due to MS, and the mean number of years since disease onset was 7.3.

Protocol and measurements: The intermittent 12-minutes walking protocol (6x2') was performed for functional human gait analysis. We report on spatiotemporal gait parameters, such as walking speed, cadence, step length, stride time, step width, stance swing, stance time and swing time. Self-reported measures related to rate of perceived exertion (RPE) and affective response were also administered.

Results: No significant changes in spatiotemporal gait parameters and affective response for both groups and feedback conditions were detected, while a significant increase in RPE was only observed for HC in both feedback conditions. However, significant differences in walking speed and RPE were identified between pwMS and HC.

Conclusion: No significant differences in spatiotemporal gait parameters, RPE and affective response were found for pwMS in both feedback conditions. This means that intermittent 12-minutes walking did not significantly affect the outcome measures examined, regardless of feedback condition, although slight improvements in walking speed could be noticed.

Keywords: Multiple sclerosis, walking, visual feedback, attentional focus.

3. Introduction

MS is an autoimmune inflammatory and neurodegenerative disorder of the CNS. This implies that MS causes demyelination of axons, consequently brain signals can no longer be properly delivered to the different areas of the brain and to the periphery (Klineova & Lublin, 2018). As patients are commonly diagnosed between the age of 20 and 40 years old, this disease is one of the most important causes of disability in young adults worldwide (Conradsson et al., 2018). Within this patient population, there is a large heterogeneity in terms of clinical presentation and progression. Symptoms of MS include motor, sensory and cognitive dysfunctions in varying degrees of severity (Comber et al., 2017).

Walking is one of the most important bodily functions for pwMS, according to patients and physicians. The importance of this function remains the same regardless of disease duration and disability (Heesen et al., 2018). The majority of the MS patients often experience difficulty during prolonged walking (Kister et al., 2013). Previous studies demonstrated that pwMS gradually slow down during the 6-minutes walking test (6MWT) and the intermittent 12-minutes walking protocol. (Leone et al., 2016; Ramari et al., 2022). This reduced walking speed over time might be intended as a strategy to deal with the various dysfunctions these patients have. Slowing down over time have been related to reduced muscle strength and power, balance (Ramari et al., 2022) and increased symptom perception (Van Geel et al., 2021). The constraints that may be compensated by reduced walking speed are negative changes in spatiotemporal gait parameters, lack of motivation and high perceived fatigue. When it comes to spatiotemporal gait parameters, pwMS usually present decreased cadence, step length and stride length as well as increased step time, stride time, step width and double limb support (Abasiyanik et al., 2022; Comber et al., 2017). Yet, these modifications in their gait pattern are not related to differences in walking speed (Remelius et al., 2012). Regarding motivation, there is a negative correlation between walking duration and affective response. This implies that prolonged walking is associated with a decrease in pleasure (Lind et al., 2009). However, from our knowledge, no study has investigated affective response during walking in pwMS. Concerning perception of fatigue, pwMS often show a discrepancy between objective measures of fatigue and perceived fatigue, with perceived fatigue much higher than objective measures of fatigue (Valet et al., 2017). But despite all the evidence about walking in pwMS, the specific cause of slowed walking speed during prolonged walking remains unclear.

To further examine this unresolved topic, visual feedback can be offered during prolonged walking. In contrast to healthy individuals, pwMS need to frequently re-establish their gait to maintain a normal pattern and this requires more attentional focus. Evidence suggests that the application of visual feedback can lead to an increase in attentional focus (Oh et al., 2018). This is necessary as MS patients often have difficulty maintaining attentional focus during daily life activities such as walking (Jongen et al., 2012). The respective visual feedback can be categorized as an associative external cue attentional focus as it relates to pace monitoring (Schomer, 1986). However, this type of attentional focus affects not only the re-establishment of gait but also impacts motivation and perceived fatigue (Lind et al., 2009). In terms of motivation, individuals report more drive when receiving feedback about their walking pace compared to receiving no feedback at all (Beedie et al., 2012). Related to perceived fatigue, pwMS usually show a higher RPE during walking because of the greater impact of locomotion on fatigue in these patients (Chung et al., 2016). However, these individuals with MS experience less perceived fatigue when walking is combined with visual feedback, especially at higher exercise intensities (Lind et al., 2009). Consequently, it can be suggested that the impact of different attentional focus strategies during walking should not be underestimated.

Nevertheless, there is still a lack of evidence about the interaction between the use of visual feedback and its impact on gait pattern in pwMS and healthy people. Therefore, the primary aim of this study was to investigate whether spatiotemporal gait parameters change over time when applying real-time visual feedback on walking speed during prolonged walking in pwMS. Secondary, we were interested in the effects of applying real-time visual feedback on RPE and affective response in pwMS. We examined this by comparing spatiotemporal gait parameters, RPE and affective response during walking on a split-belt instrumented treadmill with and without real-time visual feedback on walking speed.

First, we hypothesized that the real-time visual feedback would motivate people to maintain their gait speed, but adjustment in the spatiotemporal gait parameters would be necessary to keep their pace steady until the end of the test protocol or to even increase their walking speed over time. Second, we hypothesized that RPE would increase at a higher rate and affective response would decrease during the protocol with real-time visual feedback as individuals will be instructed to respect the walking speed on the real-time visual feedback.

4. Methods

4.1 Study design

The current pilot study included an experimental, cross sectional study design and evaluated healthy female and male persons as well as female and male pwMS. All study documents used were approved by the central ethical committee of UHasselt (*Belgian number: B1152021000027*). The study was also registered in the clinical trials website.

4.2 Participants

Nine pwMS and nine age- and gender matched healthy controls (HC) were included, resulting in a pwMS group and a HC group. The inclusion criteria for the pwMS group were age between 20 and 65; diagnosis of MS with Expanded Disability Status Scale (EDSS) 1 to 5.5 (this means able to walk without an aid such as a cane); no relapse due to MS in the past month; ability to walk uninterrupted for 6 minutes. The first mentioned inclusion criterion also applied to the HC group. Participants of both groups were excluded in case of mental difficulties hindering understanding of study instructions; pregnancy; conditions of muscles or joints in the legs unrelated to MS that affected walking.

All participants were recruited by sending e-mails to persons from the database of UHasselt, posting flyers on the social media channels of UHasselt and contacting the MS centers of Noorderhart and Melsbroek. All necessary information and explanation were always provided to the persons addressed. After they had given their signed consent, demographic data such as age and gender, as well as MS-related information such as EDSS, type of MS and number of years they have had MS were asked to the participants or their caregivers.

4.3 Procedure

4.3.1 Flow chart

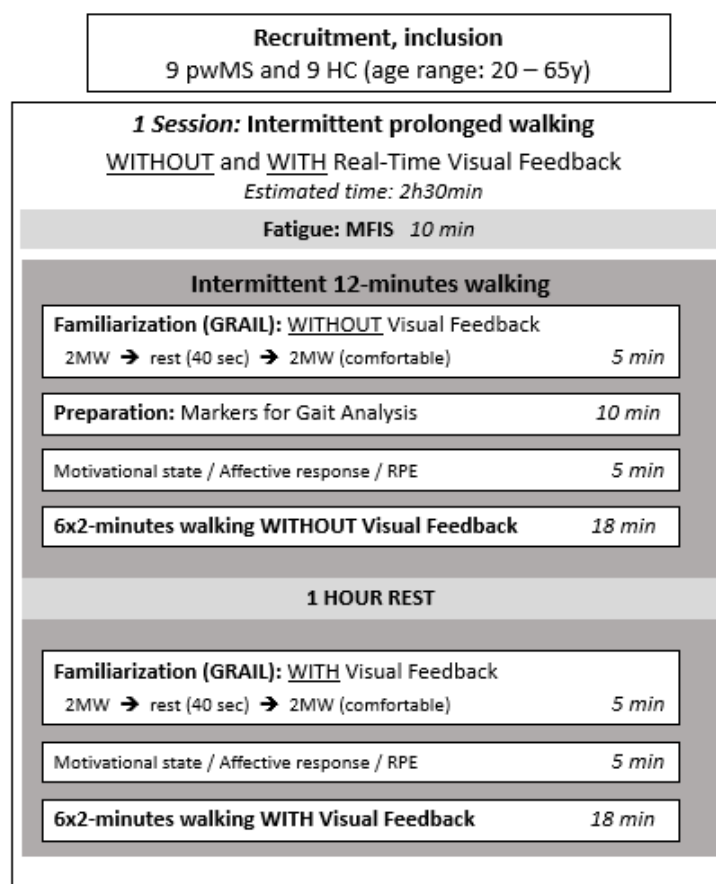


Figure 1. Experimental protocol. *pwMS* people with multiple sclerosis, *HC* healthy controls, *MFIS* modified fatigue impact scale, *GRAIL* gait real-time analysis interactive lab, *2MW* 2 minutes walking, *RPE* rate of perceived exertion.

4.3.2 Intermittent 12-minutes walking protocol on the GRAIL

The Gait Real-Time Analysis Interactive Lab (GRAIL) (figure 2) and passive reflective markers were used for this protocol. The GRAIL enables functional human gait analysis. This high-technological equipment combines a fully instrumented treadmill with a self-paced option, an integrated motion capture system, three video cameras and an EMG system. Participants walked on a split-belt instrumented treadmill, with 160 semi-cylindrical projection screens of which the optical flow was continuously matched to the walking speed (GRAIL, Motek Medical BV, the Netherlands). Force sensors underneath each belt (50 x 200 cm) recorded the ground reaction forces and moments. 3D locations of the lower body were tracked using passive markers and a 10-camera Vicon MX optical infrared system (Oxford Metrics, UK), synced at 200 Hz to the force data. Lower body joint kinematics and kinetics were calculated in real-time using the Human Body Model (HBM) (HBM; Motek Medical BV).



Figure 2. Gait Real-Time Analysis Interactive Lab with real-time visual feedback on walking speed.

Therefore, patients were fitted with 22 passive reflective markers on their lower body (e.g. ankle, knee, hip, trunk) using the HBM (figure 3). Knee and ankle widths were measured using the joint rules for the HBM. Participants wore the safety harness and were given a minimum of five minutes to adapt to the self-paced treadmill walking. Treadmill and recordings of gait cycles were controlled using D-Flow software (version 3.26, Motekforce Link, Amsterdam, the Netherlands).

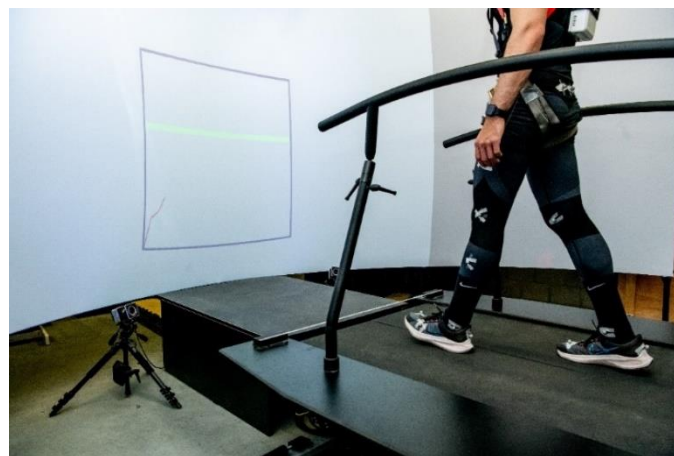


Figure 3. Placement of reflective markers using the Human Body Model.

After the placement of the reflective markers, participants were instructed to perform the following protocol. First, a familiarization of two times 2-minutes walking on a treadmill (GRAIL) was performed so the participants could get used to this. After the familiarization, a rest period of 20 minutes was inserted. Then, the 12-minutes intermittent walking test was started (Ramari et al., 2022). The participants had to walk six rounds of 2-minutes on a treadmill (GRAIL) with 40 seconds rest between each round (figure 4). Within this time, they

had to walk as fast and safe as possible without real-time visual feedback. After this first walking bout, the participants were required to rest for 60 minutes. Finally, the 12-minutes intermittent walking test was repeated but this time with real-time visual feedback. The feedback was related to participants' walking speed during the first 2-minutes walking of the previously completed 12-minutes intermittent walking bout. The goal was to walk as fast or faster than this pace.

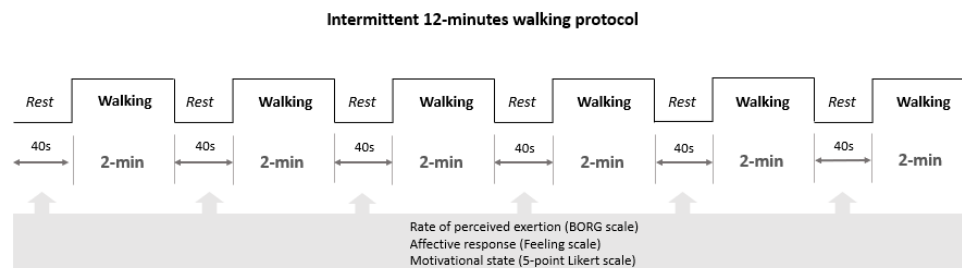


Figure 4. Representation of the intermittent 12-minutes walking protocol.

4.3.3 Descriptive outcome measures

Before the start of the intermittent 12-minutes walking protocol, one descriptive outcome measure was administered.

Perceived fatigue

The Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) is an assessment of the effects of perceived fatigue in terms of physical, cognitive and psychological functioning. This questionnaire contains 21 items about how perceived fatigue has affected the participants' daily life in the past four weeks. Each item is rated on a 5-point scale ranging from 'never' (0) to 'almost always' (4). The higher the score, the higher the impact of perceived fatigue on daily life (Kos et al., 2005; Noonan et al., 2012).

4.3.4 Self-reported outcome measures

During the performance of the intermittent 12-minutes walking protocol, some self-reported outcome measures were administered (figure 5)

Rate of perceived exertion

The BORG scale consists of a continuum ranging from 'not fatigued' (6) to 'totally exhausted' (20) (Shariat et al., 2018). This scale was administered before the start of the intermittent 12-minutes walking protocol and after each round of 2-minutes walking.

Affective response

The 11-point Feeling Scale consists of numbers from +5 to -5 where +5 means that participants are feeling 'very good' and -5 means that participants are feeling 'very bad'. This scale was also administered before the start of the intermittent 12-minutes walking protocol and after each round of 2-minutes walking.

Motivational state

The 5-point Likert scale consists of one question that must be answered with a score from 0 to 4, where score 0 means 'not at all' and score 4 means 'extreme'. The question asked was: 'how motivated are you to perform the experimental protocol?'. This scale was again administered before the start of the intermittent 12-minutes walking protocol and after each round of 2-minutes walking.

