



**UHASSELT**

KNOWLEDGE IN ACTION

## Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

### *Masterthesis*

**THE ROLE OF VISUAL REAL-TIME FEEDBACK ON GAIT BIOMECHANICS: INTERLIMB AND INTRA-LIMB COORDINATION DURING PROLONGED INTERMITTENT WALKING IN PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

**Dries Molenaers**

**Lauren Nijskens**

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

**2023**  
**2024**



# **Faculteit Revalidatiewetenschappen**

master in de revalidatiewetenschappen en de  
kinesithérapie

## ***Masterthesis***

***THE ROLE OF VISUAL REAL-TIME FEEDBACK ON GAIT BIOMECHANICS: INTERLIMB AND INTRA-LIMB COORDINATION DURING PROLONGED INTERMITTENT WALKING IN PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS***

**Dries Molenaers**

**Lauren Nijskens**

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

## **PROMOTOR :**

Prof. dr. Peter FEYS

## **COPROMOTOR :**

dr. Cintia RAMARI FERREIRA



# Acknowledgement

This master's thesis provided us with the opportunity to further explore the fields of biomechanics and multiple sclerosis. We would like to express our profound gratitude to our promotor, Prof. Dr. Peter Feys, and our co-promotor, Dr. Cintia Ramari Ferreira, for their invaluable guidance, support, and encouragement throughout the research and writing process.

We extend special thanks to Prof. Dr. Massimiliano Pau for his assistance with the complex biomechanical analysis and to PhD. Felipe Balistieri Santinelli for his help with data collection. Their expertise was crucial to the completion of this thesis.

We are also deeply grateful for the support of our family and friends, which made the completion of this thesis possible.

# Table of content

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Context.....                 | 1  |
| Abstract.....                | 3  |
| Introduction .....           | 4  |
| Methods.....                 | 7  |
| Study design.....            | 7  |
| Participants .....           | 7  |
| Experimental procedure ..... | 8  |
| Data analysis .....          | 17 |
| Statistical analysis .....   | 18 |
| Results.....                 | 19 |
| Discussion.....              | 31 |
| Conclusion.....              | 38 |
| Appendix .....               | 39 |
| References .....             | 42 |
| Documentation .....          | 47 |

# List of tables and figures

## Tables

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the full sample and subsample.

Table 2. Data for motivation

Table 3. Means and medians of BORG

Table 4. Means and medians of Feeling Scale

Table 5. Interlimb coordination

Table 6. Intralimb coordination

Table 7. Definition and interpretation of kinematic outcome parameters

## Figures

Figure 1. Experimental design

Figure 2. Protocol of the intermittent 12 minutes walking.

Figure 3. Gait real-time analysis interactive lab: GRAIL.

Figure 4. Placement of markers.

Figure 5. Explanation of subgroup analysis. HC healthy control, ROM range of motion

Figure 6. Symptom inventory of the full sample. WO condition without feedback; WF condition with feedback

Figure 7. Graphical representation of interlimb coordination trends and significant differences

Figure 8. Decision tree

# 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

*SI* Symptom Inventory

*MFIS* Modified Fatigue Impact Scale

*SDMT* Symbol Digit Modality Test

*HADS* Hospital Anxiety and Depression Scale

*MSWS-12* Multiple Sclerosis Walking Scale

*WO* Without real-time visual feedback

*WF* With real-time visual feedback

*ROM* range of motion

*ACC* angular component of the coefficient of correspondence

*SSD* square root of the sum of squared distances

*Pa* Perimeter to Area ratio

*Per* Perimeter

*CRP* continuous relative phase

*PI* Phase Index

*BMI* Body Mass Index

# Context

This experimental, cross-sectional pilot study in the research domain of gait & balance investigated the role of visual real time feedback on interlimb and intra-limb coordination during an intermittent 12-minutes walking in people with multiple sclerosis (pwMS). This paper builds upon last year's students' master's thesis (Charlier & Robben, 2023) and constitutes a component of a larger investigation led by Dr. Cintia Ramari Ferreira. Last year's thesis examined whether spatiotemporal gait parameters change over time when applying real time visual feedback. No significant differences in spatiotemporal parameters were observed. This thesis focuses on the kinematic parameters such as interlimb and intralimb coordination. Both theses are part of a broader study of Dr. Cintia Ramari Ferreira and Prof. Dr. Peter Feys where they aspire 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. All assessments took place at the Rehabilitation Research Center of UHasselt (REVAL). The research inquiry was formulated by the master's students (L.N. and D.M.) in conjunction with their promoters, Prof. Dr. Peter Feys and Dr. Cintia Ramari Ferreira. The recruitment of participants and data collection were conducted by the master's students, PhD students, and postdoctoral researchers. Additionally, data processing was performed by the master's students utilising a MATLAB script developed by Prof. PhD Massimiliano Pau from the University of Cagliari, Italy. The development of the MATLAB script was part of a research short stay (FWO grant: V407423N) of Dr. Cintia Ramari Ferreira in the University of Cagliari in 2023.

The master's students conducted the academic writing autonomously, with guidance and feedback provided by Prof. Dr. Peter Feys and Dr. Cintia Ramari Ferreira.

It is pertinent to note the pioneering work undertaken by Dr. Ramari and her team, which laid the groundwork for subsequent investigations. This includes our initial exploration of the GRAIL system's capabilities and limitations, particularly concerning the development and utilisation of custom scripts. Unfortunately, our early experiences revealed challenges associated with the system when using personalised scripts, resulting in technical issues that impacted data collection and subsequently led to a smaller sample size in the present study.

These difficulties underscore the importance of methodological refinement and technical validation in the utilisation of advanced biomechanical tools like the GRAIL system, especially within the context of novel research endeavours such as those focused on the MS population.

# Abstract

**Background:** Multiple Sclerosis (MS) leads to walking deficits and functional impairments, including slower walking speeds and altered interlimb and intralimb coordination compared to healthy controls (HC). **Objectives:** This study aimed to investigate the impact of real-time visual feedback of gait speed on interlimb and intralimb coordination during intermittent 12-minute walking in people with MS (pwMS) and HCs

**Methods:** The study used a split-belt treadmill for six two-minute walking bouts separated by 40" rest, with and without walking speed feedback. Lower limb kinematics were analysed with t-tests, signed rank test, two-way ANOVA, and Kruskal-Wallis test JMP Pro 17 and SPSS.

**Results:** 14 pwMS (EDSS 2.3) and 12 HCs, aged 20 - 65 were included. Kinematic parameters showed no significant differences between the MS- and HC group in the WO protocol. However, knee area increased significantly ( $p = .020$ ). After feedback: 1. Knee area increase became non-significant, 2. MS presents significantly higher hip (bout 1:  $p = .025$ ) and knee (bouts 1,  $p = .022$  and 6,  $p = .066$ ) areas than HC, and 3. Delta theta of the ankle was significantly higher in bout 6 for the MS group ( $p = .220$ ). Feedback significantly increased ( $p = .033$ ) general fatigue and muscle fatigue in pwMS and resulted in lower feeling scores ( $p = .039$ ). **Conclusion:** Real-time visual feedback on gait speed shows promise for improving knee joint coordination in pwMS, but it also presents challenges regarding the perceived severity of symptoms. **Keywords:** Multiple Sclerosis, Fatigue, Walking, Visual feedback, Real Time Feedback, Attentional Focus, Interlimb Coordination, Intralimb coordination, Functional Impairments

# Introduction

MS is a chronic autoimmune disease that damages myelin sheaths in the central nervous system (CNS), disrupting nerve signal transmission (Klineova & Lublin, 2018). As a consequence of neuronal degeneration, MS stands as the primary cause of functional impairment among young adults (Alonso A. in Filli, Sutter et al., 2018). MS leads to neurological deficits as cognition, vision, muscle strength, coordination, sensation, fatigue, and balance. PwMS and physicians commonly identify walking as one of the most important bodily functions which impacts the quality of life (Heesen et al., 2008). Studies have demonstrated that pwMS walk slower, present reduced step length, increased duration of the double support phase, and a wider step width (Filli, Sutter et al., 2018 & Pau et al., 2014). A previous study from Pau et al. (2021) found that pwMS with moderate to severe disability experienced impaired bilateral coordination in hip, knee and ankle, while those with low to mild disability had impaired coordination primarily at the ankle. Inter limb coordination is a valuable indicator of motor control mechanisms during walking (Salehi et al 2020). When examining the inter-joint coordination during gait in pwMS, it was observed that the cyclograms of the hip-knee and knee-ankle joint couples displayed a progressive loss of coordination. Cyclograms of the hip-knee joint couples in individuals with low to mild disability closely resembled those of HCs, particularly during the first half of the stance phase, while the remaining portion of the gait cycle appeared proportionally diminished (Pau et al., 2022). Martin et al. (2006) conducted a study which highlighted diminished velocity and stride length, restricted ankle mobility, and modified recruitment patterns of ankle musculature within early stage MS patients when compared to HCs. Walking fatigability in pwMS refers to the increased difficulty or reduced capacity to sustain walking speed over time, leading to decline in performance before and after, or during a given task (Kluger et al., 2013; Enoka et al., 2021). PwMS also experience increased sensation of fatigue during prolonged walking (Enoka 2021). Leone et al. (2015) concluded that the prevalence of walking related motor fatigue is higher in more disabled groups, measured with the 6- minutes walking test (6MWT). The prevalence increased from about 10% tot 15% in mild Expanded Disability Status Scale (EDSS) (<4) to 45% in moderate to severe EDSS (>4). Fatigability is highly present in pwMS (Leone 2016, Fisk et al, 1994, Enoka 2021). Walking fatigability (i.e., slowing down over time) has been shown to be related to deficits in

muscle strength and power (Van Geel et al., 2021, Ramari et al., 2022), balance (Ramari et al., 2018), alterations in gait pattern, led by the fatigability of gait parameters (Santinelli et al., 2024), and reduced attention (Simoneau et al., 2006; Clark, 2015). Regarding attentional control to maintain motor performance over time, there are studies investigating the role of cognitive strategies using internal and external focus. Adopting an external focus leads to enhanced motor performance and learning compared to an internal focus. External focus involves directing attention to the desired movement outcome (e.g. gait speed, range of motion), while internal focus emphasises body sensations (e.g., breath, heart rate, perception of effort, thoughts) (Wulf & Lewthwaite, 2016). When providing feedback with an external focus, improvements are observed in movement effectiveness, including accuracy, consistency, and balance and it also contributes to movement efficiency by reducing muscle activity, improving force production, and optimising cardiovascular response (Wulf et al., 2012; Lind et al., 2009 ; Shafizadeh et al., 2012). According to Porter et al. (2010), using an external focus helps performers maintain a sub-maximal force longer or increase force quickly. Furthermore An, Wulf, and Kim's research (in Lohse et al., 2010) shows that an external focus optimises whole-body coordination. Hernandez et al. (2019) found that in pwMS, gait speed and stride length tended to increase during 10-second intervals on an interactive treadmill with stride width feedback, but no significant changes were observed. Oh S. Song et al. (2018) found that walking on an interactive treadmill required significantly more attention than a conventional treadmill, especially at varying speeds. They suggest that this attentional training, unique to interactive treadmill-based locomotor training, could aid in the recovery of walking function in patients with CNS injuries. Prior studies have investigated walking kinematics in pwMS, exploring interlimb coordination and gait parameters (Filli, Sutter et al., 2018; Pau et al., 2014; Salehi et al., 2020). However, there is a dearth of research on real-time visual feedback combined with gait analysis during prolonged self-paced walking in this population. Ramari et al. (2022) introduced a 12-minute intermittent walking protocol, effective for evaluating lower extremity muscle power and force in pwMS. Our thesis protocol allows for deeper insights into the 12-minute intermittent walking task, potentially guiding future interventions, like extended walking with attentional focus strategies, to enhance movement quality and performance. Thus, the aim of the current study is 1. to investigate the impact of the real-time visual feedback of gait speed on kinematics parameters such as ROM, interlimb and

intralimb coordination, during an intermittent 12-minutes walking in pwMS. And 2. to examine the effects of the intermittent 12-minutes walking performed with and without real-time visual feedback on perceived exertion, affective valence and symptom inventory in pwMS. The research question is as follows: Can visual real-time feedback enhance walking speed performance in pwMS without impairing gait quality (i.e., joint coordination) and exacerbating the perception of fatigue and of MS-related symptoms? This study offers new insights into walking capacity and performance enhancement in pwMS. The results could guide the creation of rehabilitation approaches using real-time visual feedback to enhance gait quality and speed, while considering patient fatigue, affective valence, and MS symptoms.

# Methods

## Study design

The current study is part of a case-controlled observational pilot study which is complied with the Declaration of Helsinki and has been approved by the Ethical Committee of the University of Hasselt (Belgian number: B1152021000027).

## Participants

Fourteen pwMS and 12 healthy controls were enrolled in the study. The pwMS group comprised 13 females and one male, while the HC group consisted of eight females and four males. Participants for this study were recruited through two distinct approaches. The first approach involved the researchers of the REVAL research centre at UHasselt, who utilised the existing database from the centre. Specifically, the researchers reached out to pwMS and healthy controls who have previously given their consent (by signing an approved informed consent form during a previous study conducted in 2021, with Belgium number B1152021000009) to be contacted for future studies focusing on the investigation of walking capacity in MS. The second approach entailed the researchers of the REVAL research centre at UHasselt utilising the REVAL website and social media platforms, as well as those of relevant organisations such as the Flemish MS society, 'Move to Sport' vzw, and the UMSC patient platform. Through these channels, the researchers actively searched both pwMS and healthy controls to participate in the study. In the case of healthy controls, efforts were made to find subjects who match the desired age and sex criteria, considering a 5-year range for each subject.

Participants were selected based on inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria for both HC and pwMS is having an age between 20 - 65 years old. The pwMS group must have a diagnosis of MS with EDSS 1.0 up to 5.5. Additionally, no relapse must have taken place one month preceding the start of the study. Furthermore, they should have the ability to walk continuously for at least six minutes without any interruptions (self-reported). These inclusion criteria will help ensure that the study includes healthy control

participants who are well-matched in terms of age and sex, as well as individuals with multiple sclerosis who meet specific diagnostic and functional requirements.