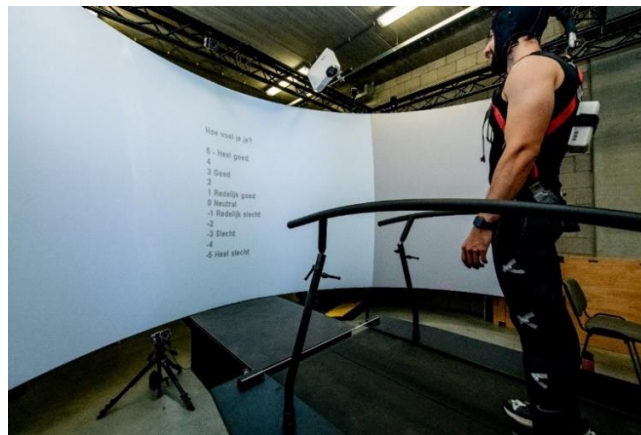


Figure 5. Administration of self-reported outcome measures during the intermittent 12-minutes walking protocol

4.3.5 Spatiotemporal gait parameters

During the completion of the intermittent 12-minutes walking protocol, an extensive gait analysis was performed (Gait Real-Time Analysis Interactive Lab; (GRAIL); Motekforce Link, Amsterdam, Nederland). This gait analysis resulted in spatiotemporal gait parameters such as walking speed, cadence, step length, stride time, step width, stance swing, stance time and swing time (figure 6). All outcome measures were extracted using a self-written MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, USA) script.

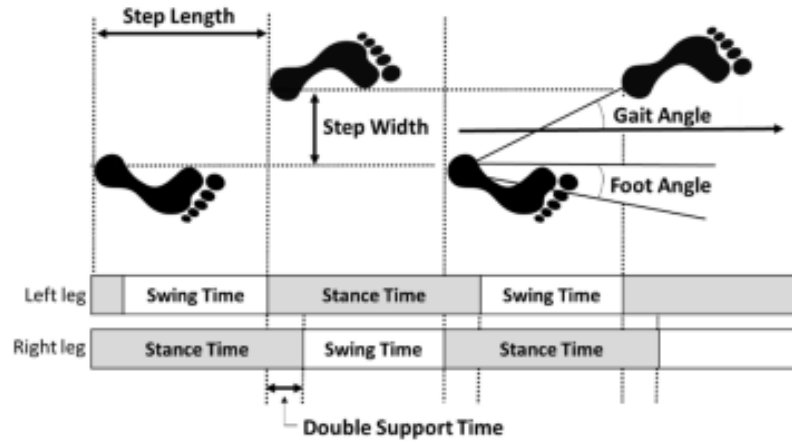


Figure 6. Representation of the spatiotemporal gait parameters.

4.4 Data analysis

The means and standard deviations of all participants were calculated for participants' characteristics, spatiotemporal gait parameters and self-reported outcome measures. The percentage change between round 1 and round 6 of each intermittent 12-minutes walking bout was also determined for gait pattern. The obtained absolute values and percentages were used for statistics. The statistical analyses were performed using JMP (JMP Pro 16, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). To determine whether there were significant differences in the absolute values of spatiotemporal gait parameters and self-reported outcome measures between each 2-minutes walking round of the 12-minutes walking bout, a one-way ANOVA or Kruskal Wallis test was performed, depending on whether the residuals were normally distributed. This was done separately for both the different groups and the different feedback conditions. To determine whether there were significant differences in percentage change of spatiotemporal gait parameters between the different groups and feedback conditions, a two-way ANOVA was performed. To determine whether there were significant differences in the absolute values of walking speed and BORG-scale between the pwMS group and the HC group at each 2-minutes walking round time point, a mixed effects model (REML) and Tukey's multiple comparisons test was used. A significance level of $p < 0.05$ was used for both one-way ANOVA, Kruskal Wallis test, two-way ANOVA, mixed effects model (REML) and Tukey's multiple comparisons test.

5. Results

5.1 Participants' characteristics

Table 1 shows the participants' characteristics (n=18). The study included nine pwMS and nine HC. There was a distribution of six females and three males in the pwMS group and eight females and one male in the HC group. PwMS had an average age of 48 years, with a range between 36 and 55 years, while HC had an average age of 37 years, with a range between 21 and 60 years. The mean EDSS-score was 2, indicating low disability due to MS, and the mean number of years since disease onset was 7.3 in the pwMS group. Both groups showed a different perceived fatigue during the intermittent 12-minutes walking protocol, with a mean MFIS-score of 33.7 in the pwMS group and a mean MFIS-score of 10.3 in the HC group. However, this outcome measure showed strong variability between participants.

Table 1

Participants' characteristics (n=18)

	pwMS (n=9)	HC (n=9)
Female/male	8/1	6/3
Age (years)	48 ± 7.36	37 ± 14.87
Height (cm)	173.3 ± 8.15	169.7 ± 11.71
Weight (kg)	81.0 ± 20.23	68.1 ± 13.56
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 5.32	23.5 ± 3.50
EDSS	2 ± 1.03	/
Onset (years)	7.3 ± 5.72	/
Time from last relapse (years)	4.8 ± 3.59	/
Perceived fatigue (MFIS)	33.7 ± 17.61	10,3 ± 11.5

pwMS people with multiple sclerosis, *HC* healthy controls, *BMI* body mass index, *EDSS* expanded disability status scale, *MFIS* modified fatigue impact scale.

5.2 Gait pattern

Figure 7 shows the changes over time in walking speed between each 2-minutes walking round of the intermittent 12-minutes walking protocol. After running a mixed effects model and a Tukey's multiple comparisons test, significant differences in walking speed were found between pwMS and HC at each 2-minutes walking round time point. This implies that low disabled MS patients already present walking deficit and impairment compared to HC when asked to walk as fast and safe as possible. However, no significant differences in walking speed were found between walking with and without real-time visual feedback.

Figure 8 presents the changes over time in BORG-score between each 2-minutes walking round of the intermittent 12-minutes walking protocol. After performing a mixed effects model and a Tukey's multiple comparisons test, significant differences in BORG-score were found between pwMS and HC at every 2-minutes walking round time point marked with an asterisk. However, again no significant differences in BORG-score were found between walking with and without real-time visual feedback.

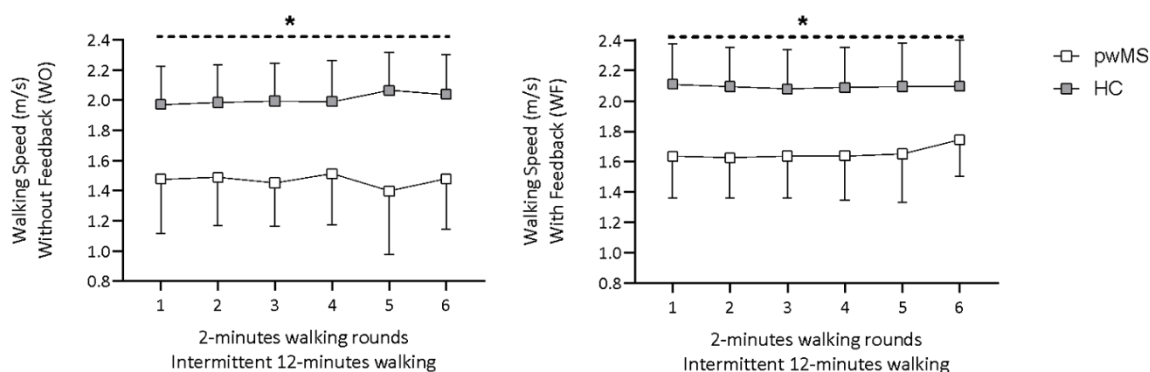


Figure 7. (A) Walking speed without and (B) with real-time visual feedback per 2-minutes during intermittent 12-minutes walking in pwMS and HC.

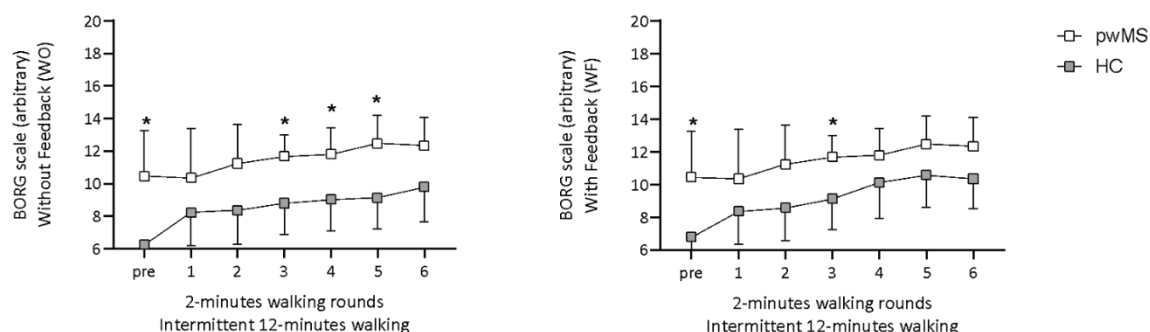


Figure 8. (A) BORG-score without and (B) with real-time visual feedback per 2-minutes during intermittent 12-minutes walking in pwMS and HC.

Figure 9 demonstrates the changes over time in walking speed and step length between each 2-minutes walking round of the intermittent 12-minutes walking protocol. After running a one-way ANOVA or Kruskal Wallis test, no significant differences were observed regarding these two parameters for both groups and feedback conditions. However, the graphs did indicate that walking speed and step length either remained relatively constant or even increased. No decrease in both measures occurred.

Figure 10 exhibits the changes over time in cadence, stride time, step width, stance swing, stance time and swing time between each 2-minutes walking round of the intermittent 12-minutes walking protocol. After performing a one-way ANOVA or Kruskal Wallis test, no significant differences were identified for all these spatiotemporal gait parameters in both groups and feedback conditions. Therefore, the apparent changes in spatiotemporal gait parameters on the graphs were not significant regardless of group or feedback condition.

Table 2 presents the percentage changes in spatiotemporal gait parameters between round 1 and round 6 of the intermittent 12-minutes walking protocol. After carrying out a two-way ANOVA, the data confirmed that there were no significant differences between the pwMS and HC as well as between the with and without real-time visual feedback conditions. The outcome measures did not experience greater changes in any particular group or feedback condition.

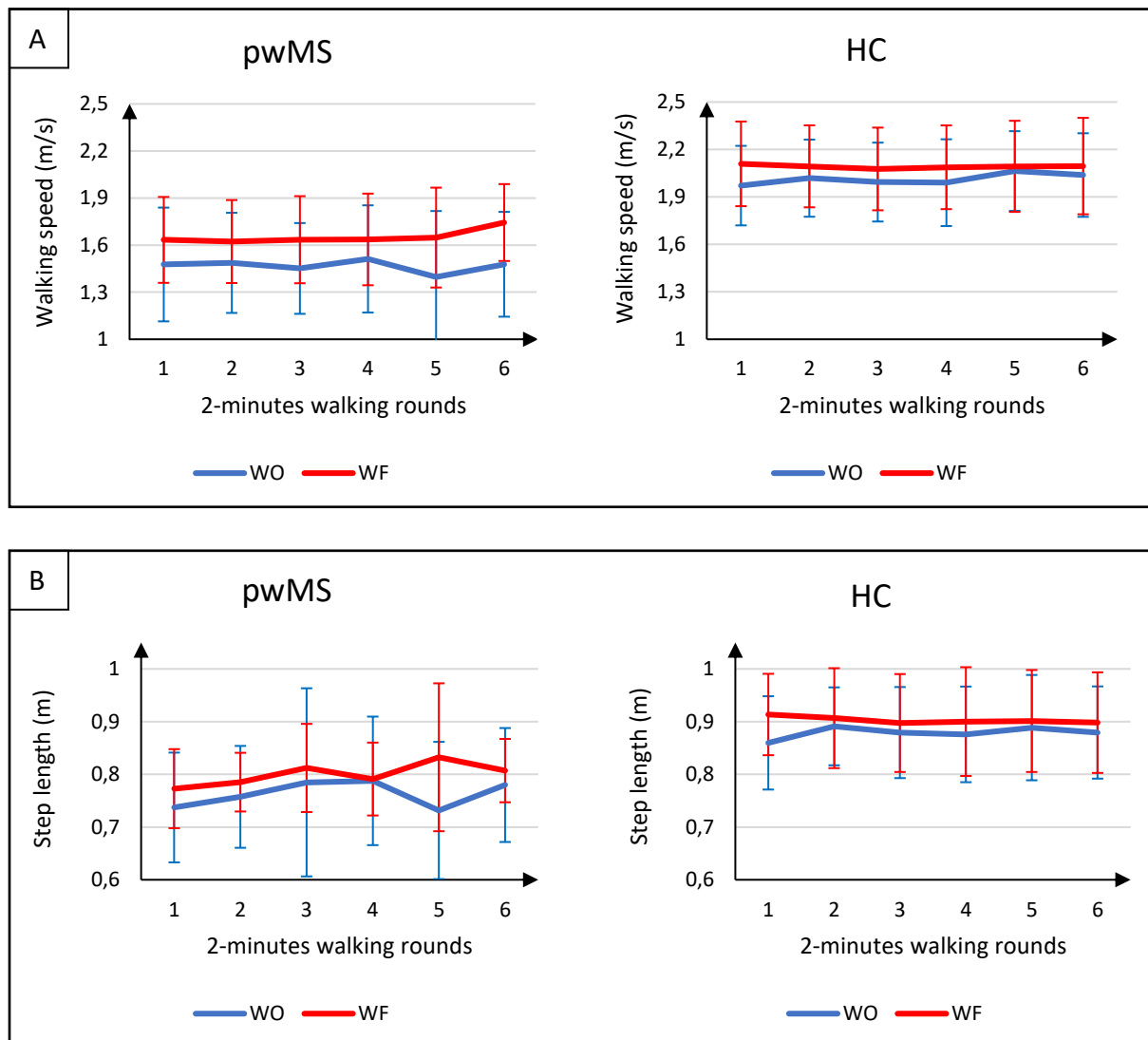


Figure 9. (A) Walking speed and (B) step length per 2-minutes during intermittent 12-minutes walking in pwMS and HC.

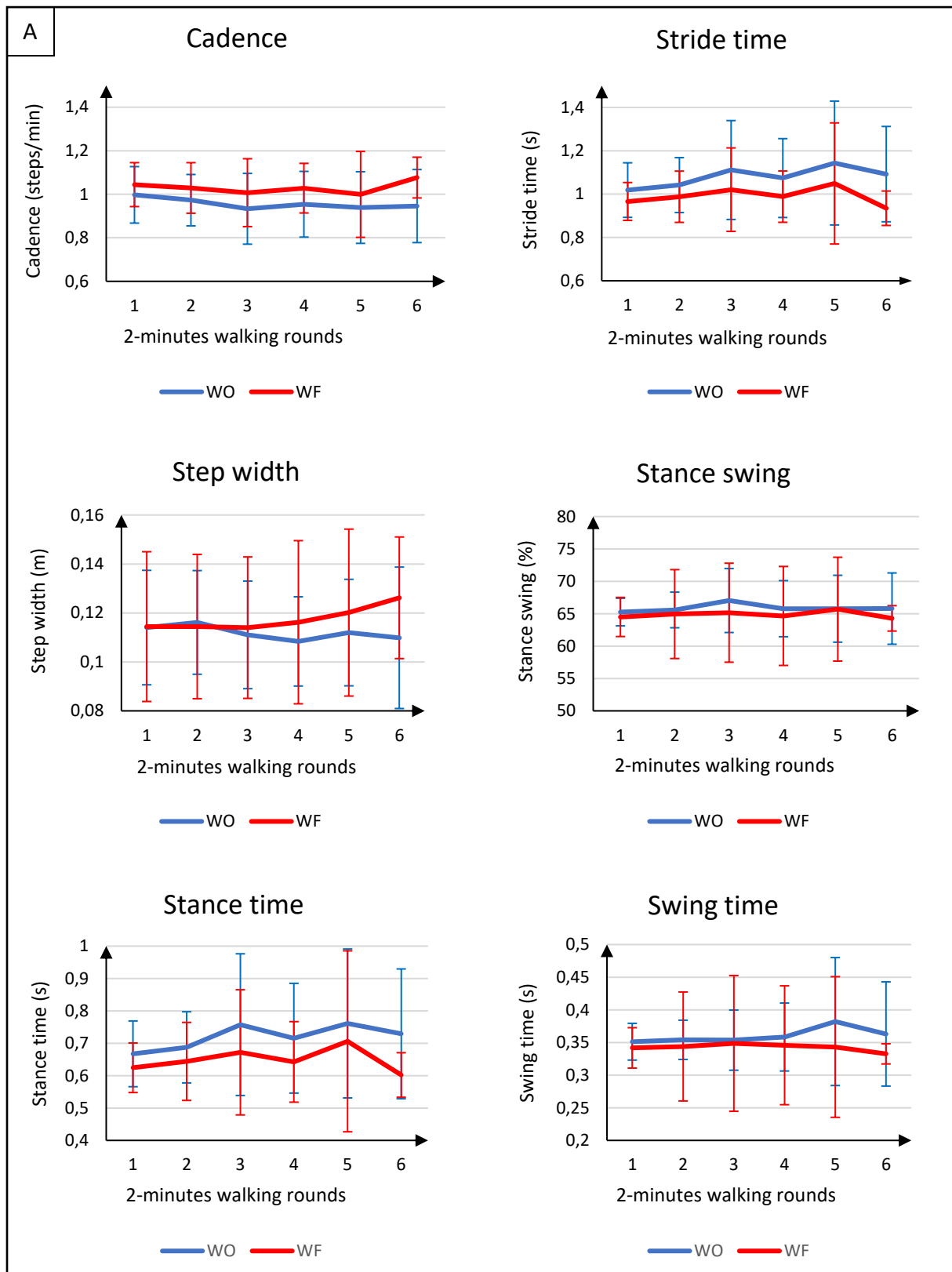


Figure 10. (A) Other spatiotemporal gait parameters per 2-minutes during intermittent 12-minutes walking in pwMS.

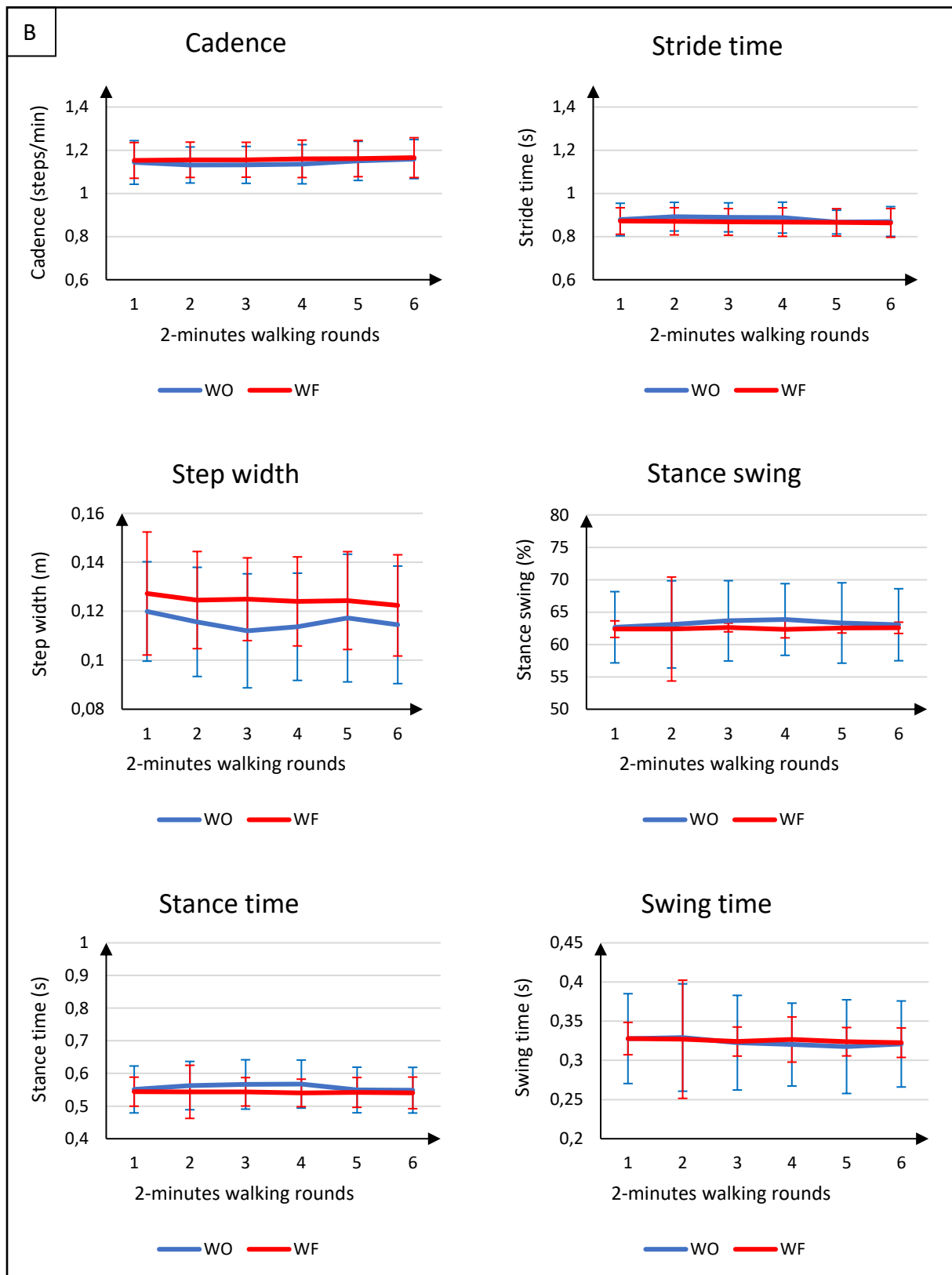


Figure 10. (B) Other spatiotemporal gait parameters per 2-minutes during intermittent 12-minutes walking in HC.

Table 2

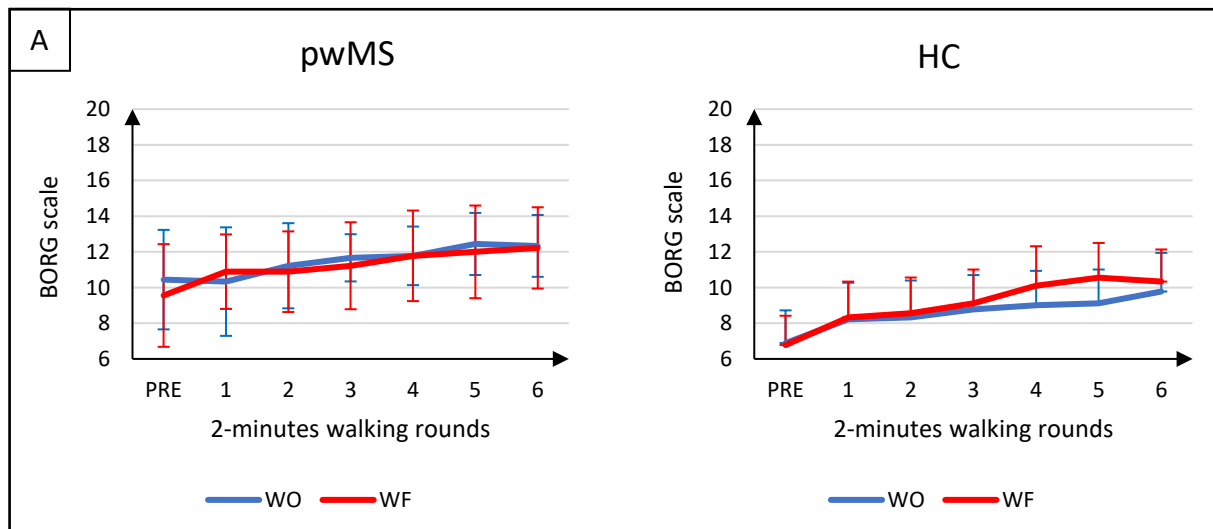
Percentage change in spatiotemporal gait parameters of the last 2-minutes walking round to the first 2-minutes walking round.

	MS		HC	
	WO	WF	WO	WF
Walking speed (m/s)	5.84% ± 11.69	0.38% ± 2.19	3.55% ± 6.77	0.71% ± 3.34
Cadence (steps/min)	-2.40% ± 9.08	-1.67% ± 4.27	1.48% ± 3.74	0.21% ± 3.34
Step length (m)	8.82% ± 13.38	2.25% ± 4.83	2.38% ± 3.35	0.51% ± 1.56
Stride time (sec)	3.29% ± 10.17	2.18% ± 5.67	-0.91% ± 3.57	-0.13% ± 3.24
Step width (m)	-1.91% ± 13.26	1.55% ± 18.33	-4.19% ± 14.24	-2.34% ± 12.28
Stance swing (%)	0.67% ± 4.59	0.12% ± 8.61	0.70% ± 2.69	0.28% ± 1.81
Stance time (sec)	4.66% ± 15.01	2.51% ± 9.30	-0.22% ± 4.76	0.16% ± 3.88
Swing time (sec)	0.39% ± 10.56	0.42% ± 23.04	-2.16% ± 5.64	-0.51% ± 3.90

MS multiple sclerosis, HC healthy controls, WO without real-time visual feedback, WF with real-time visual feedback.

5.3 Self-reported measures

Figure 11 shows the changes over time in RPE and affective response between each 2-minutes walking round of the intermittent 12-minutes walking protocol. The results of the BORG scale revealed a significant difference in RPE for the HC in both the with and without real-time visual feedback condition. This means that these participants demonstrated an increasingly higher RPE from the first to the last round of the protocol. For the pwMS, there was also an increase over time in terms of RPE, however this difference was not significant in both the with and without real-time visual feedback conditions. In contrast, the data of the feeling scale did not expose significant differences in affective response for both groups and feedback conditions.



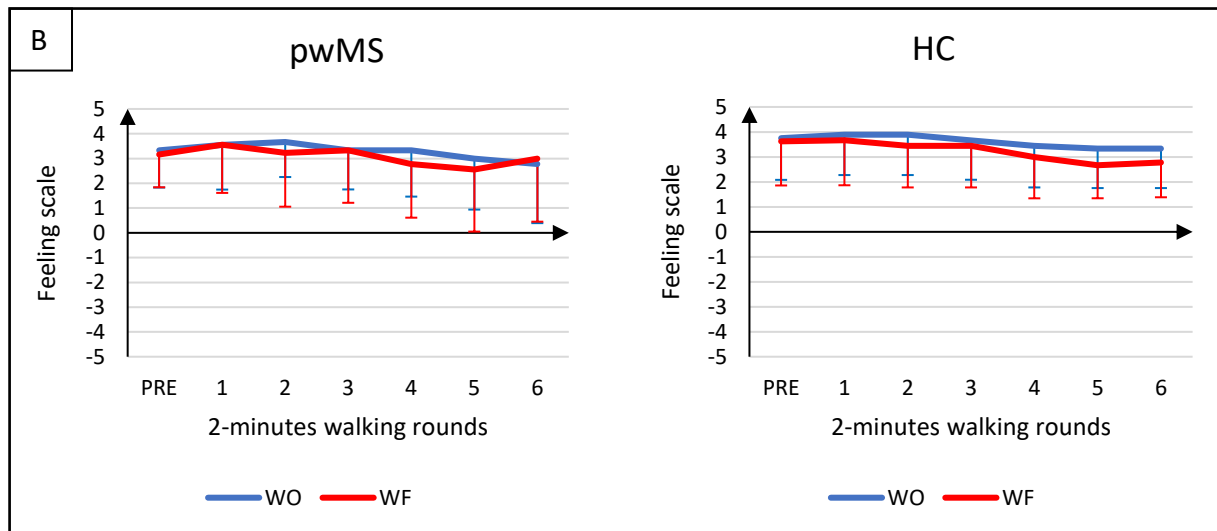


Figure 11. (A) RPE and (B) affective response per 2-minutes during intermittent 12-minutes walking in pwMS and HC.

6. Discussion

To the best of our knowledge, this was the first study to investigate whether real-time visual feedback on walking speed can impact gait behaviour and RPE during intermittent 12-minutes walking in low disabled pwMS. The main findings of this investigation demonstrated no significant changes in spatiotemporal gait parameters and affective response for both groups and feedback conditions, while a significant increase in RPE was only observed for HC in both feedback conditions. This indicates that intermittent 12-minutes walking did not significantly affect the outcome measures examined in pwMS, regardless of feedback condition. However, significant differences in walking speed and RPE were found between pwMS and HC. This implies that low disabled MS patients present walking deficit and fatigue compared to HC.

No significant differences in spatiotemporal gait parameters during the intermittent 12-minutes walking protocol were largely consistent with the results of Broscheid et al. (2022) where no deterioration of spatiotemporal gait parameters could be detected during the 6MWT in pwMS. It can be assumed that both the 6MWT and the intermittent 12-minutes walking protocol did not lead to gait-related motor fatigue in pwMS. An explanation for this could be that only mildly disabled participants were included in these studies. The findings of Shema-Shiratzky et al. (2019) showed that changes in spatiotemporal gait parameters did occur during the 6MWT in moderately to severely affected pwMS. Therefore, not only the experimental protocol but also the research population should be considered.

Although changes in all spatiotemporal gait parameters were not significant, a trend towards an increase in walking speed throughout the experimental protocol was observed in pwMS and HC. This correlates with the findings of Theunissen et al. (2023) where a small increase in walking speed was found during the 6MWT in pwMS. This assumes that walking speed is not an optimal measure for assessing motor fatigue in low disabled pwMS and HC when walking without turns, as described by Broscheid et al. (2022) and Escudero-Urbe et al. (2019). According to these studies, it is more appropriate to focus on gait variability parameters such as stride time and step width. From the results of our study, it can be deduced that these parameters show the greatest non-significant differences between both feedback conditions. Application of real-time visual feedback on walking speed resulted in higher step width and lower stride time, and therefore a more stable gait pattern.

Consequently, it can be argued that the implementation of real-time visual feedback on walking had a slight impact on spatiotemporal gait parameters, even though the changes were not significant. This is roughly in line with the research of Baram & Miller. (2006) in which they concluded that visual feedback improved walking speed and step length in pwMS. A later study of Malone & Bastian (2010) confirmed these findings by showing that conscious thinking of walking led to faster adaptation of the gait pattern. However, in both studies the visual feedback provided was not related to walking speed so further research is needed to gain more insight into the specific impact of real-time visual feedback regarding walking speed.

RPE increasing not significant during the 12-minutes walking protocol in pwMS is incoherent with the findings of Theunissen et al. (2023) where a significant increase in RPE was found during the 6MWT in pwMS. In both studies, a split belt instrumented treadmill with a self-paced function was used. This could be due to the fact that the 6MWT related to continuous walking while the experimental protocol of our study related to intermittent walking. It can therefore be supposed that intermittent 12-minutes walking did not induce exacerbation of perceived exertion in pwMS.