Participants with the following criteria were excluded from the study: cognitive impairment hindering understanding of study instructions; pregnancy and musculoskeletal disorders in the lower limbs not related to MS.

## Experimental procedure

Participants of this study underwent one session which consisted of 1) characteristics and descriptive measurements, 2) an intermittent 12 minute walking protocol without visual feedback followed by one hour of rest and 3) an intermittent 12 minute walking protocol with visual feedback. The total duration of each session was estimated at approximately 2.5 hours. All participants performed this experimental procedure at the technology centre of Hasselt University in Diepenbeek. Participants were allowed to wear their regular footwear, such as trainers or other flat shoes, during the experiment.

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Recruitment, inclusion</b>                                    |           |
| 14 pwMS and 12 HC (age range 20-65y)                             |           |
| <b>1 session: intermittent prolonged walking</b>                 |           |
| <u>WITHOUT</u> and <u>WITH</u> Real-Time Visual Feedback         |           |
| Estimated time: 2h30min                                          |           |
| <b>Cognition, Mental state &amp; Fatigue: SDMT / HADS / MFIS</b> | 10 min    |
| <b>Intermittent 12-minutes walking</b>                           |           |
| <b>Familiarization (GRAIL): <u>WITHOUT</u> visual feedback</b>   |           |
| 2MW → rest (40sec) → 2MW (comfortable)                           | 5 min     |
| <b>Preparation: Markers for Gait Analysis</b>                    |           |
|                                                                  | 10 min    |
| Motivational state / Feeling scale / BORG /SI                    |           |
|                                                                  | 5 min     |
| 12-minutes intermittent walking without feedback                 |           |
|                                                                  | 6 x 2 min |
| Symptom Inventory / Thought classification                       |           |
|                                                                  | 5 min     |
| <b>1 HOUR REST</b>                                               |           |
| <b>Familiarization (GRAIL): <u>WITH</u> visual feedback</b>      |           |
| 2MW → rest (40sec) → 2MW (comfortable)                           | 5 min     |
| Motivational state / Feeling scale / BORG /SI                    |           |
|                                                                  | 5 min     |
| <b>12-minutes intermittent walking with feedback</b>             |           |
|                                                                  | 6x 2 min  |
| Symptom Inventory / Thought classification                       |           |
|                                                                  | 5 min     |

**Figure 1.** Experimental design. *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; *SDMT*, Symbol Digit Modality Test; *HADS*, Hospital Anxiety and Depression Scale; *SI*, Symptom Inventory

## **Measures of descriptive characteristics**

Characteristics of the participants were collected and participants performed different descriptive tests and questionnaires. MS-related details such as EDSS scores, type of MS and years since diagnosis was obtained through self-reporting methods. These measures contributed to the comprehensive data collection process necessary for this study.

Participants first underwent the Symbol Digit Modality Test (SDMT) to assess cognitive function. Following, they completed several self-report questionnaires, including the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). During the walking trials, the symptom inventory, state motivation and thought classification were administered as descriptive measures.

### **Measure of cognitive function**

The Symbol Digit Modality test was performed to assess cognitive function, more specifically, the information processing speed. This test involved the presentation of a page with a key at the top, which pairs single digits 1 to 9 with corresponding symbols. The subsequent rows on the page only contain symbols, and the participant's task was to mention the correct number in the spaces provided below each symbol. To ensure understanding of the task, participants initially received assistance completing the first 10 items. After this short period of practice, participants were timed for a duration of 90 seconds to determine the number of correct responses they could provide within this timeframe. (Benedict et al., 2017)

### **Hospital Anxiety and Depression Scale**

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was utilised as a self-assessment tool designed to evaluate mental health problems in non-psychiatric individuals. This scale consisted of two subscales for anxiety and depression and helps in identifying higher levels of depressive symptoms. In situations where researchers detect any constraints or signs of depression, they should inform the patient and recommend that they report their concerns to their medical doctor.

### **Modified Fatigue Impact scale (MFIS)**

The Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) was used as a self-administered evaluation designed to assess fatigue across the domains of physical, cognitive, and psychosocial

functioning. Comprising 21 items, the questionnaire aimed to capture the extent to which fatigue has affected the lives of patients over the preceding four weeks. The total scores for the subgroups are 36 for the physical subgroup, 40 for the cognitive subgroup, and 8 for the psychosocial subgroup.

### **Symptom inventory (SI)**

Patient-reported symptom inventory (SI) served as the metric for evaluating the frequency and magnitude of perceived symptoms across various domains. The SI encompassed assessments of general fatigue, muscle fatigue, balance, gait pattern, muscle weakness, spasticity, pain, sensory disturbance, dizziness, and visual impairment. A Visual Analog Scale (VAS) has been employed to quantify the perceived intensity of these symptoms, with participants rating their experiences on a scale ranging from 0 (indicating no intensity) to 10 (reflecting maximal intensity). Data from the SI inventory were collected both prior to and following intermittent 12-minute walking protocols for further analysis and comparison.

### **State Motivation and Mood State pre-trial**

The assessment of motivation and mood state involved subjects responding to single-item scales on a 5-point Likert scale (ranging from 0 = Not at all to 4 = extremely motivated). State motivation and mood is asked before both intermittent walking protocols (with and without visual feedback). (Brick et al., 2019)

### **Feeling scale**

The Feeling Scale was used to assess individuals' affective responses during exercise or physical activity. Ranging from -5 to +5, with negative values indicating displeasure and positive values indicating pleasure, the scale captured the hedonic tone experienced by individuals. This scale was administered before and after the testing for each feedback condition. It provided insights into the emotional aspect of exertion, allowing researchers and practitioners to better understand the subjective experience of exercise and its impact on motivation, adherence, and overall well-being.

### **BORG**

The Borg Scale, also known as the Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) Scale, is a subjective tool ranging from 6 to 20 used to gauge individuals' perception of exertion during physical activity. It provided insights into effort levels based on personal sensations, offering

a simple yet effective means of assessing perceived exertion. The Borg scale was not only surveyed before the test started but also after every single bout during the testing protocol.

### **Thought classification**

In this study, participants' verbal responses following different experimental conditions (with and without feedback) have been recorded and annotated. Each participant has been presented with a paper containing five potential answer options to the question, "What were you thinking about?" The answer choices consisted of: 1) private life, 2) work, 3) the task at hand, 4) the speed of their performance, and 5) something else. Participants were asked to select the most appropriate option that best reflects their thoughts during the specific experimental conditions under investigation.

### **MSWS-12**

The MSWS-12 was utilised to assess ambulatory function, specifically the limitations imposed by multiple sclerosis (MS) on walking capacity, through a questionnaire. The questionnaire comprised 12 items querying the extent to which MS has affected ambulatory function over the past two weeks. Patients were able to respond using a five-point scale ranging from 'not at all' to 'extremely,' corresponding to scores of 1 to 5, respectively. Resulting in a total possible score of 60. A higher score indicates greater impact of MS on ambulatory function. It speaks for itself that this test was administered only to PwMS and not to HCs.

### **Walking trial on GRAIL**

Participants familiarised themselves with the split-belt instrumented treadmill (GRAIL, MOTEK, NL) used for the study by walking 2 bouts of 2 minutes with 40 seconds rest in between, totalling 5 minutes approximately. The primary objective of these familiarisation bouts was to foster a sense of security and enable participants to develop an anticipation of the split belt instrumented treadmill's movement. (Gait Real-time Analysis Interactive Lab; (GRAIL); Motekforce Link, Amsterdam, the Netherlands: Fig 3) Additionally, a predetermined target speed is established during these bouts, which was used as baseline for subsequent bouts conducted in the protocol. For each feedback condition, participants completed 6 bouts of 2 minutes each walking as fast as possible. After each bout, the Borg and Feeling scales were administered to assess participants' fatigue levels. Between each

bout, they had 40 seconds of rest, which was repeated throughout both feedback conditions.

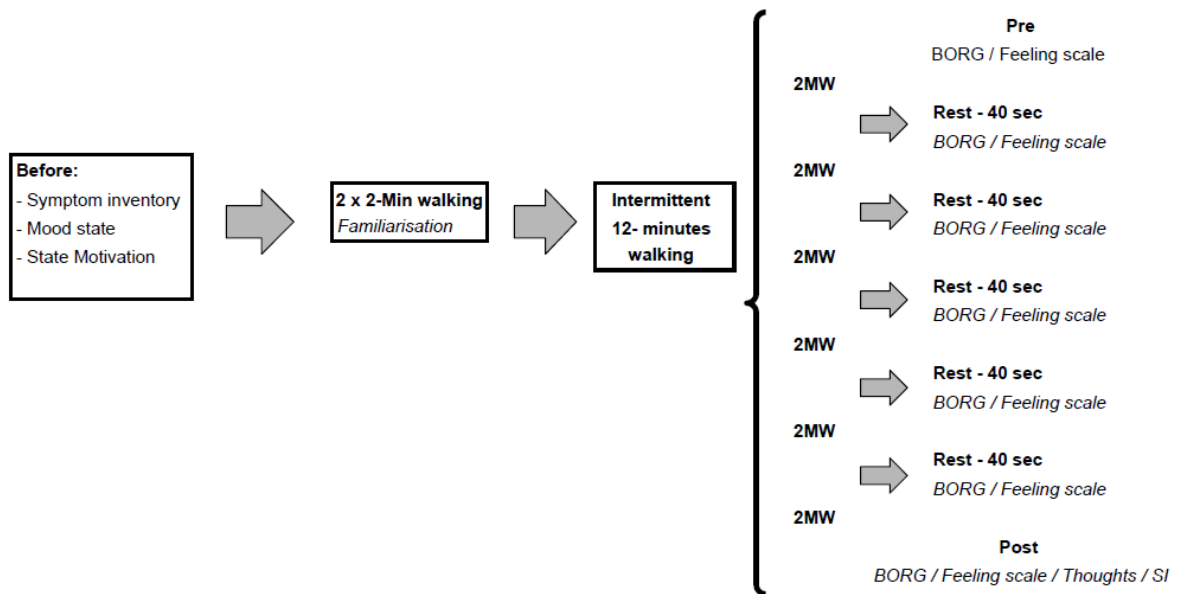
Gait analysis preparations were conducted, which involved the placement of markers on the participants' bodies (Fig 4). The belt speed of the treadmill was continuously adjusted using a speed correction algorithm. This correction was proportional to the discrepancy between the participant's position on the treadmill belt and the middle of the belt, thus ensuring a personalised match to the individual's walking speed.

Participants responded to the SI questionnaire before and after each 12-minute trial with and without feedback. The SI was conducted four times in total.

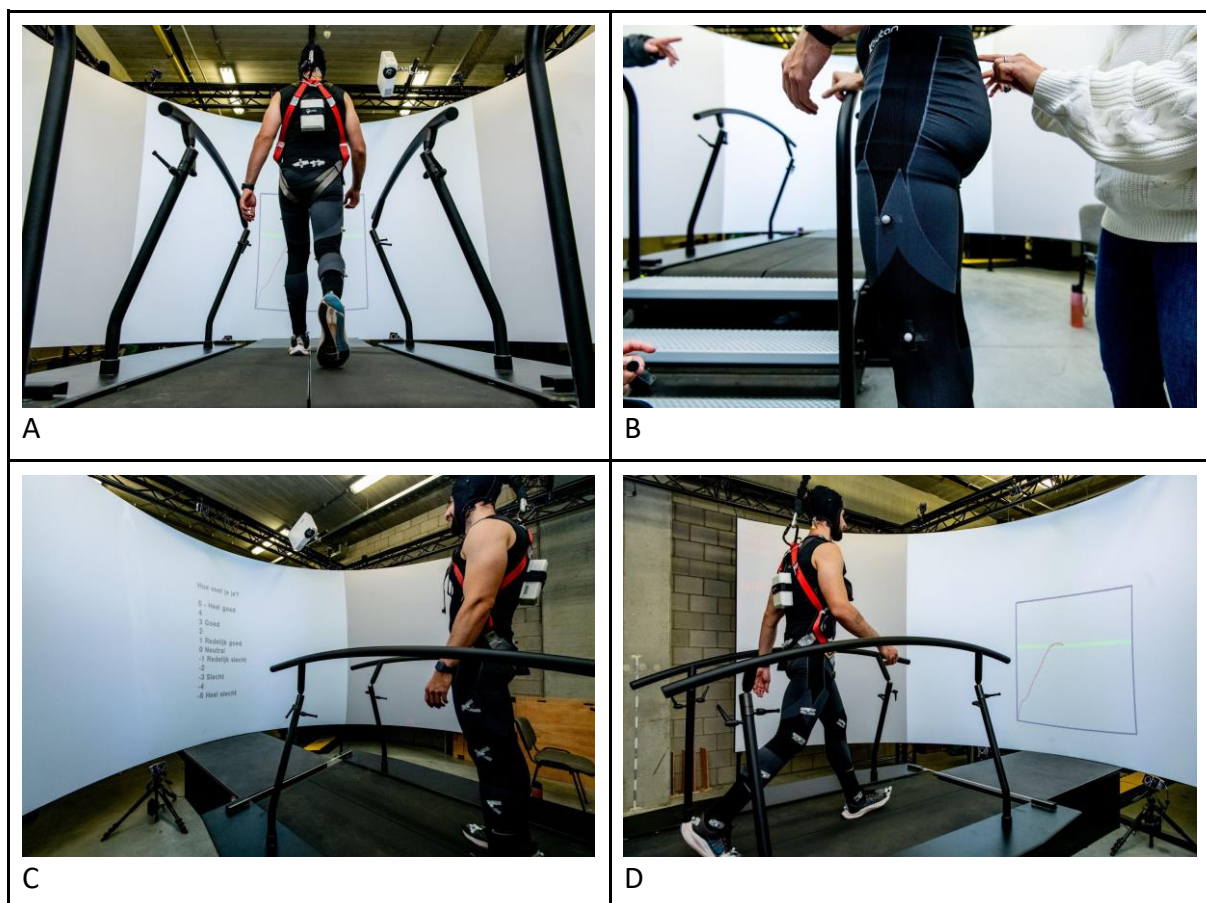
State motivation was assessed before each intermittent protocol. After the trial, they underwent the intermittent 12-minute walking protocol without real-time visual feedback. The intermittent procedure consisted of six bouts from two minutes of walking, with 40 seconds rest in between the bouts, during which participants were asked to respond to the modified BORG scale (0 - 10 points) and 11 point Feeling scale which were projected on the screen. Verbalisation from participants regarding their thoughts during walking were captured immediately after each condition.