Regarding the affective response, in this study pwMS and HC presented no significant increase or decrease in motivation. This was probably because the protocol of our study was not intense enough to elicit perceived fatigue. Lind et al. (2009) stated that the negative correlation between walking duration and affective response was mainly seen at high exercise intensities. Studies using a heavier experimental protocol can provide more information on this.

Some limitations of this research must be recognised. First of all, only nine pwMS and nine HC were recruited in our study, so the sample size was rather small. For that reason, it was categorised as a pilot study. This limited number of participants resulted in a large variability in terms of spatiotemporal gait parameters between the different subjects, especially in the pwMS group. Therefore, this could have been a contributing factor for the absence of significant changes in spatiotemporal gait parameters, although there was a trend of improving performance by the increasing and maintaining walking speed for both groups. Future studies should take this into account by including more participants. A larger sample size will probably lead to significant differences in these outcome measures.

Another limitation relates to the experimental task. As the name itself indicates, it was not allowed to run during the intermittent 12-minutes walking protocol. The walking speed was therefore limited, and this mainly affected the HC group. Possibly changes in spatiotemporal gait parameters would have been occurred if there were no restrictions on speed. It would be interesting to observe if further research examines differences in spatiotemporal gait parameters during running without speed limitation.

The last limitation relates to walking in a straight line during the entire experimental protocol. One reason for the finding that low disabled pwMS showed no significant differences in spatiotemporal gait parameters could be that the participants did not have to make turns while walking, which is the case during overground walking. It could be assumed that there is a difference in motor fatigue between walking in a straight line and walking with turns in this patient population. However, this limitation cannot be solved when using the GRAIL, as it is not possible to implement turns with this instrumented treadmill.

This study also contained an important strength. The protocol used in this research is feasible to implement in clinical practice or even in the home setting. Instead of using the GRAIL, people can install smartphone apps that monitor spatiotemporal parameters during daily life activities. In this way, accurate information can be collected using affordable technological equipment.

Further research into the impact of real-time visual feedback on gait speed during intermittent prolonged walking is needed. However, we advise for continuous and long walking (i.e., approximately 20 minutes) to investigate the impact of real-time visual feedback on gait behaviour and RPE. There is need for a study with a larger sample size, so that the variability between subjects does not have such a large influence on the outcome measures. Moreover, the walking protocol should be reviewed and eventually adjusted since there were some limitations. Further clinical research is required to provide clearer information about the difference between applying visual feedback or not during prolonged overground walking.

7. Conclusion

This study showed no significant changes in spatiotemporal gait parameters and affective response for both groups and feedback conditions. A significant difference in RPE was only observed for HC in both feedback conditions. This indicates that intermittent 12-minutes walking did not significantly affect the outcome measures examined in pwMS, regardless of feedback condition, although slight improvements in walking speed could be noticed. More extensive research is needed, this time with a larger sample size of pwMS to determine the differences in spatiotemporal gait parameters and RPE between prolonged walking with and without real-time visual feedback on walking speed.

8. Reference list

- Abasiyanik, Z., Kahraman, T., Veldkamp, R., Ertekin, O., Kalron, A., & Feys, P. (2022). Changes in Gait Characteristics During and Immediately After the 6-Minute Walk Test in Persons With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Phys Ther*, 102(7). <https://doi.org/10.1093/ptj/pzac036>
- Baram, Y., & Miller, A. (2006). Virtual reality cues for improvement of gait in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 66(2), 178-181. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194255.82542.6b>
- Beedie, C. J., Lane, A. M., & Wilson, M. G. (2012). A possible role for emotion and emotion regulation in physiological responses to false performance feedback in 10 mile laboratory cycling. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 37(4), 269-277. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9200-7>
- Broscheid, K. C., Behrens, M., Bilgin-Egner, P., Peters, A., Dettmers, C., Jobges, M., & Schega, L. (2022). Instrumented Assessment of Motor Performance Fatigability During the 6-Min Walk Test in Mildly Affected People With Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, 13, 802516. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.802516>
- Chung, L. H., Angelo, J., van Emmerik, R. E. A., & Kent, J. A. (2016). Energy cost of walking, symptomatic fatigue and perceived exertion in persons with multiple sclerosis. *Gait Posture*, 48, 215-219. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.05.005>
- Comber, L., Galvin, R., & Coote, S. (2017). Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*, 51, 25-35. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.09.026>
- Conradsson, D., Ytterberg, C., von Koch, L., & Johansson, S. (2018). Changes in disability in people with multiple sclerosis: a 10-year prospective study. *J Neurol*, 265(1), 119-126. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8676-8>
- Escudero-Urbe, S., Hochsprung, A., & Izquierdo-Ayuso, G. (2019). Gait pattern changes after six-minute walk test in persons with multiple sclerosis. *Physiother Res Int*, 24(1), e1741. <https://doi.org/10.1002/pri.1741>
- Heesen, C., Haase, R., Melzig, S., Poettgen, J., Berghoff, M., Paul, F., Zettl, U., Marziniak, M., Angstwurm, K., Kern, R., Ziemssen, T., & Stellmann, J. P. (2018). Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 137(3), 356-362. <https://doi.org/10.1111/ane.12881>
- Jongen, P. J., Ter Horst, A. T., & Brands, A. M. (2012). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med*, 103(2), 73-96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513513>
- Kister, I., Bacon, T. E., Chamot, E., Salter, A. R., Cutter, G. R., Kalina, J. T., & Herbert, J. (2013). Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*, 15(3), 146-158. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-053>
- Klineova, S., & Lublin, F. D. (2018). Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(9). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>
- Kos, D., Kerckhofs, E., Carrea, I., Verza, R., Ramos, M., & Jansa, J. (2005). Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler*, 11(1), 76-80. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1117oa>

- Leone, C., Severijns, D., Dolezalova, V., Baert, I., Dalgas, U., Romberg, A., Bethoux, F., Gebara, B., Santoyo Medina, C., Maamagi, H., Rasova, K., Maertens de Noordhout, B., Knuts, K., Skjerbaek, A., Jensen, E., Wagner, J. M., & Feys, P. (2016). Prevalence of Walking-Related Motor Fatigue in Persons With Multiple Sclerosis: Decline in Walking Distance Induced by the 6-Minute Walk Test. *Neurorehabil Neural Repair*, 30(4), 373-383. <https://doi.org/10.1177/1545968315597070>
- Lind, E., Welch, A. S., & Ekkekakis, P. (2009). Do 'mind over muscle' strategies work? Examining the effects of attentional association and dissociation on exertional, affective and physiological responses to exercise. *Sports Med*, 39(9), 743-764. <https://doi.org/10.2165/11315120-000000000-00000>
- Malone, L. A., & Bastian, A. J. (2010). Thinking about walking: effects of conscious correction versus distraction on locomotor adaptation. *J Neurophysiol*, 103(4), 1954-1962. <https://doi.org/10.1152/jn.00832.2009>
- Noonan, V. K., Cook, K. F., Bamer, A. M., Choi, S. W., Kim, J., & Amtmann, D. (2012). Measuring fatigue in persons with multiple sclerosis: creating a crosswalk between the Modified Fatigue Impact Scale and the PROMIS Fatigue Short Form. *Qual Life Res*, 21(7), 1123-1133. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-0040-3>
- Oh, S., Song, M., & Kim, J. (2018). Validating attentive locomotion training using interactive treadmill: an fNIRS study. *J Neuroeng Rehabil*, 15(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0472-x>
- Ramari, C., Hvid, L. G., Dalgas, U., Diniz, A. R., von Glehn, F., & de David, A. C. (2022). Implications of lower extremity muscle power and force for walking and fatigability in multiple sclerosis - An exploratory pilot-study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 96, 105668. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2022.105668>
- Remelius, J. G., Jones, S. L., House, J. D., Busa, M. A., Averill, J. L., Sugumaran, K., Kent-Braun, J. A., & Van Emmerik, R. E. (2012). Gait impairments in persons with multiple sclerosis across preferred and fixed walking speeds. *Arch Phys Med Rehabil*, 93(9), 1637-1642. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.02.019>
- Schomer, H. (1986). Mental strategies and the perception of effort of marathon runners. *Int J Sport Psychol*, 17, 41-59.
- Shariat, A., Cleland, J. A., Danaee, M., Alizadeh, R., Sangelaji, B., Kargarfard, M., Ansari, N. N., Sepehr, F. H., & Tamrin, S. B. M. (2018). Borg CR-10 scale as a new approach to monitoring office exercise training. *Work*, 60(4), 549-554. <https://doi.org/10.3233/WOR-182762>
- Shema-Shiratzky, S., Gazit, E., Sun, R., Regev, K., Karni, A., Sosnoff, J. J., Herman, T., Mirelman, A., & Hausdorff, J. M. (2019). Deterioration of specific aspects of gait during the instrumented 6-min walk test among people with multiple sclerosis. *J Neurol*, 266(12), 3022-3030. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09500-z>
- Theunissen, K., Plasqui, G., Boonen, A., Timmermans, A., Meyns, P., Feys, P., & Meijer, K. (2023). The increased perceived exertion during the six minute walking test is not accompanied by changes in cost of walking, gait characteristics or muscle fatigue in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 70, 104479. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104479>
- Valet, M., Lejeune, T., Glibert, Y., Hakizimana, J. C., Van Pesch, V., El Sankari, S., Detrembleur, C., & Stoquart, G. (2017). Fatigue and physical fitness of mildly disabled persons with multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Int J Rehabil Res*, 40(3), 268-274. <https://doi.org/10.1097/MRR.000000000000238>

Van Geel, F., Bielen, H., Theunissen, K., Moumdjian, L., Van Nieuwenhoven, J., Van Wijmeersch, B., Meesen, R., Ramari, C., & Feys, P. (2021). Clinical manifestation and perceived symptoms of walking-related performance fatigability in persons with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res*, 44(2), 118-125.
<https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000457>

9. Appendix

9.1 Registration form



Inschrijvingsformulier verdediging masterproef academiejahr 2022-2023,
Registration form jury Master's thesis academic year 2022-2023,

GEGEVENS STUDENT - INFORMATION STUDENT

Faculteit/School: **Faculteit Revalidatiewetenschappen**
Faculty/School: Rehabilitation Sciences

Stamsnummer + naam: **1642747 Robben Thibaut**
Student number + name

Opleiding/Programme: **2 ma revalid. & kine musc.**

INSTRUCTIES - INSTRUCTIONS

Neem onderstaande informatie grondig door.

Print dit document en vul het aan met **DRUKLETTERS**.

In tijden van van online onderwijs door COVID-19 verzuur je het document (scan of leesbare foto) ingevuld via mail naar je promotor. Je promotor bezorgt het aan de juiste dienst voor verdere afhandeling.

Vul luk A aan. Bezorg het formulier aan je promotoren voor de aanvullingen in luk B. Zorg dat het formulier ondertekend en gedateerd wordt door jezelf en je promotoren in luk D en dien het in bij de juiste dienst volgens de afspraken in jouw opleiding.

Zonder dit inschrijvingsformulier krijg je geen toegang tot upload/verdediging van je masterproef.

Please read the information below carefully.

Print this document and complete it by hand writing, using **CAPITAL LETTERS**.

In times of COVID-19 and during the online courses you send the document (scan or readable photo) by email to your supervisor. Your supervisor delivers the document to the appropriate department.

Fill out part A. Send the form to your supervisors for the additions in part B. Make sure that the form is signed and dated by yourself and your supervisors in part D and submit it to the appropriate department in accordance with the agreements in your study programme.

Without this registration form, you will not have access to the upload/defense of your master's thesis.

LUK A - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE STUDENT PART A - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT

Titel van Masterproef/Title of Master's thesis:

☐ behouden - keep

☒ wijzigen - change to: **CAN REAL-TIME VISUAL FEEDBACK ON WALKING SPEED IMPACT GAIT BEHAVIOUR AND RATE OF PERCEIVED EXERTION DURING INTERMITTENT 15-MINUTES WALKING IN LOW DISABLED PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS? A PILOT STUDY**

1.

☐ behouden - keep

☐ wijzigen - change to:

In geval van samenwerking tussen studenten, naam van de medestudent(en)/In case of group work, name of fellow student(s): **DORUS CHARLIER**

☒ behouden - keep

☐ wijzigen - change to:

LUIK B - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE PROMOTOR(EN)
PART B - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE SUPERVISOR(S)

Wijziging gegevens masterproef In luik A/Change information Master's thesis in part A:

☒ goedgekeurd - approved

☐ goedgekeurd mits wijziging van - approved if modification of:

Scriptie/Thesis:

☒ openbaar (beschikbaar in de document server van de universiteit) - public (available in document server of university)

☐ vertrouwelijk (niet beschikbaar in de document server van de universiteit) - confidential (not available in document server of university)

Juryverdediging/Jury Defense:

De promotor(en) geeft (geven) de student(en) het niet-bindend advies om de bovenvermelde masterproef in de bovenvermelde periode/The supervisor(s) give(s) the student(s) the non-binding advice:

☒ te verdedigen/to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time

☒ de verdediging is openbaar/in public

☐ de verdediging is niet openbaar/not in public

☐ niet te verdedigen/not to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time

LUIK C - OPTIONEEL - IN TE VULLEN DOOR STUDENT, alleen als hij luik B wil overrulen
PART C - OPTIONAL - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT, only if he wants to overrule part B

In tegenspraak tot het niet-bindend advies van de promotor(en): wenst de student de bovenvermelde masterproef in de bovenvermelde periode/in contrast to the non-binding advice put forward by the supervisor(s), the student wishes:

☐ niet te verdedigen/not to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time

☐ te verdedigen/to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time

DEEL D - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE STUDENT EN DE PROMOTOR(EN)
PART D - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT AND THE SUPERVISOR(S)

Datum en handtekening student(en)
Date and signature student(s)

11/05/2023



Datum en handtekening promotor(en)
Date and signature supervisor(s)

Peter Fays

24/05/2023



Inschrijvingsformulier verdediging masterproef academiejaar 2022-2023,
Registration form jury Master's thesis academic year 2022-2023,

GEGEVENS STUDENT - INFORMATION STUDENT

Faculteit/School: **Faculteit Revalidatiewetenschappen**
Faculty/School: **Rehabilitation Sciences**

Stamnummer + naam: **1849476 Charlier Dorus**
Student number + name

Opleiding/Programme: **2 ma revalid. & kinesio**

INSTRUCTIES - INSTRUCTIONS

Neem onderstaande informatie grondig door.

Print dit document en vul het aan met **DRUKLETTERS**.

In tijden van van online onderwijs door COVID-19 verstuur je het document (scan of leesbare foto) ingevuld via mail naar je promotor. Je promotor bezorgt het aan de juiste dienst voor verdere afhandeling.

Vul luk A aan. Bezorg het formulier aan je promotor(en) voor de aanvullingen in luk B. Zorg dat het formulier ondertekend en gedateerd wordt door jezelf en je promotor(en) in luk D en dien het in bij de juiste dienst volgens de afspraken in jouw opleiding.

Zonder dit inschrijvingsformulier krijg je geen toegang tot upload/verdediging van je masterproef.

Please read the information below carefully.

Print this document and complete it by hand writing, using **CAPITAL LETTERS**.