Following a minimum rest period of one hour, participants completed the SI questionnaire again in preparation for the next trial. This was followed by the performance of the intermittent 12-minute walking protocol, following the same protocol as before but this time with visual feedback. Visual feedback was provided by projecting a horizontal line indicating their average walking speed measured in the familiarisation trials. When the researchers noticed that this speed was too fast or too slow, it could be adjusted manually. Their current speed was indicated by a red moving line ascending or descending as their walking speed altered. The goal was to keep within or above the previously established horizontal line.

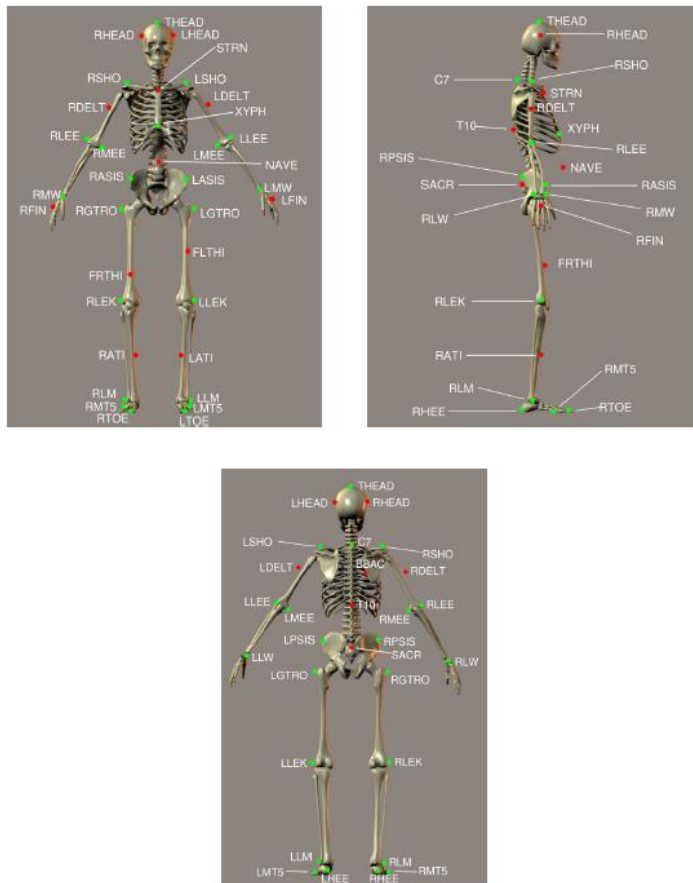
These procedures were conducted to evaluate the impact of real-time visual feedback on gait biomechanics, coordination and perceived severity of symptoms in pwMS. The sequence of protocols and measurements was carefully planned to ensure accurate data collection and allow for meaningful comparisons between conditions.



**Figure 2.** Protocol of the intermittent 12 minutes walking. 2MW 2 minutes walking, SI/ symptom inventory



**Figure 3.** Gait real-time analysis interactive lab: GRAIL. A. Set up, B. placement of markers, C. Questionnaires feeling scale, D. real-time visual feedback on gait speed



Marker set for the Human Body Model (HBM), shown from front, right side, and back. See text for details.

**Figure 4.** Placement of markers.

## Gait Analysis on GRAIL

To assess ground reaction forces, two force plates (ForceLink BV, the Netherlands) embedded in both treadmill belts, each measuring 50 cm × 200 cm, have been utilised at a frequency of 1000 Hz. Additionally, three-dimensional motion data was collected using a 10-camera optoelectronic system (Vicon Oxford Metrics, Oxford, United Kingdom) with 22 reflective markers positioned on the lower extremities and trunk according to the BodyMech model. (Fig 4). The motion data were sampled at 100 Hz.

Marker data underwent low-pass filtering using a second-order Butterworth filter with a cut-off frequency of 10 Hz. Walking speed was derived from the GRAIL treadmill output. Essential gait kinematic and kinetic parameters, as well as spatial-temporal gait parameters, were processed and analysed using Matlab R2021b (The Mathworks Inc., USA).

Various gait parameters for both lower limbs were computed, including: walking speed, Range of Motion (ROM) of hip flexion/extension, adduction/abduction, and rotation, ROM of knee flexion/extension and ROM of ankle dorsiflexion. ROM has been calculated throughout the gait cycle by finding the difference between the maximum and minimum joint angle. Indicators of intralimb coordination, namely hip-knee movements and knee-ankle movements, characterising the consistency and shape of cyclograms, were determined using the angular component of the coefficient of correspondence (ACC) and the square root of the sum of squared distances (SSD) with cyclograms. (Weller et al., 2020) Walking speed (m/s) was averaged per minute. Spatiotemporal parameters, ROM of hip, knee, ankle and intralimb coordination (ACC and SSD) was computed for both legs in pwMS and HC during one-minute comfortable walking (familiarisation) and during each bout of the 12-minute intermittent walking protocol. Asymmetry between limbs was assessed by calculating spatiotemporal, kinematic, and kinetic gait parameters by using cyclograms of hip, knee and ankle.

## Outcomes

### **Descriptive outcomes**

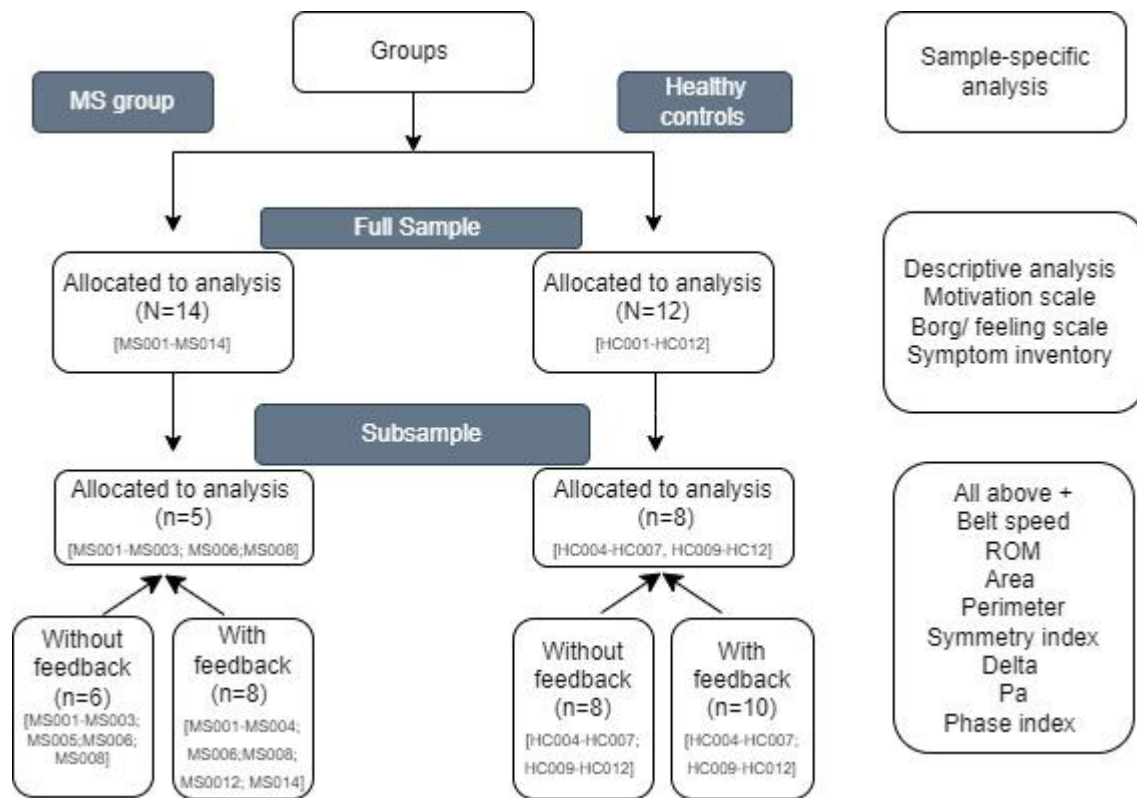
The descriptive outcomes examined in this study encompassed various measures. These included the SDMT to assess information processing speed for cognitive function, the HADS to evaluate mental health problems in non psychiatric individuals, and the MFIS to objectify fatigue across physical, cognitive and psychosocial domains. Additionally, assessments were made on state motivation and mood state respectively before and after the testing protocol. Following the testing protocol, thought classification was conducted. The BORG and feeling scale were used to respectively assess the rate of perceived exertion and their state of wellbeing during the test. Furthermore, the SI was utilised to gauge participant perceived responses in the domains of general fatigue, muscle fatigue, balance, gait pattern, muscle weakness, spasticity, pain, sensory disturbance, dizziness, and visual impairment.

## **Kinematic outcomes**

The kinematic outcomes of this study consisted of various gait parameters such as walking speed, range of motion, interlimb coordination and intralimb coordination. To determine inter- and intralimb coordination, the area, perimeter, Perimeter to Area (PA), phase index (PI) and delta were calculated from the cyclograms of hip, knee and ankle. Further explanation of these kinematic outcomes have been described through definitions and interpretations in table 7 (appendix). The data from the VICON system was analysed via matlab to extract the following outcome measures.

## **Data analysis**

The statistical analysis commenced with a full sample comprising 14 pwMS and 12 HCs. Descriptive analysis was conducted on this group, as well as analyses for the motivation scale, Borg scale, feeling scale, and symptom inventory. The means and standard deviations of all participants were calculated for participants' characteristics, spatiotemporal gait parameters and self-reported outcome measures. Due to missing data, outliers and errors, kinematic analysis could not be performed on the full sample when attempting to compare bout 1 with bout 6. This led to a subsample which consisted of five MS participants and eight healthy control participants for whom the kinematic analysis of interlimb and intralimb coordination was conducted. Initially, the data from the WF condition between bout 1 and bout 6 was examined, revealing that an analysis could be conducted for eight pwMS and ten HCs. Subsequently, the WO condition between bout 1 and bout 6 was assessed, indicating that data analysis could be performed for six pwMS and eight HCs. When analysing for both feedback conditions, only data from five pwMS and eight HCs could be used, resulting in the formation of this subsample.



**Figure 5.** Explanation of subgroup analysis. *HC*, healthy control; *ROM*, range of motion; *Pa*, Perimeter to area .

## Statistical analysis

The means and standard deviations of all participants were calculated for participants characteristics and descriptive characteristics. The statistical analysis was performed using JMP pro 17 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and SPSS (V28, SPSS Inc., CA, USA).

Statistical analyses were performed using SPSS (V28, SPSS Inc., CA, USA). The distribution of data was visually checked using box plots, Q-Q plots, histograms, and dot plots to ensure normal distribution. Outcomes of the symptom inventory, BORG, Feeling scale and motivation were analysed using a t-test with repeated measurements and a signed rank test when not normally distributed. (Fig 7, appendix). A two-way ANOVA was used for analysing interlimb and intralimb coordination and the absolute value of RPE as a function of time (i.e., first and last bouts) and condition (i.e., intermittent 12-minute walking protocols WITH and WITHOUT real-time visual feedback) for each group (HC and MS). Additionally, differences between groups were checked using the Kruskal-Wallis test. The level of statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

# Results

## Demographic characteristics

Table 1 presented the characteristics of the participants in both samples. The full sample consisted of 12 HC and 14 pwMS, with respective gender distributions of eight females and four males for HC, and 13 females and one male for pwMS. The subsample included eight HCs, along with five female pwMS. In the full sample, the average age of HC was 37.9 years, ranging from 21 to 60 years, while pwMS had an average age of 46 years, ranging from 31 to 58 years. The average age of pwMS in the subsample was 48.6 years, with a range from 36 to 55 years. The Body Mass Index (BMI) averaged 23.6 in the HC group and 26.4 in the pwMS group in the full sample. In the subsample, the BMI averages were 24.2 and 26.5 for HC and pwMS, respectively. The mean EDSS score was 2.3 in the full sample, indicating low disability due to MS according to Kurtzke et al., in 1983 with an average of 6.3 years since disease onset for pwMS. For the subsample, the mean EDSS score was 1.8, with an average of 6.6 years since disease onset. Supplementary data for the subsample is also provided in Table 1 below.

## Clinical characteristics

When comparing the characteristics of the MS group with the HC group, a moderate difference in age was observed, although it was not found to be significant. However, significant differences were observed in the MFIS (total, physical, and cognitive) scores (respectively  $p = .001$ ;  $p = .001$ ;  $p = .008$ ). For the full sample, neither of the groups were abnormally fatigued. In the HC group, the average total score on the MFIS was 10.4, and in the pwMS group, it was 27.9. The MFIS is divided into three parts: physical, cognitive, and psychosocial. In the HC group, the average scores are 4.2/36, 6.3/40, and 0.8/8, respectively, while in the pwMS group, the mean scores are 15.1/36, 12.6/40, and 2.3/8, respectively, indicating that the physical part is the most decisive factor.

For the subsample, an average total score of 9.9 was recorded for the MFIS in the HC group, and 30 in the pwMS group. The scores for the physical, cognitive, and psychosocial subgroups were 2.9, 6.4, and 0.6, respectively, for the HC group, and 13.6, 14.6, and 1.8, respectively, for the pwMS group.

For the SDMT, the MS participants achieved an average score of 56.7 in the full sample, and 60.2 in the subsample. The healthy control participants achieved scores of 57.3 for the full sample and 64.6 for the subsample, respectively.