In times of COVID-19 and during the online courses you send the document (scan or readable photo) by email to your supervisor. Your supervisor delivers the document to the appropriate department.

Fill out part A. Send the form to your supervisors for the additions in part B. Make sure that the form is signed and dated by yourself and your supervisors in part D and submit it to the appropriate department in accordance with the agreements in your study programme.

Without this registration form, you will not have access to the upload/defense of your master's thesis.

LUK A - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE STUDENT
PART A - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT

Titel van Masterproef/Title of Master's thesis:

☐ behouden - keep

☒ wijzigen - change to: CAN REAL-TIME VISUAL FEEDBACK ON WALKING SPEED IMPACT
GAIT BEHAVIOUR AND RATE OF PERCEIVED EXERTION DURING INTERMITTENT
15-MINUTES WALKING IN LOW DISABLED PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS?
A PILOT STUDY

74

☐ behouden - keep

☐ wijzigen - change to:

In geval van samenwerking tussen studenten, naam van de medestudent(en)/In case of group work, name of fellow student(s): **THIBAUT ROBBER**

☒ behouden - keep

☐ wijzigen - change to:

LUIK B - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE PROMOTOR(EN)
PART B - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE SUPERVISOR(S)

Wijziging gegevens masterproef in luik A/Change information Master's thesis in part A:

☒ goedgekeurd - approved

☐ goedgekeurd mits wijziging van - approved if modification of:

Scriptie/Thesis:

☒ openbaar (beschikbaar in de document server van de universiteit) - public (available in document server of university)

☐ vertrouwelijk (niet beschikbaar in de document server van de universiteit) - confidential (not available in document server of university)

Juryverdediging/Jury Defense:

De promotor(en) geeft (geven) de student(en) het niet-bindend advies om de bovenvermelde masterproef in de bovenvermelde periode/The supervisor(s) give(s) the student(s) the non-binding advice:

☒ te verdedigen/to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time

☐ de verdediging is openbaar/in public

☐ de verdediging is niet openbaar/not in public

☐ niet te verdedigen/not to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time

LUIK C - OPTIONEEL - IN TE VULLEN DOOR STUDENT, alleen als hij luik B wil overschrijven
PART C - OPTIONAL - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT, only if he wants to overwrite part B

In tegenstelling tot het niet-bindend advies van de promotor(en) wenst de student de bovenvermelde masterproef in de bovenvermelde periode/in contrast to the non-binding advice put forward by the supervisor(s), the student wishes:

☐ niet te verdedigen/not to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time

☐ te verdedigen/to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time

LUK D - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE STUDENT EN DE PROMOTOR(EN)
PART D - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT AND THE SUPERVISOR(S)

Datum en handtekening student(en)
Date and signature student(s)

22/5/23



Datum en handtekening promotor(en)
Date and signature supervisor(s)

Peter Page

24-05-2023

9.2 Advice promotor



Peter FEYS

aan Cintia, mij, Dorus ▾

24 mei 2023 17:28 (6 dagen geleden) ☆ ↶ ⋮

Dear Thibaut, Dorus

cc Cintia Ramari

I can provide positive advice to defend your thesis. See attached.

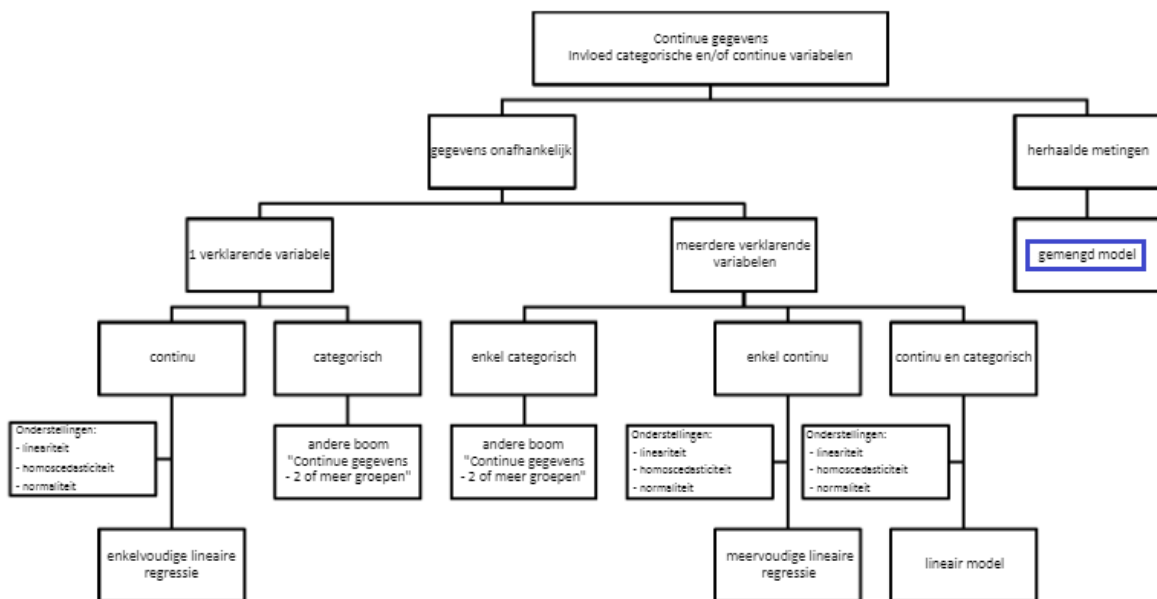
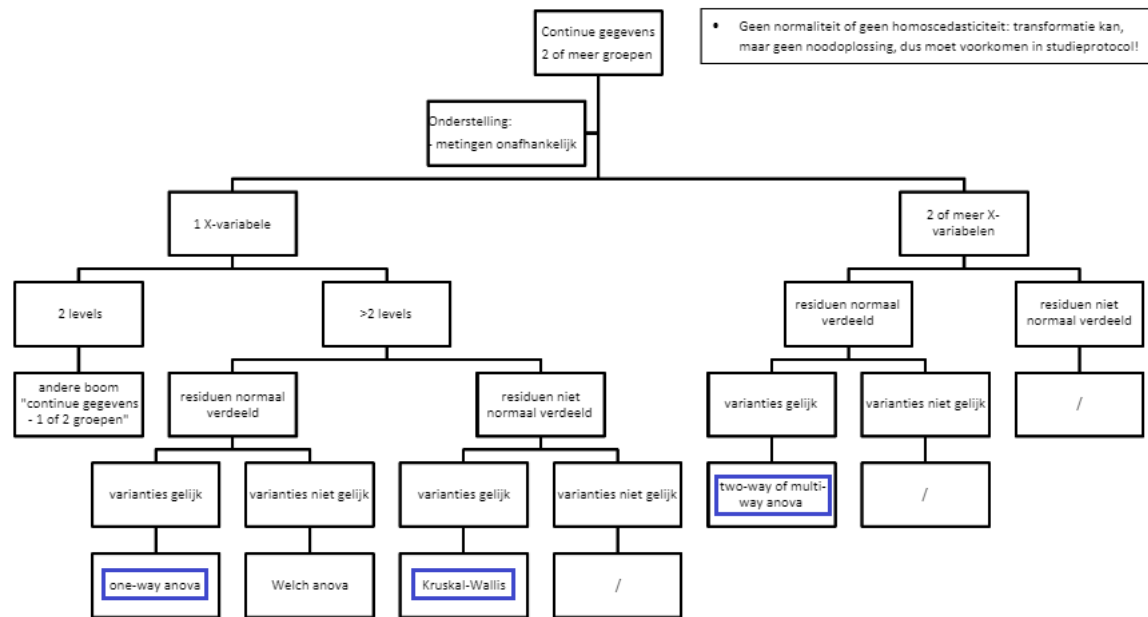
Please mark if the written title is identical or a change compared to what was in the system beforehand (earlier this year).

Please do however consider to keep on working on the thesis. I see clearly room for further improvement and your score of the jury will go up from sufficient to higher grades if you do so.

Good luck in using all feedback

Peter

9.3 Decision tree statistics



9.4 Informed consent

Officiële titel van de studie:

Inzichten in wandel gerelateerde vermoeibaarheid bij mensen met MS: kinetische en kinematische ganganalyse en neurofysiologische metingen tijdens langdurig wandelen onder verschillende feedback omstandigheden - een pilotstudie

EU-nummer: *Belgisch nummer:*

Opdrachtgever van de studie: *Universiteit Hasselt, Martelarenlaan 42, 3500, Hasselt*

Naam studiecentrum: *De studie zal uitgevoerd worden in Universiteit Hasselt*

Hoofdadres studiecentrum:

Universiteit Hasselt: Agoralaan, REVAL, gebouw A, 3050 Diepenbeek

Overzicht van wijzigingen aan het document

Niet van toepassing; dit is een eerste indiening.

Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb?



Naam	Functie	Voor	Contactgegevens
Professor Dr. Peter Feys (Fysiotherapeut)	Hoofdonderzoeker	Informatie, problemen, bezorgdheden	Decaan van de faculteit Revalidatiewetenschappen te UHasselt peter.feys@uhasselt.be
Dr. Cintia Ramari (Sportwetenschapper)	Studie Personeel	Informatie, problemen, bezorgdheden	Postdoctoraal onderzoeker aan de faculteit Revalidatiewetenschappen, UHasselt cintia.ramariferreira@uhasselt.be
Allianz Global Corporate & Specialty SE Branch Office Belgium	Verzekeringsmaatschappij van de opdrachtgever	Betwisting of klacht over een schadeclaim	Allianz goedgekeurd en toegevoegd Allianz Global Corporate & Specialty SE Branch Office Belgium

			Uitbreidingsstraat 88 – B-2600 Berchem 72770 Tel. +32 3 304 18 00 Fax +32 3 304 18 99
	Functionaris voor gegevensbescherming van het studiecentrum	Vragen over de vertrouwelijkheid van u gegevens	U Hasselt: privacy@uhasselt.be
	Belgische gegevensbeschermingsautoriteit	Klachten over de vertrouwelijkheid van u gegevens	E-mail: contact@apd-gba.be

HOOFDSTUK I - BESCHRIJVING VAN DE STUDIE EN UW RECHTEN BIJ DEELNAME

In dit document vindt u ook alle informatie over het onderzoek en de bijkomende maatregelen vanwege COVID-19.

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan dit onderzoek dat wandel gerelateerde vermoeibaarheid bij mensen met Multiple Sclerose (MS) onderzoekt. Mensen met Multiple Sclerose (MS) kunnen moeilijkheden ervaren met wandelen alsook vermoeibaarheid vertonen. Zowel mensen met MS als personen zonder de diagnose van MS worden uitgenodigd om deel te nemen aan dit onderzoek.

Kort samengevat is het doel van het huidige onderzoeksproject om:

- (1) kinematische en kinetische gangparameters te meten met behulp van een driedimensionale ganganalyse op een loopband (GRAIL) gedurende 12 min wandelen met tussenpozen.
- (2) de rol van aandachtsfocus te onderzoeken door real time visuele feedback te geven van loopsnelheid op gangparameters, hersenactiviteit en op zelf gerapporteerde vermoeidheid.

* Doorheen het document wordt er steeds gebruikt gemaakt van de afkorting: pwMS, deze afkorting verwijst naar personen met MS.

1. Waarom wordt mij gevraagd deel te nemen?

1.1. Waarom vragen we u om deel te nemen?

Moeilijkheden bij het wandelen komen frequent voor bij personen met MS (pwMS). Wandelen is een taak die we dagelijks uitvoeren en is gerelateerd aan functionele spierkracht, balans en coördinatie.

Eerder onderzoek binnen onze onderzoeksgroep heeft aangetoond dat sommige pwMS tijdens een wandeltest van 6 minuten, geleidelijk vertragen doorheen de 6 minuten (we noemen dit 'wandel vermoeibaarheid'). We weten echter niet of deze vermoeibaarheid tijdens het wandelen ook leidt tot een minder goede manier van wandelen door bijvoorbeeld verhoogde stijfheid in de spieren of spierzwakte. Het kan ook zijn dat er verminderde aandacht tijdens langdurig wandelen, of dat de hersenen moeite hebben om de bewegingen te blijven plannen. Door deel te nemen aan deze studie kunt u ons helpen de voorgaande vragen over vermoeidheid tijdens het wandelen in kaart te brengen.

1.2. Wie kan er deelnemen?

30 personen met Multiple Sclerose (pwMS) en 15 gezonde controles kunnen deelnemen aan de studie.

In- en uitsluitingscriteria:

- Inclusiecriteria voor gezonde controlegroep (HC):
leeftijd tussen 20 en 65 jaar.

- Inclusiecriteria personen met MS (pwMS):
 - leeftijd tussen 20 en 65 jaar;
 - een diagnose van MS met Expanded Disability Status Scale (EDSS) 1 tot 5,5 (dit betekent: kunnen wandelen zonder hulpmiddel zoals een stok)
 - Geen terugval door MS in de voorbije maand
 - Mogelijkheid om 6 minuten ononderbroken te kunnen wandelen.

Uitsluitingscriteria:

- Mentale moeilijkheden die het begrijpen van studie-instructies belemmert
- zwangerschap
- aandoeningen van spieren of gewrichten in de benen die geen verband houden met MS en het wandelen beïnvloeden.

Nadat u uw ondertekende toestemming hebt gegeven, zullen uw demografische gegevens zoals leeftijd en geslacht, evenals MS-gerelateerde informatie zoals EDSS, type MS en aantal jaren dat u al MS hebt (sinds jaar van de diagnose) aan u of uw hulpverlener worden gevraagd.

2. Moet ik deelnemen aan een studie?

Uw deelname aan een studie gebeurt vrijwillig en mag nooit onder druk gebeuren. Dat betekent dat u kan kiezen om niet deel te nemen. Bovendien mag u op elk moment beslissen met de studie te stoppen zonder u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om deel te nemen. Uw beslissing zal geen invloed hebben op uw relatie met de onderzoeker of u behandelende arts, noch op de kwaliteit van uw toekomstige medische zorgen.

3. Wat gaat er tijdens de studie gebeuren?

Experimentele opzet: Het onderzoek bestaat uit 2 testsessies, die op afzonderlijke dagen plaatsvinden binnen 2 weken tijd. Elke sessie duurt ongeveer 1 uur en 30 min inclusief voorbereiding van apparatuur en rusttijd. Hieronder beschrijven we wat in elke sessie gebeurt.