The average total HADS score for the full sample was 7.7 for the HC group and 11.9 for the pwMS group. When examining the subscores for anxiety and depression, the average scores were respectively 3.8 and 2.3 for the HC group, and 5.5 and 3.5 for the pwMS group. In the subsample, an average total HADS score of 7.9 was found for the HC group, and 14.6 for the pwMS group. The scores for the anxiety and depression subgroups were 3.8 and 2 for the HC group, and 5.2 and 3.4 for the pwMS group, respectively.

In the full sample, an average score of 24.1 was reported for the MSWS-12 and in the subsample an average score of 20.8.

More extensive information about the standard deviations were reported in table 1.

**Table 1.***Demographic and clinical characteristics of the full sample and subsample*

|                           | Full Sample (n=26) |             |                      | Subsample (n=13) |             |
|---------------------------|--------------------|-------------|----------------------|------------------|-------------|
|                           | HC<br>(n=12)       | MS (n=14)   | P value<br>(MS - HC) | HC<br>(n=8)      | MS<br>(n=5) |
| Age (years)               | 37.9 ± 14.3        | 46.3 ± 9.2  | .121                 | 40.2 ± 13.1      | 48.6 ± 7.9  |
| Gender ratio              | 2;1                | 13;1        |                      | 4;3              | 5;0         |
| Gender: female, n (%)     | 8 (67)             | 13 (93)     |                      | 4 (57)           | 5 (100)     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )  | 23.6 ± 3.3         | 26.4 ± 4.9  | .136                 | 24.2 ± 3.9       | 26.5 ± 5.7  |
| EDSS (0-10)               | /                  | 2.3 ± 1.0   |                      | /                | 1.8 ± 0.6   |
| Time since onset (years)  | /                  | 6.3 ± 5.4   |                      | /                | 6.6 ± 4.6   |
| MFIS (Total)              | 10.4 ± 12.5        | 27.9 ± 20.6 | .002                 | 9.9 ± 9.8        | 30.0 ± 23.4 |
| MFIS (Physical) (0-36)    | 4.2 ± 6.1          | 15.1 ± 10.3 | .001                 | 2.9 ± 5.1        | 13.6 ± 10.4 |
| MFIS (Cognitive) (0-40)   | 6.3 ± 5.9          | 12.6 ± 8.8  | .008                 | 6.4 ± 4.5        | 14.6 ± 11.4 |
| MFIS (Psychosocial) (0-8) | 0.8 ± 1.2          | 2.3 ± 2.2   | .051                 | 0.6 ± 0.8        | 1.8 ± 2.7   |
| SDMT (Total)              | 57.3 ± 22.8        | 56.7 ± 19.6 | .723                 | 64.6 ± 14.0      | 60.2 ± 14.5 |
| HADS (Total) (0-42)       | 7.7 ± 6.6          | 11.9 ± 8.0  | .161                 | 7.9 ± 7.0        | 14.6 ± 5.9  |
| HADS (Anxiety)            | 3.8 ± 3.4          | 5.5 ± 3.9   | .311                 | 3.8 ± 4.1        | 5.2 ± 2.9   |
| HADS (Depression)         | 2.3 ± 2.3          | 3.5 ± 3.1   | .111                 | 2.0 ± 1.6        | 3.4 ± 2.5   |
| MSWS-12 (12-60)           | /                  | 24.1 ± 12.7 |                      | /                | 20.8 ± 7.1  |

**Note:** Data are represented as mean ± SD for total HC group and MS group. *HC*, healthy controls; *MS*, multiple sclerosis; *WO*, without feedback; *WF*, with feedback; *BMI* Body Mass Index; *EDSS*, Expanded Disability Status Scale; *MFIS*, Modified Fatigue Impact Scale; *SDMT*, Symbol Digit Modality Test; *HADS*, Hospital Anxiety and Depression Scale; *MSWS-12*, Multiple Sclerosis Walking Scale.

## Analysis of full sample

### Motivation statistics of full sample

No significant differences were found in the motivation state between the two groups. Additionally, no significant difference was observed between both conditions. The mean values and standard deviations are displayed in the table below.

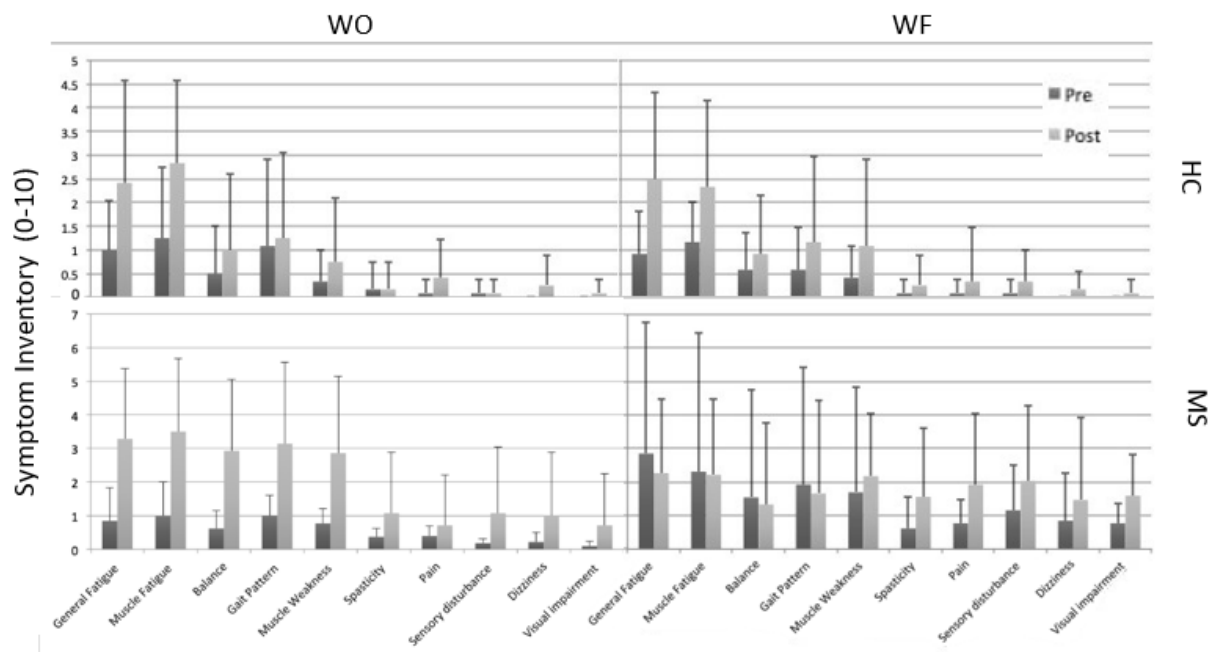
**Table 2**

*Data for motivation*

|              | HC WO           | HC WF           | MS WO           | MS WF           |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Avg $\pm$ SD | 3.75 $\pm$ 0.62 | 3.82 $\pm$ 0.75 | 3.77 $\pm$ 0.60 | 3.79 $\pm$ 0.58 |

**Note:** HC, Healthy control; MS, Multiple Sclerosis; WO, Without feedback; WF, With feedback; Avg, Average; SD, Standard deviation

### Perceived severity of symptoms before and after walking procedure: SI, Borg, Feeling



**Figure 6.** Symptom inventory of the full sample. WO condition without feedback; WF condition with feedback

### SI statistics of full sample

Significant differences in symptom inventory (SI) before and after the walking protocol were observed across various conditions. In the protocol without feedback, when analysing the effects of the walking protocol, calculating post-pre values, pwMS experienced significantly increased general fatigue ( $p = .071$ ) and muscle fatigue ( $p = .002$ ). There were more significant increases observed in the protocol with feedback, namely general fatigue ( $p$

= .008), muscle fatigue ( $p < .001$ ), balance ( $p = .003$ ), gait pattern ( $p = .013$ ), and muscle weakness ( $p = .002$ ). This indicates that perceived symptoms were more pronounced with feedback in pwMS. The remaining aspects of the SI not explicitly mentioned were non-significant.

For the HCs, the effects of the walking protocol without feedback showed significant increases in general fatigue ( $p = .004$ ) and muscle fatigue ( $p = .004$ ). Looking at the effect of feedback on the HCs, only general fatigue remains significantly increased ( $p = .008$ ).

Specifically looking at the differences between the two feedback conditions, in pwMS were 2 significant differences found, the general fatigue ( $p = .033$ ) and muscle fatigue ( $p = .033$ ). Given a p-value of .017 when conducting a one-tailed test, we conclude that there is sufficient evidence to suggest that the perceived symptoms in the condition without feedback were significantly lower than in the condition with feedback. Feedback aggravated symptom perception in pwMS. For HCs, no significant differences between feedback conditions were found.

### **BORG statistics of full sample**

The BORG scores were also examined for significant differences by subtracting the BORG score after bout 6 from the pre BORG score (before the protocol began), allowing for a distribution to be generated. This procedure was conducted for both feedback conditions and for both groups. When examining the WO condition, no significant difference between the groups was observed at the beginning of the protocol. However, a significant difference between the groups was noted after the WO condition ended ( $p = .001$ ), where pwMS showed higher BORG scores than HCs. This phenomenon was also observed in the WF condition. Initially, no significant difference was present before the protocol started, but after bout 6, a significant difference emerged between the MS and HC groups ( $p = .018$ ). When examining within the groups, a significant difference was observed in the HC group between the BORG scores at bout 6 and the pre-scores in both the WO condition ( $p = .003$ ) and the WF condition ( $p = .002$ ). In the MS group, a significant difference was only observed in the WF condition ( $p = .002$ ). There was no significant difference between WO and WF conditions in either the HC or MS groups. Additionally, there was no significant difference between the groups regarding the difference between the two feedback conditions. With an average value between 12 and 13, the pwMS found the exertion light to moderate. The HCs

found the protocol very light to light, with averages between ten and 11. More details on the Borg scores can be found in Table 3.

**Table 3**

*Means and medians of BORG*

|                      | pwMS           |              |               |              | HC          |                |             |              |
|----------------------|----------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------|-------------|--------------|
|                      | WO             |              | WF            |              | WO          |                | WF          |              |
|                      | BORG pre       | BORG bout 6  | BORG pre      | BORG bout 6  | Borg Pre    | BORG bout 6    | BORG pre    | BORG Bout 6  |
| Mean (SD)            | 9.79 (2.89)    | 12.38 (2.50) | 10.14 (3.39)  | 12.77 (2.52) | 6.83 (3.38) | 10.58 (2.39)   | 7.25 (2.30) | 10.83 (1.85) |
| Median (Q1;Q3)       | 9.5 (7.25; 13) | 13 (11;13)   | 11.5 (7;13.5) | 13 (12;14)   | 6 (6;6.75)  | 10.5 (8.75;13) | 6 (6;7)     | 11 (9;13)    |
| Normally distributed | Yes            | Yes          | Yes           | Yes          | No          | Yes            | No          | No           |

**Note:** *pwMS*, Patients with MS; *HC*, Healthy control; *WO*, Without feedback; *WF*, With feedback

### Feeling scale statistics of full sample

Statistical tests were conducted to analyse the differences between post- and pre-walking protocol feeling scale scores. For the HC group, both feedback conditions showed a significant difference ( $p = .016$ ), with a left one-sided test ( $p = .008$ ) indicating that post-feeling scale values were significantly lower than the pre-values. Conversely, for the MS group, only the with feedback condition exhibited a significant difference, as indicated by a left one-sided test ( $p = .047$ ), demonstrating that post-values were significantly lower than pre-values. When examining the differences between feedback conditions within the same group after bout 6, there was no significant difference observed for the HCs, but for the MS group, a right one-sided test suggested that feeling scores were significantly higher ( $p = .039$ ) in the without feedback condition compared to the with feedback condition.

With values of 2.46 and 2.5, the pwMS felt fairly good to good after the protocol. The HCs felt good (3.17 and 3.08) after completing the walking protocols. More details on the feeling scores can be found in Table 4. All groups were normally distributed.

**Table 4***Means and medians of Feeling Scale*

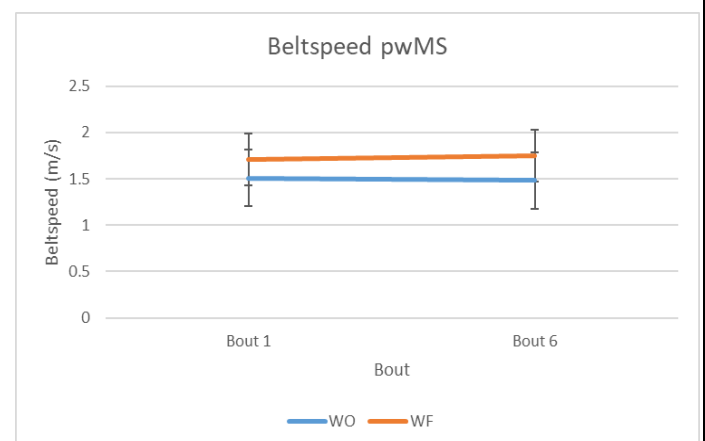
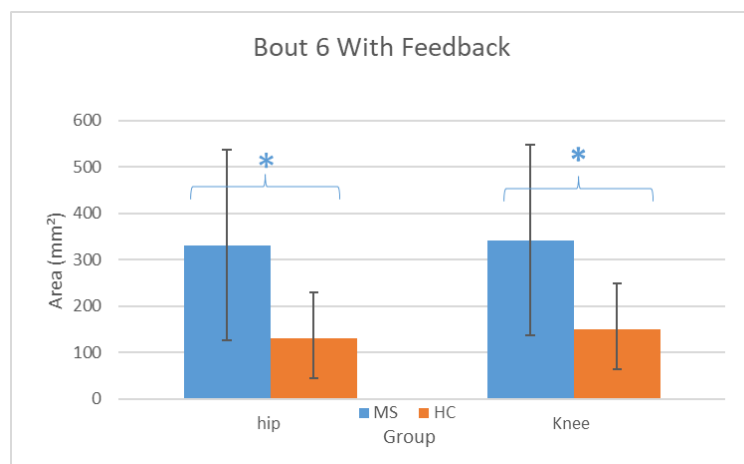
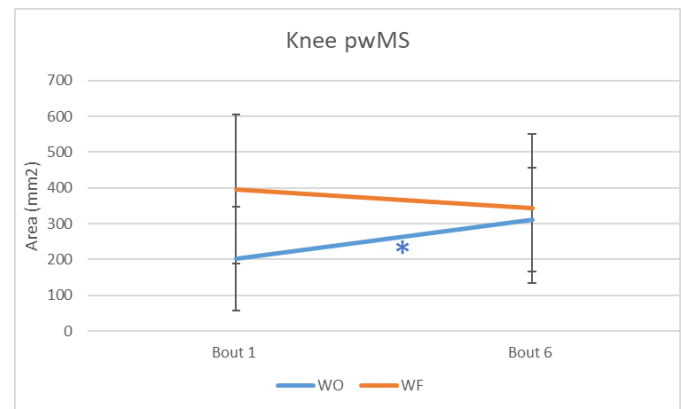
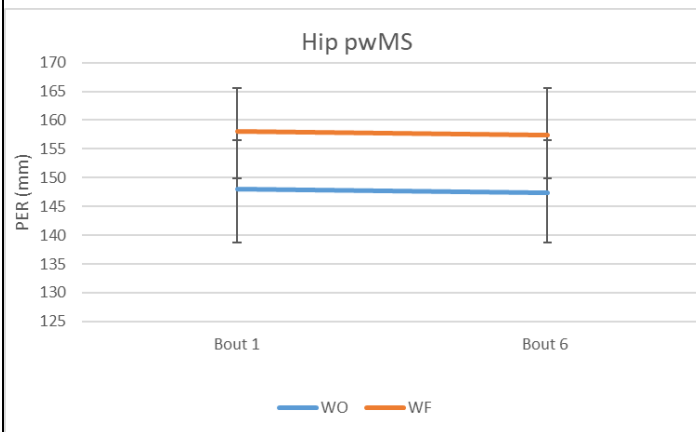
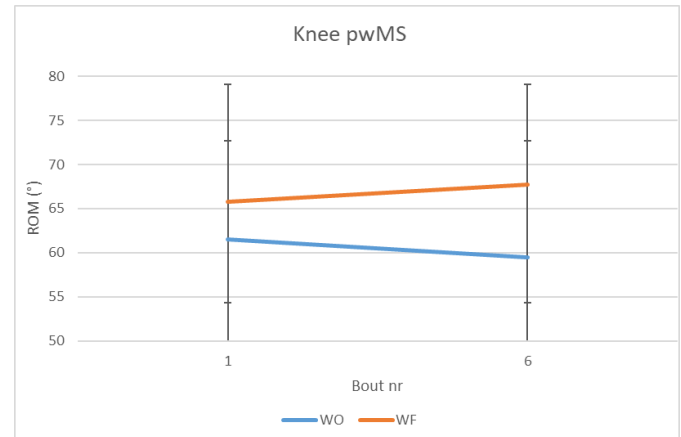
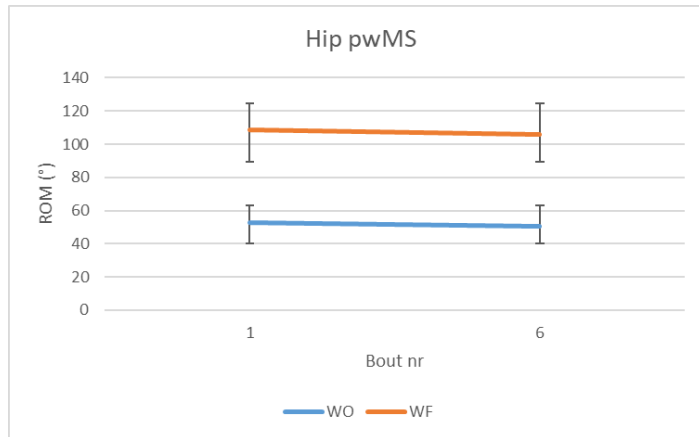
|           | pwMS        |                |             |                | HC          |                |             |                |
|-----------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|
|           | WO          |                | WF          |                | WO          |                | WF          |                |
|           | Feeling pre | Feeling bout 6 | Feeling pre | Feeling bout 6 | Feeling Pre | Feeling bout 6 | Feeling pre | Feeling Bout 6 |
| Mean (SD) | 3.55 (1.75) | 2.46 (2.82)    | 3.36        | 2.54           | 4.09 (1.51) | 3.17 (1.46)    | 4 (1.61)    | 3.08 (1.38)    |

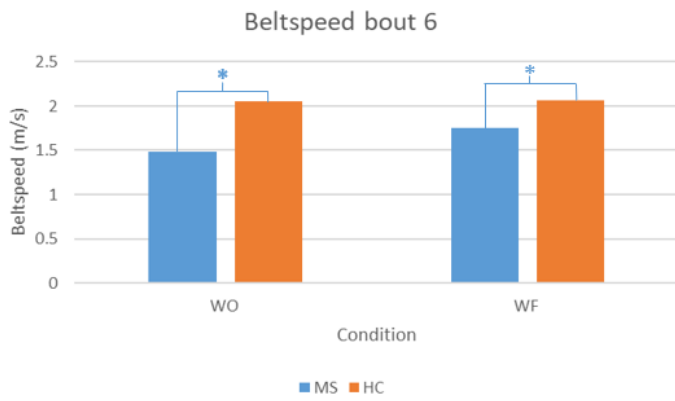
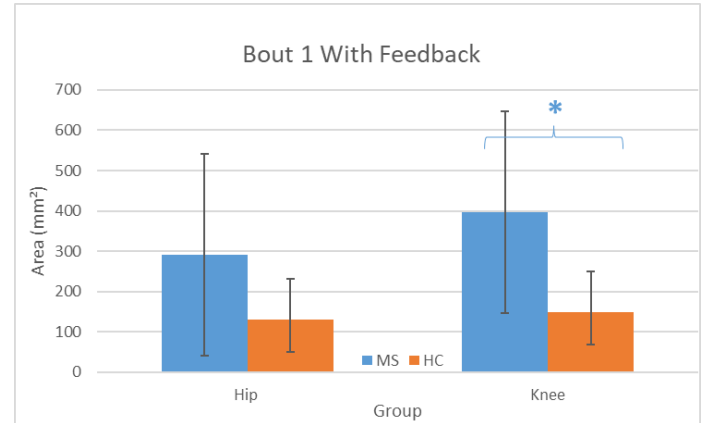
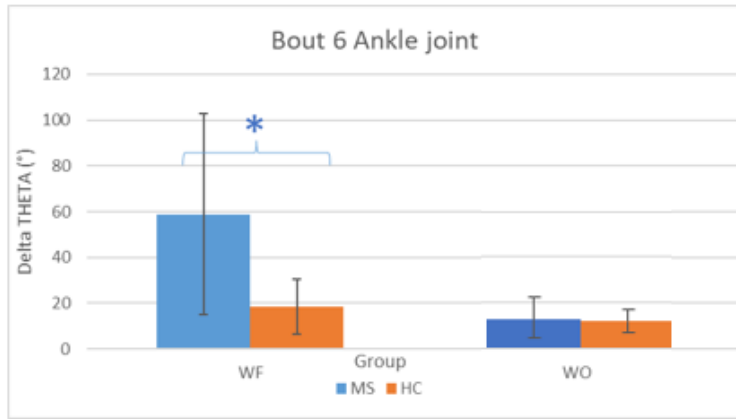
**Note:** pwMS, Patients with MS; HC, Healthy control; WO, Without feedback; WF, With feedback

**Analysis of subgroup****Interlimb coordination**

Considering the differences between the two groups during the walking protocol, a significantly lower belt speed was observed in the MS group compared to the HC group, both in the WO and WF conditions ( $p = .001$ ;  $p = .003$ ). Besides that belt speed was non-significantly slightly higher in the WF condition than in the WO condition for both groups. In the data pertaining to interlimb coordination, only a few significant differences are discernible between groups and feedback conditions. However, several trends are observable. It is expected that with a larger sample size, more significant results may emerge. Both the hip and knee exhibit a trend of increased ROM in the WF condition among pwMS. Conversely, the ankle joint remains unchanged along the walking protocol. For HC, no difference is observed. Additionally, there is a trend in perimeter values, with the hip and knee joints showing higher values in the WF condition compared to the WO condition, in both the HC and MS groups, while the ankle joint remains consistent. In the WO condition, there is a significant increase ( $p = .022$ ) in knee area in the MS group, which is not observed in the WF condition. A significant difference between the MS and HC groups is evident for the hip at bout 6 ( $p = .025$ ) and the knee at Bouts 1 ( $p = .022$ ) and 6 ( $p = .066$ ) in the WF condition, with MS exhibiting a larger area than HC. The area follows the trend of the perimeter, with higher values of the hip and knee joints in the WF condition. There are no clear trends for Pa. For delta theta, there is a significant difference ( $P = .022$ ) between

groups in bout 6 for the ankle joint in the WF condition, with the MS group exhibiting a higher value than HC.





**Figure 7.** Graphical representation of interlimb coordination trends and significant differences (\*): *pwMS*, People with Multiple Sclerosis; *WO*, Without feedback condition; *WF*, With feedback condition; *MS*, Multiple Sclerosis; *HC*, Healthy control; *ROM*, Range of Motion.

**Table 5**

*Interlimb Coordination*

|               |       | MS              |                 |                 |                 | HC              |                 |                 |                 |
|---------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|               |       | Without         |                 | With Feedback   |                 | Without         |                 | With Feedback   |                 |
|               |       | Bout 1          | Bout 6          | Bout 1          | Bout 6          | Bout 1          | Bout 6          | Bout 1          | Bout 6          |
| L_ROM         | Hip   | 52.48 ± 8.65    | 50.62 ± 8.15    | 56.26 ± 8.42    | 55.16 ± 7.01    | 54.27 ± 3.69    | 55.30 ± 3.38    | 53.68 ± 4.69    | 56.26 ± 5.65    |
|               | Knee  | 61.47 ± 8.73    | 59.52 ± 4.89    | 65.75 ± 8.84    | 67.73 ± 7.45    | 64.63 ± 5.03    | 66.28 ± 6.32    | 65.06 ± 5.50    | 66.70 ± 5.70    |
|               | Ankle | 27.55 ± 7.82    | 32.54 ± 5.89    | 27.63 ± 8.15    | 29.28 ± 7.13    | 30.36 ± 5.22    | 30.70 ± 4.94    | 27.86 ± 6.03    | 27.82 ± 6.15    |
| R_ROM         | Hip   | 50.76 ± 8.72    | 51.36 ± 7.00    | 53.55 ± 6.69    | 54.60 ± 4.95    | 56.05 ± 5.68    | 57.17 ± 8.10    | 54.87 ± 4.48    | 57.15 ± 4.12    |
|               | Knee  | 60.87 ± 5.26    | 62.40 ± 4.56    | 63.62 ± 7.04    | 66.07 ± 5.56    | 64.40 ± 7.45    | 65.04 ± 11.51   | 63.35 ± 8.49    | 66.72 ± 5.19    |
|               | Ankle | 28.81 ± 6.79    | 30.32 ± 4.85    | 28.99 ± 6.25    | 29.86 ± 5.42    | 28.53 ± 4.49    | 27.83 ± 5.75    | 28.50 ± 4.70    | 28.48 ± 4.87    |
| PER           | Hip   | 147.97 ± 23.15  | 147.41 ± 22.45  | 158.12 ± 19.36  | 157.39 ± 15.24  | 158.50 ± 13.00  | 162.17 ± 13.71  | 156.71 ± 8.49   | 162.21 ± 12.59  |
|               | Knee  | 218.65 ± 28.63  | 218.99 ± 15.72  | 236.54 ± 35.14  | 245.74 ± 31.58  | 245.34 ± 20.19  | 248.20 ± 24.77  | 240.76 ± 29.56  | 253.38 ± 20.13  |
|               | Ankle | 111.30 ± 22.27  | 125.08 ± 14.34  | 112.52 ± 21.55  | 119.50 ± 15.03  | 112.93 ± 17.97  | 111.91 ± 18.36  | 108.21 ± 18.92  | 107.70 ± 19.74  |
| AREA          | Hip   | 238.78 ± 236.86 | 213.53 ± 150.54 | 291.58 ± 250.25 | 331.58 ± 204.74 | 97.85 ± 49.30   | 221.77 ± 196.77 | 170.17 ± 137.80 | 130.70 ± 75.65  |
|               | Knee  | 202.28 ± 145.12 | 312.26 ± 240.68 | 396.72 ± 286.86 | 342.47 ± 207.60 | 118.50 ± 86.14  | 166.56 ± 112.88 | 185.60 ± 110.46 | 149.48 ± 114.50 |
|               | Ankle | 104.59 ± 76.35  | 102.47 ± 72.16  | 135.40 ± 81.28  | 129.11 ± 73.47  | 122.78 ± 106.06 | 60.44 ± 28.87   | 128.90 ± 118.20 | 79.01 ± 35.23   |
| Pa            | Hip   | 14.38 ± 4.08    | 22.99 ± 14.68   | 12.83 ± 4.24    | 18.10 ± 7.60    | 16.85 ± 6.07    | 34.54 ± 55.53   | 15.28 ± 5.96    | 19.74 ± 16.49   |
|               | Knee  | 30.15 ± 23.62   | 28.42 ± 18.52   | 17.97 ± 10.11   | 29.16 ± 13.61   | 25.63 ± 13.86   | 23.28 ± 8.08    | 16.58 ± 5.82    | 22.08 ± 11.51   |
|               | Ankle | 12.84 ± 3.79    | 16.15 ± 9.48    | 13.03 ± 6.39    | 13.79 ± 4.78    | 28.44 ± 28.24   | 20.78 ± 17.12   | 10.85 ± 2.10    | 13.01 ± 3.55    |
| delta_THETA   | Hip   | 30.10 ± 25.50   | 11.79 ± 21.04   | 33.51 ± 35.44   | 31.94 ± 27.22   | 17.26 ± 20.63   | 23.35 ± 26.70   | 26.63 ± 23.77   | 14.87 ± 11.63   |
|               | Knee  | 25.10 ± 26.00   | 35.03 ± 38.49   | 22.28 ± 24.83   | 17.63 ± 16.95   | 19.14 ± 23.76   | 25.88 ± 28.15   | 30.58 ± 27.41   | 29.66 ± 30.57   |
|               | Ankle | 25.40 ± 29.81   | 12.66 ± 12.06   | 38.29 ± 33.67   | 58.87 ± 43.89   | 21.85 ± 24.60   | 11.75 ± 13.11   | 29.31 ± 22.64   | 18.44 ± 18.36   |
| delta_I_THETA | Hip   | 23.96 ± 26.53   | 18.36 ± 19.71   | 34.99 ± 34.45   | 27.88 ± 25.66   | 21.92 ± 30.38   | 32.66 ± 31.33   | 19.90 ± 19.85   | 11.56 ± 12.08   |
|               | Knee  | 25.80 ± 42.57   | 22.43 ± 23.05   | 16.37 ± 17.11   | 15.88 ± 17.23   | 15.74 ± 14.16   | 30.20 ± 23.66   | 38.43 ± 36.66   | 26.04 ± 34.00   |
|               | Ankle | 32.31 ± 32.53   | 7.17 ± 4.07     | 47.13 ± 57.84   | 53.48 ± 56.38   | 12.40 ± 15.03   | 20.74 ± 20.15   | 36.91 ± 35.77   | 26.91 ± 25.85   |
| Belt Speed    |       | 1.51 ± 0.38     | 1.48 ± 0.30     | 1.71 ± 0.28     | 1.75 ± 0.27     | 2.00 ± 0.23     | 2.05 ± 0.23     | 2.07 ± 0.23     | 2.06 ± 0.27     |