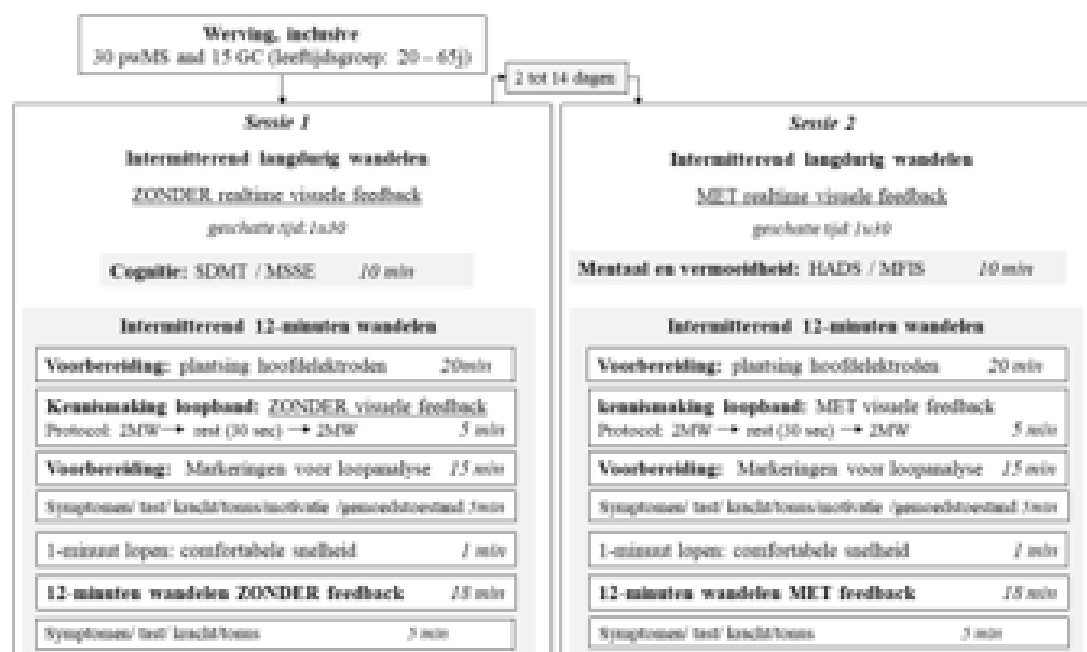
Sessie 1: In een eerste deel, zal u de symbol digit modality test (SDMT) uitvoeren om het cognitief functioneren (informatieverwerkingssnelheid) te meten. U zal een vragenlijst invullen over zelfeffectiviteit, namelijk de Multiple Sclerosis Self-Efficacy Scale (MSSE). Hiernaast zullen er vragen worden gesteld door middel van een 'symptoom inventarisatie', over algemene vermoeidheid, spierversmoeidheid, evenwicht, looppatroon, spierzwakte, spasticiteit, sensorische stoornissen, duizeligheid en slechtziendheid. U wordt ook gevraagd naar gemoedstoestand en motivatie. Tenslotte wordt met een pijnmeter gemeten of u bepaalde druk op een spier als onaangenaam ervaart.

Hierna zal u kennismaken met de loopband (GRAIL, MOTEK, NL) en zullen markers op uw lichaam geplaatst worden ter voorbereiding van de ganganalyse. Ook wordt een 'kap' op uw hoofd geplaatst met 'sensoren' die de activiteit in de voorste hersengebieden meet, die betrokken zijn in aandacht en bewegingsplanning.

U zal 1 minuut wandelen op de loopband (GRAIL) met een comfortabele snelheid. U zal 1 minuut rechtstaan waarbij de hersenactiviteit gemeten wordt. Vervolgens wandelt u intermitterende 12 minuten (8 keer 2 minuten wandelen gevolgd door rust). Tijdens en na dit protocol zullen er vragen zijn omtrent van waargenomen vermoeidheid, symptomen inventarisatie en zullen pijnmetingen worden uitgevoerd.

Sessie 2: U zal vragenlijsten invullen over angst en depressie (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) en algemene vermoeidheid (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS). Hierna volgt hetzelfde protocol van meting van hersenactiviteit en het wandelpatroon. Tijdens de 12 minuten wandelen, krijgt u nu dadelijk feedback over uw wandelsnelheid te zien op een groot scherm (zogenaamd 'real time feedback'.)

De processchema wordt weergegeven in **figuur 1**. Een meer gedetailleerde uitleg over de metingen, vragenlijsten en wandel protocol leest u in de volgende bladzijden.



Figuur 1. Processchema. SI, symptoom inventarisatie. MI, motoriek index. Spasticiteit, (Modified Ashworth scale).

VRAGENLIJSTEN en METINGEN

Cognitieve functie: De mondelinge versie van de Symbol Digit Modality Test (SDMT) wordt gebruikt om de informatieverwerkingssnelheid te meten. De deelnemer krijgt een pagina te zien met een oplossingsleutel die de cijfers 1-9 combineert met negen symbolen. De onderstaande rijen bevatten alleen symbolen, het is de taak van de deelnemer om het juiste getal mondeling te vermelden in de onderstaande vakjes. Na het invullen van de eerste 10

vakjes met begeleiding, zullen de deelnemers worden getimed om te bepalen hoeveel antwoorden er in 90 seconden kunnen worden gegeven.

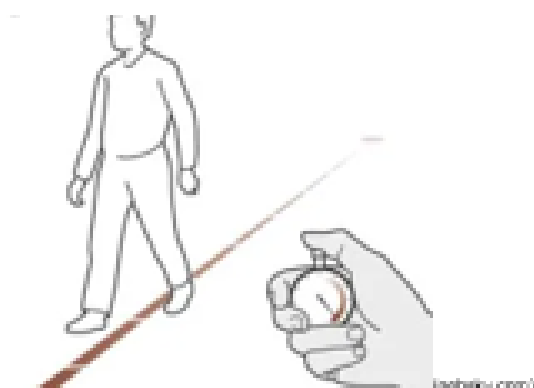
Stapel

<	=	+	+	=	>	+)	=
1	2	3	4	5	6	7	8	9

<	=	<	+	>	=	+	<	>	=	<	>	<	=

SDMT

Wandel Capaciteit en vermoeidheid test (6MWT). Tijdens de 6MWT wordt u geïnstrueerd om zo snel mogelijk te lopen en een maximale afstand af te leggen gedurende 6 minuten op een looppad van 30 meter met 180 graden draaien aan beide uiteinden. Na elke minuut van de 6MWT rapporteert u hoeveel vermoeidheid u aanvaard. Het totaal aantal gewandelde meters geeft ons informatie over uw wandel capaciteit. De afstand die u elke minuut hebt afgelegd, helpt ons om de 'Distance Walked Index' (DWI) te berekenen. Deze maat geeft ons info over u wandel vermoeibaarheid. De afkapwaarde van de DWI is daling van de wandelsnelheid in minuut 6 versus minuut 1 van meer dan 10%.



Zelfeffectiviteit

De Multiple Sclerosis Self-Efficacy (MSSE) Scale met 18 items bestaat uit twee deelschalen: voor functie (d.w.z. mate van vertrouwen voor het voltooien van activiteiten uit het dagelijks leven) en voor controle (d.w.z. mate van vertrouwen voor het beheersen onder controle kunnen houden van manifestaties van MS).

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

De Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is een veelgebruikte zelfbeoordelingsschaal die is ontwikkeld om mentale problemen bij niet-psychiatrische patiënten te beoordelen. Het bestaat uit twee subschalen, angst en depressie. Sommige testresultaten kunnen een hoog niveau van depressie symptomen identificeren. Als de onderzoekers beperkingen of depressieve symptomen constateren, dan zullen we u informeren en adviseren om naar de dokter te gaan. |

Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

De MFIS geeft een beoordeling van de effecten van vermoeidheid in termen van fysiek, cognitief en psychosociaal functioneren. De vragenlijst bevat items over de invloed die vermoeidheid op uw leven heeft gehad in de afgelopen 4 weken.

Symptoom Inventaris (SI)

Met de symptoom inventaris kunnen we de door jouw waargenomen aanwezigheid en de ernst van meerdere symptomen meten. Er zijn vragen over algemene vermoeidheid, spiervermoeidheid, evenwicht, looppatroon, spierzwakte, spasticiteit, pijn, sensorische stoornissen, duizeligheid en slechtziendheid. De waargenomen symptomen worden beoordeeld met een score van 0 (geen intensiteit) tot 10 (maximale intensiteit).

Motoriek Index and Spasticiteit, (Modified Ashworth scale)

De Motricity Index zal worden gebruikt om de motorische stoornis te beoordelen. En de Modified Ashworth-schaal zal worden gebruikt om spasticiteit te meten.

taast/gevoel sensatie

De drukpijndrempel, als de minimale hoeveelheid druk waarbij het gevoel van druk in pijn optreedt, zal worden gemeten met een druk algometer (Fig. 2). Deze meting zal niet pijnlijk. De meting wordt op beide benen uitgevoerd op de quadriceps (motorisch punt van de rectus femoris) spier.



Figuur 2. Algometer

Motivatie staat

Om motivatie staat, antwoord u vragen aan de hand van een 5-punts Likert-schaal (0 = helemaal niet, 4 = extreem).

Gedachte classificatie

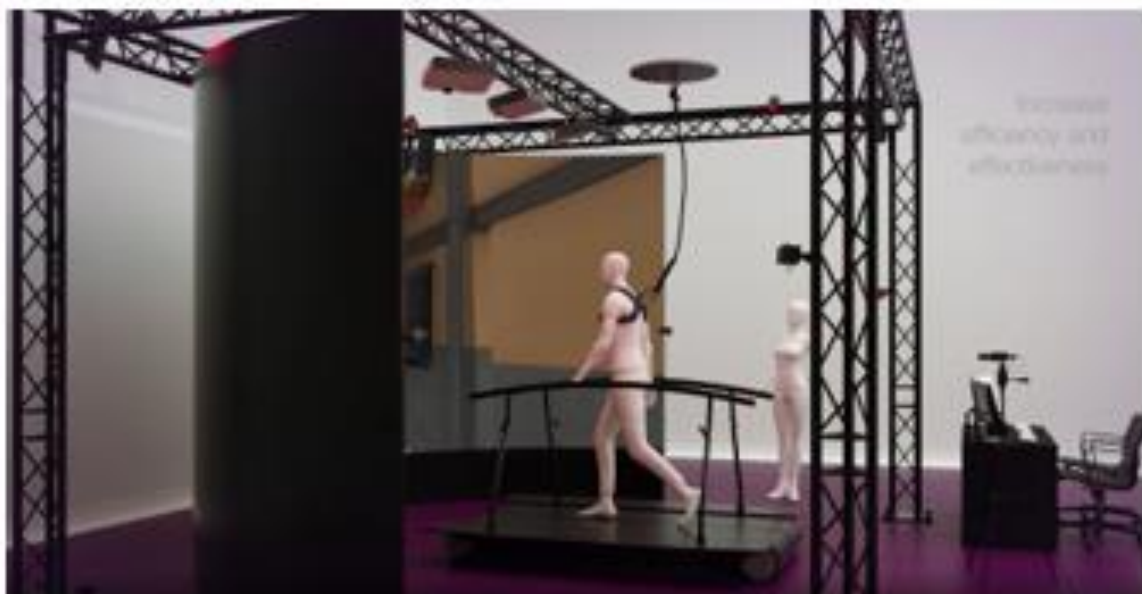
Deelnemers zullen tijdens elke rustperiode gevraagd worden hun gedachten uit te leggen aan de onderzoeker. Een enkele vraag 'wat dacht u tijdens het wandelen?' wordt aan de deelnemer gesteld en gebruikt voor verdere classificatie. In de door de onderzoeker geclassificeerde methode is het de onderzoeker, niet de deelnemer, die het soort gedachten classificeert.

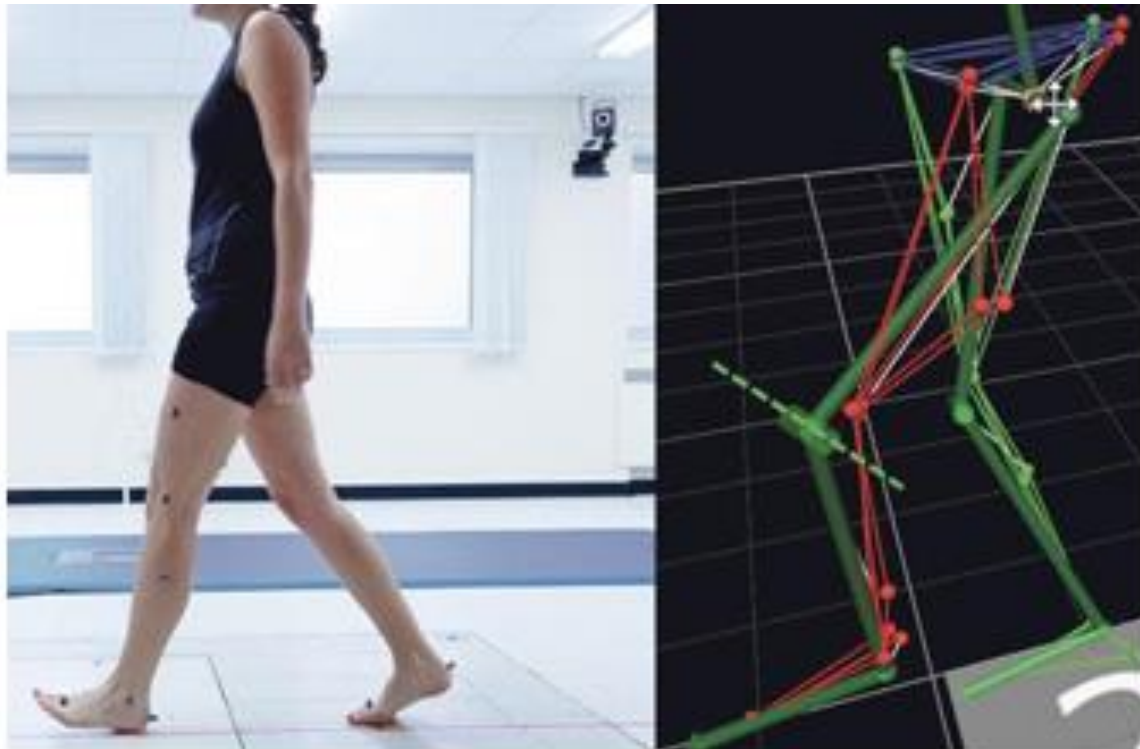
Ganganalyse

Alle deelnemers zullen wandelen op een loopband (Gait Real-time Analysis Interactive Lab; (GRAIL); Motekforce Link, Amsterdam, Nederland; Fig. 2) waarrond camera's gemonteerd staan om de gewrichtshoeken te meten. Om de gewrichtsbewegingen te kunnen meten, zullen reflecterende markers op uw lichaam worden geplaatst (bijvoorbeeld enkel, knie,

heup, romp). Tijdens het wandelen op het looptapijt in dit labo, kunnen we de manier van wandelen in getal omzetten door de beelden van de camera's én de grondreactiekrachten per been gemeten. Het wandelen op de loopband is veilig, want we plaatsen u in een 'harnas' dat u 'opvangt' als u uw evenwicht zou verliezen.

Voorafgaand aan het wandel protocol, zorgen we dat u kan wennen om op deze loopband te wandelen. Eerst aan uw eigen comfortabele snelheid (5 minuten) gevolgd door twee periodes van 2 minuten wandelen van zo snel mogelijk te stappen (2MW) met 30 seconden rust ertussen. Na de gewenningsperiode wordt minimaal 20 minuten rust ingelast.





Figuur 2. Gait Real-time Analysis Interactive Lab (GRAIL) (www.motekmedical.com/solution/grail/) aanwezig bij de Technologie centrum, campus Diepenbeek, UHasselt.

Hersenenactiviteit

fNIRS (NIRSport TM, NIRX, Duitsland) zal worden gebruikt om het zuurstofverbruik in de voorste hersengebieden (verantwoordelijk voor aandacht en planning van bewegingen) te meten. De metingen van de hersenenactiviteit gebeurt door middel van sensoren die op een 'hoofdkap' zijn geplaatst, en verbonden zijn met een datasysteem dat als rugzak kan gedragen worden. We gaan eerst na of de sensoren goed werken, terwijl je zit. Vervolgens meten we de activiteit in stand ('rustactiviteit' ter vergelijking) en tijdens het wandelen. (zie Fig. 4).