**Note:** *MS*, Multiple Sclerosis; *HC*, Healthy control; *L*, Left; *R*, Right; *ROM*, Range of Motion; *PER*, Perimeter; *Pa*, Perimeter to Area ratio

### **Intralimb coordination**

For intralimb coordination, there are no significant differences. However, some trends can be observed. One notable pattern is that almost all values of the MS group are higher than those of the HCs. Regarding the phase index, when comparing bout 1 to bout 6, it is noticeable that the hip joint of the MS group increases towards 1 in the WF condition, while it further deviates from 1 in the WO condition. A similar trend is observed in the knee joint, while the effect in the ankle joint appears to be less pronounced.

Concerning the left hip-knee perimeter, values generally trend higher in the WF condition compared to the WO condition for the MS group. For the area of LHK, there is a decrease from bout 1 to bout 6 in the WO condition for the MS group, but an increase in the WF condition. As for the right hip-knee perimeter and area, the values of the MS group tend to be lower than those of the HC group in every condition and at every bout.

**Table 6**

*Intralimb Coordination*

| Coordinated Joints | Side  |      | MS               |                  |                  |                  | HC               |                  |                  |                   |
|--------------------|-------|------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
|                    |       |      | Without          |                  | With Feedback    |                  | Without          |                  | With Feedback    |                   |
|                    |       |      | Bout 1           | Bout 6           | Bout 1           | Bout 6           | Bout 1           | Bout 6           | Bout 1           | Bout 6            |
| Hip-Knee           | Left  | PER  | 203.59 ± 30.54   | 198.44 ± 15.76   | 220.39 ± 31.26   | 225.68 ± 30.89   | 223. 52 ± 14.35  | 227.58 ± 15.31   | 220.61 ± 24.57   | 230.67 ± 15.67    |
|                    |       | AREA | 1806.66 ± 455.91 | 1685.09 ± 234.02 | 1984.48 ± 359.62 | 2018.82 ± 349.87 | 1911.81 ± 211.81 | 1980.90 ± 285.27 | 1923.95 ± 278.05 | 2037.13 ± 271.35  |
|                    |       | PA   | 4.84 ± 0.45      | 4.86 ± 0.44      | 4.97 ± 0.52      | 5.05 ± 0.51      | 5.13 ± 0.35      | 5.15 ± 0.46      | 5.04 ± 0.37      | 5.13 ± 0.32       |
|                    | Right | PER  | 201.80 ± 22.98   | 206.36 ± 18.76   | 210.43 ± 25.52   | 219.09 ± 18.97   | 221.46 ± 24.66   | 223.27 ± 39.95   | 216.41 ± 27.38   | 231.47 ± 16.52    |
|                    |       | AREA | 1777.89 ± 391.96 | 1803.28 ± 244.16 | 1833.87 ± 328.44 | 1948.46 ± 294.56 | 1944.83 ± 286.23 | 1792.50 ± 784.88 | 1944.99 ± 330.50 | 2033.144 ± 274.61 |
|                    |       | PA   | 4.83 ± 0.48      | 4.87 ± 0.28      | 4.95 ± 0.61      | 5.00 ± 0.59      | 5.03 ± 0.41      | 5.06 ± 0.29      | 4.92 ± 0.38      | 5.16 ± 0.41       |
| Knee-Ankle         | Left  | PER  | 183.48 ± 26.32   | 187.88 ± 16.45   | 196.30 ± 29.66   | 206.10 ± 24.01   | 203.09 ± 11.19   | 206.65 ± 11.17   | 196.83 ± 23.70   | 204.96 ± 12.20    |
|                    |       | AREA | 723.30 ± 372.76  | 636.29 ± 308.97  | 728.45 ± 338.66  | 728.17 ± 315.80  | 858.06 ± 254.56  | 823.70 ± 251.50  | 832.89 ± 324.34  | 813.96 ± 269.65   |
|                    |       | PA   | 7.93 ± 2.67      | 8.15 ± 2.00      | 7.88 ± 1.66      | 8.32 ± 2.19      | 7.14 ± 0.93      | 7.48 ± 1.19      | 7.22 ± 1.34      | 7.52 ± 1.31       |
|                    | Right | PER  | 184.17 ± 20.86   | 191.94 ± 13.29   | 191.62 ± 25.23   | 201.47 ± 14.98   | 195.80 ± 26.56   | 195.77 ± 40.94   | 193.36 ± 17.67   | 204.51 ± 15.37    |
|                    |       | AREA | 714.43 ± 397.95  | 564.47 ± 247.23  | 691.40 ± 376.58  | 745.66 ± 320.84  | 875.89 ± 244.64  | 749.60 ± 264.89  | 823.00 ± 297.30  | 786.49 ± 288.35   |
|                    |       | PA   | 7.87 ± 2.45      | 9.26 ± 3.38      | 8.15 ± 2.11      | 9.44 ± 3.98      | 6.70 ± 0.55      | 7.34 ± 0.87      | 7.27 ± 1.97      | 7.68 ± 1.32       |
| Hip-Ankle          | Left  | PER  | 142.11 ± 20.60   | 148.20 ± 20.79   | 149.92 ± 20.60   | 151.21 ± 13.67   | 149.81 ± 12.92   | 152.28 ± 12.20   | 143.08 ± 16.62   | 149.54 ± 14.67    |
|                    |       | AREA | 653.74 ± 371.81  | 688.45 ± 301.63  | 713.81 ± 366.32  | 767.31 ± 353.77  | 843.00 ± 220.42  | 918.10 ± 227.34  | 798.11 ± 252.37  | 773.14 ± 229.72   |
|                    |       | PA   | 6.11 ± 1.29      | 5.91 ± 0.91      | 6.02 ± 1.16      | 5.86 ± 1.19      | 5.29 ± 0.69      | 5.11 ± 0.53      | 5.19 ± 0.56      | 5.52 ± 0.70       |
|                    | Right | PER  | 141.35 ± 23.30   | 146.45 ± 17.34   | 147.46 ± 20.28   | 150.67 ± 13.96   | 148.10 ± 17.11   | 150.45 ± 25.20   | 147.68 ± 12.75   | 151.79 ± 13.62    |
|                    |       | AREA | 726.55 ± 331.37  | 770.04 ± 233.04  | 833.29 ± 331.97  | 816.77 ± 313.75  | 862.29 ± 174.96  | 865.97 ± 264.42  | 924.49 ± 238.49  | 860.48 ± 185.71   |
|                    |       | PA   | 5.52 ± 0.62      | 6.62 ± 3.41      | 5.33 ± 0.79      | 5.04 ± 1.10      | 5.09 ± 0.48      | 5.19 ± 0.25      | 5.81 ± 2.28      | 5.23 ± 0.42       |

**Note:** *MS*, Multiple Sclerosis; *HC*, Healthy control; *L*, Left; *R*, Right; *ROM*, Range of Motion; *H*, Hip; *K*, Knee; *A*, Ankle; *PER*, Perimeter; *Pa*, Perimeter to Area ratio

## Discussion

This study investigated the role of real time visual feedback on gait biomechanics, more specifically inter- and intralimb coordination among individuals with Multiple Sclerosis. The aims of the study were: 1. to investigate the impact of the real-time visual feedback of gait speed on walking speed, ROM, interlimb and intralimb coordination during a self-paced walking and during an intermittent 12-minutes fast walking in pwMS; 2. to examine the effects of the intermittent 12-minutes walking performed with and without real-time visual feedback on perceived exertion, affective valence and symptom inventory in pwMS.

### Descriptives

The sample consisted of pwMS with no to mild disability (EDSS 2.3). MS-related fatigue is represented by a total score higher than 38 out of 84 on the MFIS (Flachenecker et al., 2002). With an average of 27.9 in the pwMS group and 10.4 in the HC, there was no indication for MS related fatigue for both groups. According to a study by Sandry et al. in 2021, an average score of 50.6 on the SDMT was achieved across a sample of 370 MS patients. This meant that the sample in this thesis, with an average of 56.7 for the MS group, exceeded the average reported in the study by Sandry et al. These findings are consistent with expectations for this sample, characterised by a low EDSS score, where a normal processing speed and cognitive function are predicted. Some participants find the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) controversial due to repeated exposure during routine check-ups, leading to familiarity and faster completion. To avoid bias in future research, a modified SDMT is recommended to prevent performance influence from excessive familiarity.

For the HADS, according to Herrmann et al. (1997), a score between 0 - 7 indicates no anxiety or depression disorder, a score of 8 - 10 is associated with a potential for both disorders, and a score of 11 - 21 suggests a presumption of an anxiety or depression disorder. This suggests that the total score of the pwMS group, with an average of 11.9, may indicate a possible anxiety or depression disorder.

The MSWS-12 has a total of 60 points, with a lower score indicating less perception of impairment and a higher score indicating greater perception of impairment during walking. In this study, the patients had an average score of 24.1, suggesting that these

individuals perceive mild to moderate impairment in walking due to their MS. Contrary to expectations based on their low EDSS score, these scores are higher, indicating low disability still has a greater impact on the perception of impairment in people with MS.

### **Perceived severity of symptoms**

The results from the symptom inventory, BORG statistics, and feeling scale provide valuable insights into the effects of the walking protocol on both Multiple Sclerosis (MS) patients and Healthy Controls (HC).

Consistent with expectations, both MS patients and the HC group exhibited significant differences between pre- and post-values of symptoms, with fatigue and muscle fatigue being prominent symptoms as expected following a physical activity such as walking. Notably, the presence of feedback during the walking protocol in MS patients was associated with more exacerbation of symptoms, including fatigue, muscle weakness, and disruption of gait pattern, compared to the absence of feedback where only general fatigue and muscle fatigue significantly exacerbated. These findings underscore the complex relationship between physical activity, symptom perception, and the impact of feedback on this perception, which is crucial when considering intervention strategies. The BORG statistics revealed that both the MS group and the HC group demonstrated higher scores after bout 6 of the walking protocol with feedback, aligning with expectations of an increase in perceived exertion following repeated physical activity. However pwMS did not report a significant increase during the condition without feedback. Particularly relevant was the finding that MS patients exhibited significant higher scores than the HC group after the walking protocol in both feedback conditions. Even with the augmentation of BORG scores, pwMS experienced this protocol as light to moderate.

Lastly, the results from the feeling scale suggest variations in well-being between groups and feedback conditions. While the HC group experienced a significant decrease in well-being after both walking protocols, significant deterioration was observed in the MS group only in the presence of feedback. Possible explanations for this could be that the feedback further propelled them into a faster walking pace. Additionally, the feedback condition was also conducted as the second condition, potentially leading to the accumulation of efforts, which might have started to impact their state of well-being.

### **Previous research on spatiotemporal gait parameters in visual feedback**

Previous research was conducted by Thibault Robben and Dorus Charlier (2023) about the effect of real time feedback on spatiotemporal gait parameters. Their study showed no significant changes in spatiotemporal gait parameters and affective response for both groups and feedback conditions. However, significant differences in walking speed and RPE were found between pwMS and HC. This implies that low disabled MS patients present walking deficits and fatigue compared to HC. The current thesis confirmed these findings. Also Broscheid et al. (2022) did not find any deterioration of spatiotemporal gait parameters during the 6MWT in pwMS. Both studies concluded that 6 or 12 minutes walking does not lead to gait related motor fatigue in pwMS in low to mild disabled persons. Shema-Shiratzky et al. (2019) found significant changes in spatiotemporal gait parameters in moderately to severely affected pwMS. Robben & Charlier (2023) assumed that it is more appropriate to focus on gait variability parameters such as stride time and step width instead of walking speed. These parameters only showed non-significant differences, but some noteworthy trends between both feedback conditions. The real-time feedback on walking speed resulted in a trend of higher step width and lower stride time, and therefore a more stable walking pattern. Pau et al (2022) suggests that ‘the asymmetries of spatio-temporal parameters reported by many studies on gait of pwMS are likely to reflect the combined effect of muscular and joint kinematics asymmetries.’ Strong correlations were found between asymmetry indices and disability level, gait speed, stride length, and duration of the double support phase, suggesting that interlimb coordination directly influences the quality and efficiency of walking in people with MS. Therefore the assessment of interlimb coordination may provide useful insights to better understand the impairments in motor control associated with MS.