Figuur 4. fNIRS (NIRSport TM, NIRX, Germany).

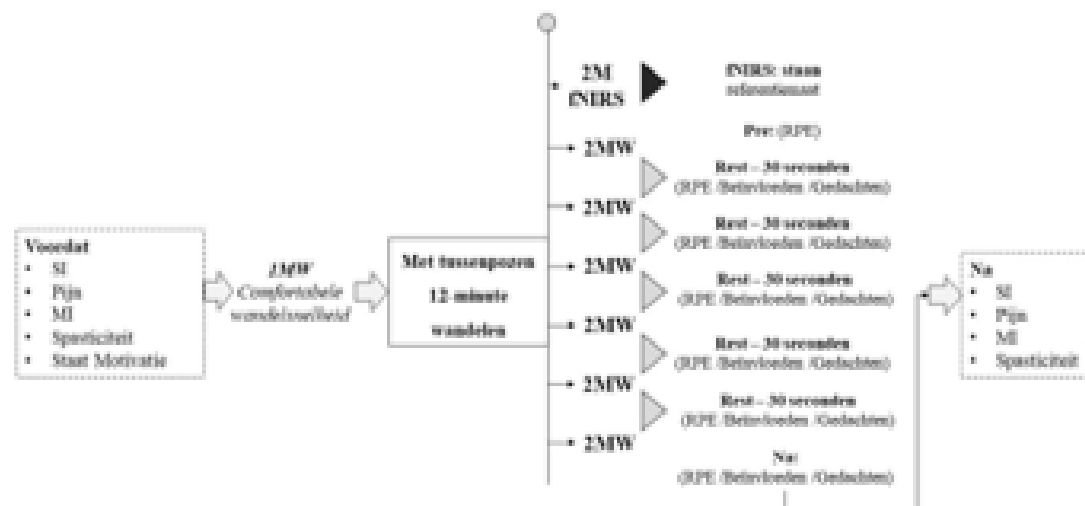
WANDEL PROTOCOL

Intermitterende 12 minuten wandelen: MET en ZONDER realtime visuele feedback

Deelnemers zullen worden geïnstrueerd om op de loopband (GRAIL) te wandelen tijdens intermitterend 12 minuten: u zal zes keer zo snel mogelijk gedurende 2 minuten wandelen (2 MW) met 30 seconden rust ertussen. In elke rustperiode wordt een stoel op de loopband geplaatst.

Dit wandel protocol is in elke sessie identiek. Tijdens de tweede sessie wordt er bijkomende realtime visuele feedback gegeven door projectie van visuele feedback van de wandelsnelheid op een groot scherm. De feedback bestaat uit een lijn die de wandelsnelheid die tijdens de eerste 2MW werd behaald te tonen in vergelijking met de snelheid die de deelnemer nadien tijdens elke 2 minuten lopen behaalt. Het is echter niet de bedoeling dat u 'over uw limiet' gaat. Daarom zullen we tijdens elke pauze vragen om uw mate van vermoeidheid tijdens inspanning te melden. Als men het een zeer hoog niveau van vermoeidheid bereikt (8/10 op de BORGschaal) of wanneer u de snelheid niet kan aanhouden, is dat geen probleem en stapt u gewoon aan een lagere snelheid.

De perceptie van vermoeidheid tijdens het stappen zal worden gevraagd met behulp van de gemodificeerde BORGschaal (0 tot 10) voor en na het volledige wandel protocol, evenals tijdens de rustperiode (30 seconden) tussen het 2 MW. Affect wordt gemeten met behulp van de 11-punts Feeling Scale. Gedachten Classificatie met behulp van verbalisatie van de patiënt wordt direct na elke 2 MW gemeten, waarbij wordt gevraagd naar de gedachte van de deelnemer terwijl hij / zij wandelde. Figuur 3 presenteert het hele protocol.



Figuur 3. Protocol van de intermitterende 12 minuten wandelen inclusief pre, tijdens en post maatregelen.

Het protocol toegepast tijdens COVID-19

De volgende maatregelen zullen worden getroffen om ervoor te zorgen dat het protocol uitgevoerd wordt binnen een beschermde omgeving, in de context van COVID-19.

Mond-neusmaskers zullen voortdurend gedragen worden door zowel de onderzoeker als de deelnemer. De onderzoeker zal een FFP2 masker dragen. Daarnaast zal de onderzoeker een gelaatsscherm (face shield) dragen indien contact dichterbij dan 1.5 meter. Hygiënische maatregelen zullen gerespecteerd worden. Zowel de onderzoeker als alle deelnemers zullen gevraagd worden hun handen te desinfecteren bij het betreden van de locatie waar het onderzoek zal plaatsvinden. De onderzoeker zorgt ervoor dat alle materialen die gebruikt zullen worden door de deelnemer, gedesinfecteerd zijn. Dit omvat de sensoren, de tafel en stoel waar de deelnemer gevraagd wordt te rusten, balpennen bij het invullen van vragenlijsten enzovoort. De onderzoeker zorgt ervoor dat de deelnemer zelf het materiaal niet hoeft aan te raken op pen en papier na. Met uitzondering van het plaatsen van sensoren en markers aan de deelnemer, of het plaatsen van de stoel bij rust, blijft de onderzoeker ten allen tijde op een afstand van 1,5m van de deelnemer.

Belangrijk: In het geval dat de onderzoeker of deelnemer één van de volgende symptomen vertoont zal de testsessie geannuleerd worden: hoesten, loopneus, kortademigheid, keelpijn, koorts, diarree, verlies van geur en/of smaak. Eveneens zal de testsessie geannuleerd worden indien onderzoeker of deelnemer een hoog-risico contact heeft gehad. Wij vragen u om ons hiervan op de hoogte te houden, net zoals wij u zullen contacteren indien de sessie geannuleerd wordt. De sessie kan niet hervat worden tot 14 dagen na het optreden van de eventuele eerste COVID-19 symptomen.

Opmerking: aangezien de COVID-19 maatregelen die opgelegd worden door de overheid geregeld veranderen, zou het kunnen dat de voormelde maatregelen ook wijzigingen zullen ondergaan. Indien dit het geval zou zijn, zullen zowel de onderzoekers als de deelnemers hier tijdig van op de hoogte worden gebracht.

*Indien het aantal positieve COVID besmettingen hoog is in België, kan een covid zelftest gevraagd worden. Deze voorwaarden worden genomen voor uw eigen veiligheid maar ook voor de veiligheid van de onderzoeker(s) en andere deelnemers.

4. Zal ik voordeel halen uit de studie?

De informatie die we gaan verzamelen geeft inzicht in motorische vermoeidheid en wandel compensaties bij mensen met multiple sclerose. Door deel te nemen aan het onderzoek, helpt u de factoren te begrijpen die zouden kunnen verklaren waarom sommige mensen met MS langzamer gaan wandelen als ze langere afstanden afleggen, hoe het gangpatroon wijzigt en wat factoren kunnen zijn. Ook help je artsen en therapeuten om betere interventies te ontwerpen voor vermoeidheid bij mensen met MS.

5. Welke zijn de mogelijke risico's en ongemakken bij deelname aan de studie?

5.1. Welke zijn de mogelijke bijwerkingen van wandel vermoeibaarheid test?

Deelname aan een onderzoek brengt enig risico met zich mee. Er zijn geen directe bijwerkingen van de wandel vermoeidheidstest. Er is geen risico dat de deelnemer tijdens het wandelen valt omdat de deelnemer in een hamas geplaatst wordt tijdens het stappen op de loopband. Zo wordt de deelnemer opgevangen als er een misstap zou plaatsvinden. Ook

kan de perceptie van vermoeidheid toenemen, maar met behulp van bevraging volgen de onderzoekers de vermoeidheid status en kan een instructie gegeven worden om trager te stappen. Merk op dat deze studie geen medicatie-inname vereist.

5.2. Welke zijn de mogelijke risico's of ongemakken van de onderzoeken tijdens de studie?

Er zijn geen vooraf bepaalde risico's of ongemakken verbonden aan de onderzoeken in deze studie. Alle testen die toegepast worden, zijn niet-invasieve functionele en klinische testen.

5.3. Mag ik tijdens de studie andere geneesmiddelen nemen?

In dit onderzoek wordt geen medicatie toegediend. Tijdens het onderzoek mag u uw gebruikelijke medicatie innemen. De onderzoeker kan meer informatie vragen over het gebruik van medicijnen, zeker indien een relatie met aandacht of bewegen.

U wordt verzocht uw medicatie tijdens de testwe(e)k(en) niet te veranderen. Mocht er iets veranderen, meld dit dan direct aan de onderzoeker.

5.4. Zal mijn deelname aan de studie een invloed hebben op mijn dagelijkse activiteiten?

Omdat het experiment ook wandelen omvat, wat als een activiteit wordt beschouwd, kunt u zich op de dag van de tests moe voelen.

6. Wat als er tijdens de studie iets fout gaat?

Zelfs als er geen sprake is van een fout, is de opdrachtgever aansprakelijk voor de schade die u lijdt en die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houdt met uw deelname aan de studie. De opdrachtgever heeft voor die aansprakelijkheid een verzekering afgesloten (met "FOUULOZE" AANSPRAKELIJKHEID¹). Een kopie van het verzekeringsattest kan verkregen worden via de onderzoeker of het studie personeel. De studie is verzekerd door de Allianz Global Corporate & Specialty SE - Belgium Branch.

Indien u (of bij overlijden: uw erfgenamen) een vergoeding wenst voor de schade die u oploopt als rechtstreeks of onrechtstreeks gevolg van uw deelname aan de studie, moet u de onderzoeker of het studie personeel daarvan zo snel mogelijk op de hoogte brengen.

Als de onderzoeker gelooft dat een verband tussen nieuwe of verergerde gezondheidsklacht(en) en de studie mogelijk is, zal hij/zij dat melden bij de opdrachtgever van de studie. De opdrachtgever zal dan meteen een aangifte doen bij zijn verzekeringsmaatschappij. Indien de maatschappij het nodig vindt, zal zij een expert aanstellen om na te gaan of er een verband is tussen u gemelde gezondheidsklacht(en) en de studie. De verzekering dekt de natuurlijke evolutie van u ziekte/aandoening niet of de gekende bijwerkingen van de behandeling die u zou hebben gekregen zonder deel te nemen aan de studie (dit is u standaardbehandeling).

Wanneer u het nodig vindt of in geval van onenigheid met de onderzoeker of met de expert van de verzekeringsmaatschappij, kan u of uw erfgenamen de verzekeraar contacteren of indien nodig dagvaarden. De contactgegevens vindt u op het voorblad van dit formulier.

7. Wat als er tijdens de studie andere revalidatie strategieën voor het wandelen of nieuwe informatie over de onderzochte revalidatie strategie beschikbaar worden?

Aangezien dit geen interventionele studie is, met een behandeling, maar een evaluatie van wandelen die u op twee dagen zult uitvoeren binnen een termijn van maximaal twee weken, hebben nieuwe soorten behandelingen geen invloed op uw deelname aan deze studie.

8. Kan mijn deelname aan de studie vroegtijdig eindigen?

Zoals verder in dit deel gedetailleerd besproken wordt, kan u deelname aan de studie vroegtijdig eindigen wanneer

- u besluit uw toestemming in te trekken,
- de onderzoeker besluit uw deelname aan de studie te stoppen, of
- andere instanties de studie onderbreken of beëindigen.

De opdrachtgever kan gegevens die reeds werden verzameld vóór de beëindiging van u deelname, bewaren en gebruiken. Dit is bedoeld om een foutieve interpretatie van de studieresultaten te vermijden (zoals beschreven in paragraaf 1.5 10.4, pagina 15).

Als u na het beëindigen van uw deelname aan de studie een nieuwe bijwerking ondervindt, mag u de onderzoeker contacteren en hieromtrent opvolging vragen.

Het vroegtijdig beëindigen van de studie zal in geen geval uw gebruikelijke behandeling in het centrum in gevaar brengen.

8.1. U besluit u toestemming in te trekken

U hebt het recht uw toestemming in te trekken zonder een reden op te geven. Wel moet u, voor uw eigen veiligheid, de onderzoeker op de hoogte brengen van uw beslissing. Ook al is het niet verplicht, kan het voor de onderzoeker en voor de opdrachtgever nuttig zijn de reden voor uw beslissing te kennen (bv. bijwerkingen, te veel verplaatsingen, ...).

Als u uw toestemming intrekt, betekent dit dat u besluit te stoppen met alle aan de studie verbonden raadplegingen en onderzoeken.

Gelieve met de onderzoeker de praktische kant van de stopzetting van uw deelname te bespreken (afhankelijk van uw situatie), met inbegrip van uw verdere opvolging.

Er zullen alleszins geen nieuwe gegevens bezorgd worden aan de opdrachtgever.

8.2. De onderzoeker besluit u deelname aan de studie te stoppen

De onderzoeker kan uw deelname aan de studie beëindigen omdat

- u zwanger wordt tijdens de studie,
- het beter is voor u gezondheid,
- hij/zij ervaart dat u de instructies die de deelnemers krijgen niet volgt, of

8.3. Andere instanties kunnen de studie onderbreken of beëindigen

De opdrachtgever, en de bevoegde Belgische gezondheidsautoriteiten kunnen de studie onderbreken of beëindigen,

- omdat uit de verzamelde informatie blijkt dat het onderzoek niet goed genoeg werkt (onvoldoende verbetering in de gezondheid van de deelnemers aan de studie oplevert),
- om een andere reden die door de betrokken instantie zal worden uitgelegd.

9. Zal mijn deelname aan de studie bijkomende kosten met zich meebrengen voor mij?

9.1. Onderzoeken en behandelingen betaald door de opdrachtgever

De opdrachtgever vergoedt het ziekenhuis of studiecentrum voor

- de tijd die door de onderzoeker en het studie personeel aan de studie wordt besteed,
- de bezoeken/raadplegingen en alle geplande onderzoeken die specifiek zijn voor de studie

Uw deelname aan deze studie brengt geen extra kosten voor u mee.

In de voorgaande tekst, onder sectie vier beginnend op pagina 10, vind u welke onderzoeken specifiek voor de studie zijn en u dus als deelnemer niet zullen worden aangerekend.

De raadplegingen en behandelingen die een gevolg zijn van een bijwerking worden ook beschouwd als studie specifiek.

9.2. Andere uitgaven die betaald worden door de opdrachtgever

U ontvangt een vergoeding van 15 euro indien u deelneemt aan alle sessies.

10. Welke gegevens worden over mij verzameld tijdens de studie en wat gaat ermee gebeuren?

10.1. Welke gegevens worden tijdens de studie verzameld en verwerkt?

De verzamelde en verwerkte persoonsgegevens gaan over uw gezondheid en medische toestand, met inbegrip van u medische geschiedenis, een deel van u achtergrondinformatie (bv. u leeftijd, geslacht en etnische afkomst) en de resultaten van de studie onderzoeken.