### **Impact of real time visual feedback on interlimb coordination**

Our findings revealed several noteworthy disparities between pwMS and HCs in response to real-time visual feedback. Already in the first bout, there is more asymmetry found at the knee joint angle by an increased area in pwMS compared to HCs. Followed by bout 6 where both hip and knee joint angle areas were significantly higher among pwMS compared to HCs in the walking condition with feedback. Additionally, during the walking WO condition of the knee, MS patients exhibited a significant increase in the area of the angle-angle diagram from bout 1 to bout 6, suggesting a deterioration of gait asymmetry

over time in the absence of feedback. When adding feedback, this deterioration is not significant anymore, there is even a trend of decreasing area visible, which suggests that real time visual feedback may have positive influence on knee interlimb coordination. Furthermore, delta theta in the ankle joint exhibited significant differences between MS patients and HCs at bout 6 of the WF condition, due to a raise in the MS group and a lowering in the HC group. This indicates that MS patients may encounter greater difficulty in adjusting their ankle joint movement patterns in response to real-time visual feedback compared to HCs. In 2022, Sangani et al. suggested that avatar based real-time visual feedback may yield beneficial effects on certain aspects of gait, such as enhancing spatial gait symmetry and walking speed in stroke patients. Overall, the study indicates that improvements in hip interlimb coordination, reflected by changes in continuous relative phase (CRP) magnitude, are associated with changes in step length symmetry and hip joint angle excursion, particularly on the non-paretic side. The findings suggest that changes in hip joint angle excursion, particularly on the non-paretic side, may contribute to improvements in interlimb coordination, possibly by influencing the phase angle and thereby the CRP values. The study suggested that step length in stroke survivors is mostly influenced by hip joint angle excursion rather than ankle and knee angle excursion, indicating that changes in ankle joint excursion may have limited impact on interlimb coordination. (Sangani et al., 2022)

### **Interlimb coordination**

The data regarding interlimb coordination did only yield a few significant differences, likely attributed to the small sample size. However, discernible trends were observed and warrant analysis. Without interference from feedback or the walking protocol, only a significantly lower walking speed was observed in pwMS. Thus, there was no significant difference between both groups in the remaining interlimb parameters. In the protocol with feedback in bout 1, pwMS already started with a higher knee area value, indicating lower symmetry of interlimb coordination. For this small sample size, regardless of the feedback and protocol, it can be concluded that pwMS with low disability differ from HCs in terms of walking speed and knee coordination.

Our findings indicate the presence of asymmetry in MS patients with low disability. Consistent with the study by Pau et al. (2021), individuals with low to mild disability generally exhibited higher area values than HCs, with hip joint presenting the most

asymmetry. Conversely, individuals with moderate to severe disability demonstrated progressively increased asymmetry across all joints.

There was a trend of increasing belt speed observed in the feedback condition, particularly pronounced within the MS group. PwMS walked significantly slower than HCs in both feedback conditions. However previous research of Brodscheid et al. (2022) and Escudero-Uribe et al (2019) showed that walking speed is not an optimal measure for assessing motor fatigue in low disabled pwMS and HC when walking without turns.

Analysis of the area revealed higher values in the MS group compared to HCs in hip and knee in the WF condition, indicative of greater variability and a less uniform, symmetrical gait pattern. These findings align with those reported by Pau et al. (2021). Interestingly, both groups demonstrated a non-significant increase in area from the without feedback to the feedback condition during bout 1. However, in the knee joint, there was a trend of decrease in area from bout 1 to 6 in the feedback condition, contrasting with a significant increase observed in the knee in the without feedback condition. In the ankle joint, the same trend is observed, but is not significant. These results signify an improvement in area in the feedback condition, leading to a more symmetrical gait.

Regarding ROM, no significant differences were found in both feedback conditions, with minimal disparity between HC and MS groups. A slight trend of increased ROM in the hip and knee joint in the WF condition can be observed. Consequently, ROM appears inadequate for analysing or detecting gait asymmetry in individuals with low disability. Contrarily, area measurement proves to be a valuable parameter warranting further investigation. These findings underscore the significance of addressing gait symmetry in individuals with MS. Identifying and rectifying asymmetric walking patterns is pivotal for symptom management and enhancing quality of life for MS patients. Prior research by Pau et al. (2021) supports the association between interlimb asymmetry during walking, disability level, and gait performance in individuals with MS.

### **Intralimb coordination**

Very large standard deviations are reported in the intralimb data, indicating a high degree of heterogeneity within the sample. Due to this reason, no significant differences were found. It is suspected that with a larger sample size, greater homogeneity would be achieved, leading to more significant results.

In a study by Weller et al. (2020), significant differences in intralimb coordination were observed in pwMS at various walking speeds. At slower speeds (25% Vmax), poor walkers (T25FW 6.4 - 16.2s) exhibited fewer adjustments in intralimb coordination between the knee and ankle joints. Upon transitioning to higher speeds (50 - 80% Vmax), these individuals demonstrated limited modifications in hip-knee and knee-ankle coordination, respectively. Weller et al. (2022) concluded that pwMS exhibit an impaired ability to make speed-dependent gait adjustments, which is more pronounced in individuals with higher EDSS scores and poorer outcomes in clinical walking tests.

A study by Pau et al. (2022) delineated that individuals with moderate to severe disability due to multiple sclerosis exhibit significantly lower area and perimeter measurements in the hip-knee joint couples compared to HCs or those with low to mild disability. Regarding the knee-ankle joint pairs, significant differences were observed among all three groups: HCs, individuals with low to mild disability, and those with moderate to severe disability. A meticulous examination of the hip-knee joint couples indicates that, in the presence of low to mild disability, the average cyclogram of pwMS closely resembles the shape observed in unaffected individuals.

### **Limitations**

Several limitations were encountered during the course of this study, which need to be considered when interpreting the results and implications of the findings. Firstly, this study utilised a new data collection system designed to convert the data of reflective markers into usable kinematic data. While the system was innovative, its novelty brought potential inaccuracies or inconsistencies in the data processing.

Another significant limitation was the environmental conditions of the room housing the GRAIL. The room was not equipped with air conditioning to handle varying weather conditions. Notably, the system encountered significant challenges when the temperature exceeded 20°C. This led to problems with camera calibration due to the heat-sensitive nature of the equipment. Furthermore, the elevated temperatures caused the test participants to transpire, resulting in the reflective markers detaching more easily from their bodies. These issues could compromise the quality and reliability of the kinematic data collected during the study. The testing moments were not standardised by time of day due to the relatively long test protocol and the travel required to Hasselt. Participants with a low

EDSS score are often still a working population, leading the researchers to adopt a flexible approach to maximise participant recruitment.

Additionally, the study experienced several technological issues that halted the testing procedures for an extended period. These interruptions were not only disruptive but also limited the number of participants in the study. The reduced sample size could impact the statistical power of the study and potentially affect the generalizability of the findings. Due to these multiple technical problems, the predicted test duration of 2.5 hours could not be maintained. Most testing sessions lasted around 4 hours which could have influenced the scores for perceived severity of symptoms and state of motivation.

In future biomechanical research projects, it is advised to consider recruiting a significantly larger number of participants than originally intended as the desired sample size. Taking into account the likelihood of substantial missing data, this approach can help in achieving the desired sample size.

In this study, no randomization was applied within the protocol to maintain as much standardisation as possible. In hindsight, the two feedback protocols could have been perfectly randomised to eliminate possible fatigue effects due to the long testing duration.

Lastly, following the data collection, the analyses conducted using MATLAB revealed a few errors. These errors were attributed to markers falling off, the non-registration of cameras, or other technological malfunctions. Such inaccuracies and inconsistencies in the data could have affected the results and may have undermined the validity of the study's conclusions.

In conclusion, while this study aimed to provide valuable insights into gait kinematics using a novel data collection system, the aforementioned limitations should be taken into account when interpreting the results. Future research should focus on addressing these limitations to enhance the reliability and validity of the findings in the context of gait analysis and rehabilitation.

## Conclusion

Real time visual feedback may have a positive influence on knee interlimb coordination. Measurements of joint area are effective for detecting gait asymmetry in low disabled pwMS in contrast to ROM. There was no significant impact of feedback on the intralimb coordination. The presence of feedback during the walking protocol in MS patients was associated with exacerbation of symptoms, including fatigue, muscle weakness, and disruption of gait pattern, compared to the absence of feedback. For the perceived exertion, there was no significant difference between the 2 feedback conditions. Patients experienced the protocol as light to moderate, but the feedback condition had a negative effect on the well being during the intermittent walking. To conclude, while real-time visual feedback on gait speed offers a promising tool for analysing and enhancing certain aspects of gait coordination in MS patients, especially for the knee joint, it simultaneously introduces new challenges in terms of perceived severity of symptoms

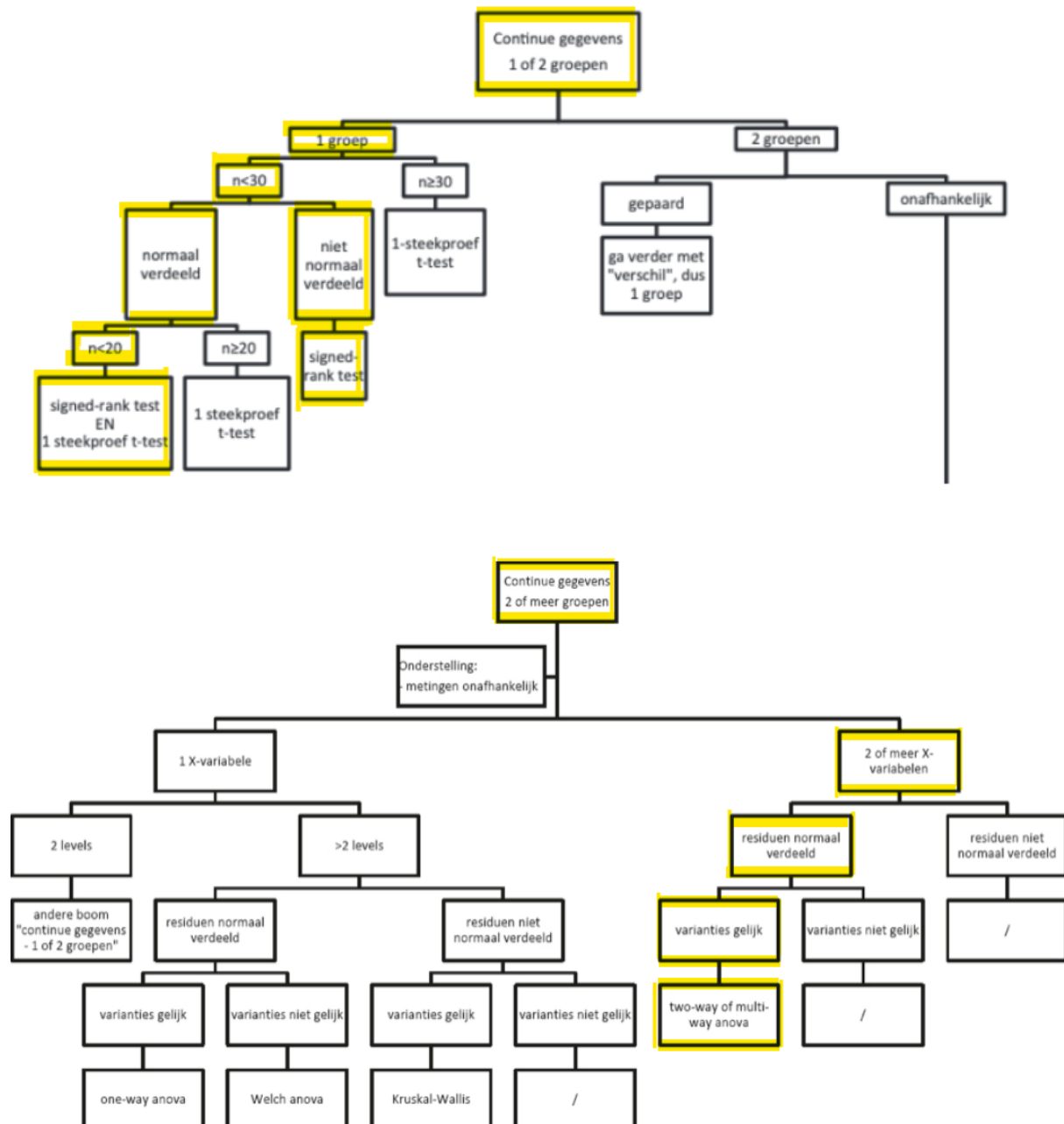
# Appendix

**Table 7**

*Definition and interpretation of kinematic outcome parameters*

| Term      | Definition                                                                                                                                                                                                                                  | Interpretation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perimeter | The perimeter represents the cumulative distance travelled by the joint angle throughout the gait cycle.                                                                                                                                    | <p>The higher the perimeter, the greater the variability and range of motion. This might suggest less consistent and more dynamic movement patterns between 2 joints, potentially indicating less stability or control in the inter joint coordination between joint couples.</p> <p>A smaller perimeter suggests more consistent and restricted movement patterns with less variability in the joint angle throughout the gait cycle; this indicates more stable and controlled inter joint coordination.</p> |
| Area      | The area (degrees) represents the area of the closed curve obtained by each angle-angle diagram. The area provides insights into the range and variability of motion between 2 joints during the gait cycle.                                | The smaller the area, the more symmetrical the gait. A larger area indicates greater movement variability.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| SI        | The Symmetry Index (SI) provides a standardised and quantitative measure to assess the symmetry of gait by comparing specific gait variables between the more affected and less affected limbs                                              | A higher SI indicates increased asymmetry, a lower or 0 SI suggests better symmetry and coordinated movement patterns.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Delta     | Delta represents the asymmetry of the cyclogram points and is calculated as the absolute difference between the orientation of the principal vector e1 (which represents the direction of the maximum variability in the cyclogram) and 45° | <p>The higher delta, the greater the asymmetry in the cyclograms points between left and right joint data, implying less symmetrical and coordinated movement patterns between the limbs</p> <p>A higher delta value may indicate less effective inter limb coordination and could be indicative of gait asymmetry or abnormalities.</p> <p>A lower delta value indicates more symmetrical and coordinated movement patterns between left and right joint data.</p>                                            |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pa                                          | <p>Pa stands for Perimeter to Area ratio. The Pa parameter is a biomechanical metric used to quantify the shape or regularity of the joint cyclograms, specifically in relation to its perimeter and area. <math>Pa = \text{Per}/\sqrt{\text{Area}}</math>.</p> <p>Pa can be related to the complexity or smoothness of the cyclogram which can be used to quantify the symmetry and regularity of movement patterns.</p> | <p>A higher Pa indicates a more irregular cyclogram as it means that the perimeter is relatively larger compared to the area. A lower value indicates a smoother cyclogram.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Phase index (PI)                            | <p><math>PI = \text{area}/\text{perimeter}</math>. PI is used to assess the regularity and symmetry of the gait cycle. Changes in PI can indicate alterations in gait symmetry.</p>                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>A PI value close to 1</b> indicates a nearly symmetrical cyclogram with balanced duration of stance and swing phase.</p> <p>A PI different from 1 suggests asymmetry.</p> <p><b><math>PI &gt; 1</math></b> indicates a larger area, suggesting a more extended cyclogram. This means a longer movement pattern in the gait cycle, i.e. a longer stance phase.</p> <p><b><math>PI &lt; 1</math></b> indicates a larger perimeter, indicating a more compressed or rounded cyclogram. Which indicates a shorter movement pattern in the gait cycle. It refers to a longer swing phase compared to the stance phase.</p> |
| Interlimb coordination                      | <p>The coordination and synchronisation of movements between different limbs of the body. Left - right comparison.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Higher inter limb coordination indicates more synchronised and coordinated movements. Low values reflect inefficient and ineffective movement patterns with desynchronised and uncoordinated movement between different limbs.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Intralimb coordination<br>or<br>inter joint | <p>The coordination and synchronisation of movement within a single limb. i.e. hip-knee comparison</p> <p>Inter- joint = intralimb</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>High values indicate synchronised and coordinated movement reflecting efficient and effective patterns.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