10.2. Hoe zal de onderzoeker mijn persoonsgegevens behandelen?

De onderzoeker is gebonden door het beroepsgeheim bij het verzamelen en verwerken van u gegevens.

Dit betekent dat hij/zij u identiteit nooit zal bekendmaken, ook niet in een wetenschappelijke publicatie of een voordracht, en dat hij/zij u gegevens zal coderen (d.w.z. u identiteit in de studie vervangt door een identificatiecode) alvorens ze naar de opdrachtgever te sturen.

Daardoor zullen de onderzoeker, en het studie personeel onder de verantwoordelijkheid van de onderzoeker, de enigen zijn die u identiteit zullen kunnen koppelen aan de gegevens die tijdens de studie zijn doorgegeven, met de uitzonderingen vermeld onder § 11.6.

De gegevens die de opdrachtgever krijgt, zullen hem dus niet in staat stellen u te identificeren.

10.3. Wat zal er gebeuren met de informatie over mij die tijdens de studie verzameld wordt?

Uw deelname aan de studie betekent dat u persoonsgegevens

- door de onderzoeker worden verzameld, en
- in gecodeerde vorm gebruikt worden door de opdrachtgever van het onderzoek.

De onderzoeker en de opdrachtgever mogen de gecodeerde persoonsgegevens alleen gebruiken voor onderzoeksdoeleinden in verband met wetenschappelijke publicaties in het kader van de studie waaraan u deelneemt.

Indien ruimer gebruik van de gecodeerde gegevens gepland is, zal dat hieronder vermeld staan.

Bovendien kan de opdrachtgever externe onderzoekers (die niet betrokken zijn bij deze studie) toegang verlenen tot de gecodeerde gegevens. Indien een externe onderzoeker de gegevens wil gebruiken in onderzoek dat nog niet beschreven staat in dit document, moet dit onderzoek door een Ethisch Comité goedgekeurd worden. Als uw gecodeerde gegevens worden verkocht, zal u daarvoor niet vergoed worden.

10.4. Hoe zullen mijn gegevens verwerkt worden?

Uw studiegegevens zullen verwerkt worden in overeenstemming met de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) (Ref. ²) en de Belgische wet over gegevensbescherming van 30 juli 2018 (Ref. ³). De opdrachtgever is hiervoor verantwoordelijk.

De reden waarom wij u persoonsgegevens mogen verwerken, is dat we wetenschappelijk onderzoek verrichten en

- dat u **toestemming hebt gegeven**.

10.5. Heb ik toegang tot mijn gegevens die tijdens de studie verzameld en verwerkt zijn en kan ik ze rechtzetten?

U hebt het recht om aan de onderzoeker te vragen welke gegevens over u worden verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in deze studie.

U hebt het recht om

- toegang te krijgen tot deze gegevens en ze na te kijken
- al u gegevens te laten schrappen
- de verzamelde persoonsgegevens te ontvangen
- correctie te vragen als ze niet juist zijn
- de verwerking van uw gegevens te beperken
- u te verzetten tegen het verwerken van u persoonsgegevens
- u toestemming in te trekken voor de verwerking van persoonsgegevens. Uw persoonsgegevens die al verzameld werden vóór uw terugtrekking, zullen bewaard blijven om een foutieve interpretatie van de studieresultaten te vermijden

10.6. Wie anders dan de onderzoeker en zijn personeel heeft toegang tot mijn persoonsgegevens?

Om de kwaliteit van de studie te controleren kan het gebeuren dat uw niet-gecodeerde persoonsgegevens of voor deze studie relevante informatie uit uw medisch dossier geïnspecteerd worden door andere mensen dan het studie personeel. Deze inzage gebeurt onder het toezicht van de onderzoeker en deze personen zijn gebonden aan het beroepsgeheim of via een vertrouwelijkheidsovereenkomst. Het kan gaan om:

- door de opdrachtgever aangeduid personeel (MONITORS en AUDITORS) en mensen of organisaties die diensten leveren aan of samenwerken met de opdrachtgever. Zij zullen echter nooit uw naam en contactgegevens doorgeven aan de opdrachtgever.
- inspecteurs van de bevoegde gezondheidsautoriteiten van over de hele wereld
- een onafhankelijke auditgroep
- personen aangeduid door het Ethisch Comité.

Indien nodig voor de studie mogen de gecodeerde studiegegevens naar andere landen binnen de Europese Unie (EU) worden gestuurd en worden nagekeken door:

- het/de Belgisch(e) evaluerend(e) Ethisch(e) Comité(s),
- externe onderzoekers,

U kan altijd met uw onderzoeker contact opnemen voor meer informatie over zulke overdracht.

10.7. Wat zal er gebeuren met de resultaten van de studie?

Na afsluiting van de studie zal een beschrijving en de resultaten van de studie gepubliceerd worden in gespecialiseerde medische tijdschriften. Een kopie van de wetenschappelijke publicatie of een voor een deelnemer begrijpelijke samenvatting, is verkrijgbaar via de onderzoeker of het studie personeel.

Een beschrijving van de studie zal ook beschikbaar zijn op <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> en/of <https://www.Clinicaltrials.gov>. Met behulp van het studienummer dat u vindt op het

voorblad van dit document, kan u deze studie raadplegen. Binnen 1 jaar na afsluiting van de studie zullen de websites een samenvatting van de resultaten bevatten (Ref. ⁴).

Deze websites of publicaties zullen geen informatie bevatten waarmee u te identificeren bent.

10.8. Zullen mijn gegevens gebruikt worden voor andere doeleinden dan de studie waaraan ik deelneem?

De resultaten van het onderzoek zullen worden gebruikt om de wetenschappelijke vragen van dit onderzoek te beantwoorden. Daarnaast wil de sponsor uw gegevens uit dit onderzoek gebruiken voor andere onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten (en de bijbehorende wetenschappelijke publicaties). Deze activiteiten kunnen zijn:

- andere ziekten en gezondheidsproblemen waarvoor de ganganalyse en hersenactiviteit analyse een oplossing bieden, of van aanverwante diagnostische tests.
- andere onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten met betrekking tot vermoeidheid bij het wandelen.

Elk aanvullend of toekomstig onderzoek buiten de studie moet altijd worden goedgekeurd door een erkende Belgische Ethische Commissie.

U gaat al dan niet akkoord met het gebruik van uw studiegegevens voor andere doeleinden door het betreffende vak u in Hoofdstuk II, Op de laatste pagina's.

10.9. Hoe lang worden mijn gegevens bijgehouden?

Na afloop van de studie zullen u gecodeerde gegevens minstens 5 jaar worden bijgehouden om de geldigheid van het onderzoek te verzekeren. Dat zal ook het geval zijn indien u voortijdig met u deelname aan de studie stopt.

11. Wie heeft de documenten inzake de studie nagekeken en goedgekeurd?

De studiedocumenten werden nagekeken door:

- De centrale ethische commissie van Universiteit Hasselt.
De bevoegde gezondheidsautoriteiten en de ethische comités hebben als taak de personen die aan een studie deelnemen te beschermen. De bevoegde gezondheidsautoriteiten zullen erop toezien dat de studie gebeurt in overeenstemming met de toepasselijke wetgeving.

U mag hun goedkeuring niet opvatten als een stimulans om deel te nemen aan de studie.

12. Wat gebeurt er in het geval van toevallige vondsten?

Een resultaat dat toevallig tijdens de studie en bovenop de doelstellingen wordt gevonden, wordt een toevallige vondst genoemd. Indien dit resultaat van belang kan zijn voor uw gezondheid of die van u bloedverwanten, zal de opdrachtgever de onderzoeker hierover inlichten. Met uw toestemming zal de onderzoeker u en uw behandelende arts op de hoogte brengen van u resultaten en de mogelijke gevolgen. Indien nodig zal de onderzoeker en/of de behandelende arts u raad geven over wat u moet doen. U gaat al dan niet akkoord om geïnformeerd te worden, door het betreffende vakje in Hoofdstuk II op pagina 20 aan te vinken.

HOOFDSTUK II - GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING

DEELNEMER

VEREISTEN VOOR U DEELNAME AAN DE STUDIE

- Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over het doel van de studie, de duur en de gevolgen ervan, mogelijke risico's en ongemakken, de voorzorgen die ik moet nemen en wat van mij verwacht wordt, en dat ik dit alles begrepen heb. Mijn rechten als deelnemer aan een studie zijn mij uitgelegd en ik heb ze begrepen.
- Ik heb voldoende tijd gehad om erover na te denken en erover te praten met een vertrouwenspersoon (bv. vrienden, familie, behandelende arts, ...).
- Ik heb de kans gekregen om alle vragen te stellen die bij me opkwamen en ik heb een bevredigend antwoord gekregen.
- Ik begrijp dat ik vrijwillig en zonder daartoe gedwongen te zijn, zal deelnemen aan deze studie en dat ik op ieder moment mijn deelname aan de studie stop kan zetten.
- Ik begrijp dat er gegevens over mij zullen worden verzameld en dat deze vertrouwelijk zullen behandeld worden.
- Ik ga ermee akkoord dat mijn persoonsgegevens verwerkt worden zoals beschreven in Hoofdstuk I, § 10 pagina 14.

De gegevens worden opgeslagen op de computerschijf van de onderzoekers universiteit, universiteit Hasselt. De papieren versie van de gegevens wordt opgeslagen in een kast in het kantoor van de hoofdonderzoeker. Toegang is verleend aan de opdrachtgever en coördinator van het onderzoek. Alleen zij kunnen beslissen wie toegang krijgt tot de gegevens (bijvoorbeeld: onderzoeksmedewerkers en master studenten die gaan helpen met de gegevens te verwerken)

- Ik begrijp dat de opdrachtgever een verzekering heeft afgesloten voor het geval ik schade zou lijden in verband met mijn deelname aan deze studie.
- Ik begrijp dat ik bij deelname aan deze studie geen kosten heb, tenzij deze voor de standaardbehandeling van mijn ziekte.
- Ik stem ermee in dat mijn behandelende arts(en) op de hoogte worden gebracht van mijn deelname aan deze studie.
- Ik stem ermee in dat ik niet gelijktijdig aan een andere studie deelneem zonder de onderzoeker of het studie personeel daarvan op de hoogte te hebben gebracht, en dat zij deze deelname om gemotiveerde redenen zouden kunnen weigeren.
- Ik begrijp dat ik moet meewerken en de instructies van de onderzoeker en van het studie personeel rond de studie moet volgen.
- Ik begrijp dat mijn deelname aan de studie zonder mijn toestemming kan beëindigd worden als ik een andere behandeling nodig heb, het studieschema niet volg, een letsel heb dat met de studie te maken heeft of om gelijk welke andere gerechtvaardigde reden.
- Ik bevestig dat alle informatie die ik heb gegeven over mijn medische geschiedenis, correct is. Ik begrijp dat het me schade kan berokkenen, als ik nalaat de onderzoeker op de hoogte te brengen van of te wijzen op mogelijke uitsluitingscriteria.

OPTIONELE TOESTEMMINGEN DIE GEEN ABSOLUTE VOORWAARDEN ZIJN VOOR U DEELNAME AAN DEZE STUDIE

1. Zoals vermeld in Hoofdstuk I, § 10.8, pagina 17 zou de opdrachtgever u studiegegevens willen gebruiken voor andere onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten (en de daaraan gekoppelde wetenschappelijke publicaties). Deze onderzoeksdoelen moeten goedgekeurd zijn door een erkend Belgisch Ethisch Comité.

Ga u ermee akkoord dat u gegevens die in deze studie verkregen zijn worden gebruikt voor andere onderzoeksdoeleinden?

(Vink het gepaste vakje aan; als u deze vraag open laat, gaan we ervan uit dat het antwoord is "Ik ga niet akkoord".)

<input type="checkbox"/> Ik ga akkoord	<input type="checkbox"/> Ik ga niet akkoord
--	---

2. Ga u ermee akkoord om gecontacteerd te worden voor het meedelen van uw studieresultaten?

(Vink het gepaste vakje aan; als u deze vraag open laat, gaan we ervan uit dat het antwoord is "Ik ga niet akkoord".)

<input type="checkbox"/> Ik ga akkoord	<input type="checkbox"/> Ik ga niet akkoord
--	---

3. Ga u ermee akkoord om geïnformeerd te worden over andere studies betreffende revalidatie onderzoek door de hoofdonderzoeker of onderzoeksmedewerker?

(Vink het gepaste vakje aan; als u deze vraag open laat, gaan we ervan uit dat het antwoord is "Ik ga niet akkoord".)

<input type="checkbox"/> Ik ga akkoord	<input type="checkbox"/> Ik ga niet akkoord
--	---

Ik stem in met deelname aan de studie, met bovenstaande beperkingen, en ik heb een ondertekende en gedateerde kopie ontvangen van alle bladzijden van dit document.

Ik zal deelnemen aan <u>deel A</u>: Betrouwbaarheid van metingen

<input type="checkbox"/> Ik ga akkoord	<input type="checkbox"/> Ik ga niet akkoord
--	---

Ik zal deelnemen aan <u>deel B</u>: Interventie
--

<input type="checkbox"/> Ik ga akkoord	<input type="checkbox"/> Ik ga niet akkoord
--	---

Naam en voornaam van de deelnemer:

Datum (DD/MM/JJJJ):

Tijdstip:

Handtekening van de deelnemer:

ONDERZOEKER

Ik, de ondergetekende onderzoeker, bevestig

- dat de deelnemer mondeling de noodzakelijke informatie over de studie heeft gekregen, dat de inhoud hem/haar is uitgelegd en dat hij/zij een origineel ondertekende versie van dit document heeft gekregen.
- dat ik heb nagegaan of de deelnemer de studie heeft begrepen.
- dat ik de deelnemer voldoende tijd heb gegeven om na te denken over zijn/haar deelname en om vragen te stellen.
- dat geen enkele druk op de deelnemer werd uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen in deelname aan de studie.
- dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de meest recente versie van de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijken" en de Belgische wet.

Naam en voornaam van de afgevaardigde van de onderzoeker:

Hoedanigheid van de afgevaardigde van de onderzoeker:

Datum (DD/MM/JJJJ):

Tijdstip:

Handtekening van de afgevaardigde van de onderzoeker:

Naam en voornaam van de onderzoeker:

Datum (DD/MM/JJJJ):

Tijdstip:

Handtekening onderzoeker:

VERKLARENDE WOORDENLIJST

FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

GBA: De Belgische Gegevensbeschermingsautoriteit zorgt ervoor dat persoonsgegevens zorgvuldig worden gebruikt en beveiligd, en dat u privacy ook in de toekomst gewaarborgd blijft.

VERZEKERING MET "FOUTLOZE" AANSPRAKELIJKHEID:

De opdrachtgever is aansprakelijk voor elk letsel of elke schade aan de deelnemer die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houdt met de studie. Hiervoor dient door u geen fout te worden aangetoond.

MONITOR en AUDITOR:

Zowel de monitor als de auditor werkt voor de opdrachtgever. De monitor zorgt voor een continue kwaliteitscontrole tijdens het verloop van de studie. De auditor voert een onderzoek na afloop van de studie. Ze controleren of de studie wordt/werd uitgevoerd volgens het protocol, of de gerapporteerde gegevens betrouwbaar zijn en of de studie in overeenstemming is met de geldende wetten