**Fig 8.** Decision tree

## References

- Alonso, A., & Hernán, M. A. (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology*, 71(2), 129–135. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34>
- An, J., Wulf, G., & Kim, S. (2013). Increased Carry Distance and X-Factor Stretch in Golf Through an External Focus of Attention. *Journal of Motor Learning and Development*, 1(1), 2–11. <https://doi.org/10.1123/jmld.1.1.2>
- Benedict, R. H., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N. G., Hudson, L. D., & Rudick, R. A. (2017). Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(5), 721–733. <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>
- Brick, N. E., Fitzpatrick, B. G., Turkington, R., & Mallett, J. (2019). Anticipated task difficulty provokes pace conservation and slower running performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(4), 734–743. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000001844>
- 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>
- Carolyn E. Schwartz S, Linda Coulthard-Morris, MA, Qi Zeng, MS, Paul Retzlaff, PhD. Measuring Self-Efficacy in People With Multiple Sclerosis: A Validation Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:394-8.
- Charlier, D., Robben, T. (2023) *Can real-time 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 [ongepubliceerde pilot study]*. Universiteit Hasselt
- Clark, D. (2015). Automaticity of walking: functional significance, mechanisms, measurement and rehabilitation strategies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00246>
- Enoka, R. M., Almuklass, A. M., Alenazy, M., Alvarez, E., & Duchateau, J. (2021). Distinguishing between Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis.

- Neurorehabilitation and Neural Repair*, 35(11), 960–973.  
<https://doi.org/10.1177/15459683211046257>
- 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>
- Filli, L., Sutter, T., Easthope, C. S., Killeen, T., Meyer, C., Reuter, K., Lörincz, L., Bolliger, M., Weller, M., Curt, A., Straumann, D., Linnebank, M., & Zörner, B. (2018). Profiling walking dysfunction in multiple sclerosis: characterisation, classification and progression over time. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22676-0>
- Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*. 2002;8:523–526.
- Heesen, C., Böhm, J., Reich, C., Kasper, J. C., Goebel, M., & Gold, S. H. (2008). Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(7), 988–991. <https://doi.org/10.1177/1352458508088916>
- Hernandez, M. A., O'Donnell, E., Chaparro, G., Holtzer, R., Izzetoglu, M., Sandroff, B. M., & Motl, R. W. (2019). Brain Activation Changes During Balance- and Attention-Demanding Tasks in Middle- and Older-Aged Adults With Multiple Sclerosis. *Motor Control*, 23(4), 498–517. <https://doi.org/10.1123/mc.2018-0044>
- Herrmann, C. (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-a review of validation data and clinical results. *Journal of psychosomatic research*, 42(1), 17-41.
- Hobart, J. C., Riazi, A., Lamping, D. L., Fitzpatrick, R., & Thompson, A. J. (2003). Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*, 60(1), 31-36.
- Klineova, S., & Lublin, F. D. (2018). Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(9), a028928. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>

- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80(4), 409–416. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31827f07be>
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444.
- Leone, C., Severijns, D., Doležalová, V., Baert, I., Dalgas, U., Romberg, A., Bethoux, F., Gebara, B., Medina, C. S., Maamâgi, H., Rasova, K., De Noordhout, B. M., Knuts, K., Skjerbæk, A. G., Jensen, E. C., Wagner, J. M., & Feys, P. (2015). Prevalence of Walking-Related Motor Fatigue in Persons With Multiple Sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(4), 373–383. <https://doi.org/10.1177/1545968315597070>
- Lind, E., Welch, A., & Ekkekakis, P. (2009). Do ‘Mind over Muscle’ Strategies Work? *Sports Medicine*, 39(9), 743–764. <https://doi.org/10.2165/11315120-000000000-00000>
- Lohse, K. R., Sherwood, D. R., & Healy, A. F. (2010). How changing the focus of attention affects performance, kinematics, and electromyography in dart throwing. *Human Movement Science*, 29(4), 542–555. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2010.05.001>
- Martin, C. L., Phillips, B. A., Kilpatrick, T. J., Butzkueven, H., Tubridy, N., McDonald, E., & Galea, M. P. (2006). Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(5), 620-628.
- Motl, R. W., Balto, J. M., Ensari, I., & Hubbard, E. A. (2017). Self-efficacy and walking performance in persons with multiple sclerosis. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 41(2), 114–118. <https://doi.org/10.1097/npt.0000000000000172>
- Oh, S., Song, M., & Kim, J. (2018). Validating attentive locomotion training using interactive treadmill: an fNIRS study. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0472-x>
- Pau, M., Coghe, G., Atzeni, C., Corona, F., Pilloni, G., Marrosu, M. G., Cocco, E., & Sforza, C. (2014). Novel characterization of gait impairments in people with multiple sclerosis by means of the gait profile score. *Journal of the Neurological Sciences*, 345(1–2), 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.07.032>
- Pau, M., Leban, B., Massa, D., Porta, M., Frau, J., Coghe, G., & Cocco, E. (2022). Inter-joint coordination during gait in people with multiple sclerosis: A focus on the effect of

- disability. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 60, 103741. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103741>
- Pau, M., Marzullo, P., Leban, B., Porta, M., Sforza, C., & Cimolin, V. (2021). Kinematics Adaptation and Inter-Limb Symmetry during Gait in Obese Adults. *Sensors*, 21(17), 5980. <https://doi.org/10.3390/s21175980>
- Piper, S. K., Krueger, A., Koch, S., Mehnert, J., Habermehl, C., Steinbrink, J., Obrig, H., & Schmitz, C. (2014). A wearable multi-channel fNIRS system for brain imaging in freely moving subjects. *NeuroImage*, 85, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.062>
- Porter, J. M., Nolan, R. P., Ostrowski, E. J., & Wulf, G. (2010). Directing Attention Externally Enhances Agility Performance: A Qualitative and Quantitative Analysis of the Efficacy of Using Verbal Instructions to Focus Attention. *Frontiers in Psychology*, 1. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00216>
- 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. *Clinical Biomechanics*, 96, 105668. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2022.105668>
- Salehi, R., Mofateh, R., Mehravar, M., Negahban, H., Tajali, S., & Monjezi, S. (2020). Comparison of the lower limb inter-segmental coordination during walking between healthy controls and people with multiple sclerosis with and without fall history. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 41, 102053. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102053>
- Sandry, J., Simonet, D. V., Brandstadter, R., Krieger, S., Sand, I. K., Graney, R. A., ... & Sumowski, J. F. (2021). The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) is sensitive but non-specific in MS: Lexical access speed, memory, and information processing speed independently contribute to SDMT performance. *Multiple sclerosis and related disorders*, 51, 102950.
- Sangani, S., Patterson, K. K., Fung, J., & Lamontagne, A. (2022). Instantaneous effect of real-time avatar visual feedback on interlimb coordination during walking post-stroke. *Clinical Biomechanics*, 100, 105821.
- Santinelli, F. B., Ramari, C., Poncelet, M., Severijns, D., Kos, D., Pau, M., ... & Feys, P. (2024). Between-day reliability of the gait characteristics and their changes during the 6-

- minute walking test in people with multiple sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 38(2), 75-86.
- Shafizadeh, M., Platt, G. K., & Mohammadi, B. (2013). Effects of different focus of attention rehabilitative training on gait performance in Multiple Sclerosis patients. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 17(1), 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2012.04.005>
- Simoneau, M., Bégin, F., & Teasdale, N. (2006). The effects of moderate fatigue on dynamic balance control and attentional demands. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/1743-0003-3-22>
- Van den Bogert, A. J., Geijtenbeek, T., Even-Zohar, O., Steenbrink, F., & Hardin, E. C. (2013). A real-time system for biomechanical analysis of human movement and muscle function. *Medical & biological engineering & computing*, 51, 1069-1077.
- 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. *International Journal of Rehabilitation Research*, 44(2), 118–125. <https://doi.org/10.1097/mrr.0000000000000457>
- Weller D, Filli L, Meyer C, Lörincz L, Linnebank M, Weller M, Curt A, Zörner B. Impaired speed-dependent modulation of the gait pattern in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2020 Oct;267(10):2998-3007. doi: 10.1007/s00415-020-09965-3. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32500374.
- Weller, D., Filli, L., Meyer, C., Lörincz, L., Linnebank, M., Weller, M., Curt, A., & Zörner, B. (2020). Impaired speed-dependent modulation of the gait pattern in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 267(10), 2998–3007. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09965-3>
- Wulf, G., Chiviacowsky, S., & Lewthwaite, R. (2012). Altering mindset can enhance motor learning in older adults. *Psychology and Aging*, 27(1), 14–21. <https://doi.org/10.1037/a0025718>
- Wulf, G., & Lewthwaite, R. (2016). Optimizing Performance Through Intrinsic Motivation and Attention for Learning: The OPTIMAL Theory of Motor Learning. *Psychonomic Bulletin & Review*, 23(5), 1382-1414

# Documentation

## Registration form



Inschrijvingsformulier verdediging masterproef academiejaar 2023-2024,  
*Registration form jury Master's thesis academic year 2023-2024,*

### GEGEVENS STUDENT - INFORMATION STUDENT

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

Stamnummer + naam: **1952112 Nijskens Lauren**  
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 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 luik A aan. Bezorg het formulier aan je promotoren voor de aanvullingen in luik B. Zorg dat het formulier ondertekend en gedateerd wordt door jezelf en je promotoren in luik 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.*

### LUIK 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: **THE ROLE OF VISUAL REAL-TIME FEEDBACK ON GAIT BIOMECHANICS: INTER-LIMB AND INTRA-LIMB COORDINATION DURING PROLONGED INTERMITTENT WALKING IN PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

☐ behouden - keep

☐ wijzigen - change to:

/:

☐ 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): **Dries Molenaers**

☒ 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 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

**LUIK 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)*

24/05/2024


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

25/05/2024





Inschrijvingsformulier verdediging masterproef academiejaar 2023-2024,  
*Registration form jury Master's thesis academic year 2023-2024,*

#### GEGEVENS STUDENT - INFORMATION STUDENT

Faculteit/School: **Faculteit Revalidatiewetenschappen**

Faculty/School: **Rehabilitation Sciences**

Stamnummer + naam: **1952604 Molenaers Dries**

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 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 luik A aan. Bezorg het formulier aan je promotoren voor de aanvullingen in luik B. Zorg dat het formulier ondertekend en gedateerd wordt door jezelf en je promotoren in luik 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.*

#### LUIK 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: THE ROLE OF VISUAL REAL-TIME FEEDBACK ON GAIT BIOMECHANICS, INTER-LIMB AND INTRA-LIMB COORDINATION DURING PROLONGED INTERMITTENT WALKING IN PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS

☒ behouden - keep

☐ wijzigen - change to:

/:

☐ 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): Lauren Nijsskens

☒ 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 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:

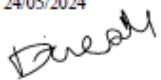
☐ niet te verdedigen/not to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time

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

**LUIK 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)*

24/05/2024


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

25/05/2024



## 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, 3950 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<br>(Fysiotherapeut) | Hoofdonderzoeker | Informatie, problemen, bezorgdheden | Decaan van de faculteit Revalidatiewetenschappen en te UHasselt<br>peter.feys@uhasselt.be                          |
| Dr. Cintia Ramari<br>(Sportwetenschapper)    | Studie Personeel | Informatie, problemen, bezorgdheden | Postdoctoraal onderzoeker aan de faculteit Revalidatiewetenschappen, UHasselt<br>cintia.ramariferreira@uhasselt.be |
|                                              |                  |                                     |                                                                                                                    |
|                                              |                  |                                     |                                                                                                                    |

|                                                                  |                                                                    |                                                   |                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Allianz Global Corporate & Specialty SE<br>Branch Office Belgium | Verzekeringsmaatschappij van de opdrachtgever                      | Betwisting of klacht over een schadeclaim         | Allianz goedgekeurd en toegevoegd<br><br>Allianz Global Corporate & Specialty SE<br>Branch Office Belgium<br>Uitbreidingstraat 86 – B-2600 Berchem 72770<br>Tel. +32 3 304 16 00<br>Fax +32 3 304 16 99 |
|                                                                  | Functionaris voor gegevensbescherming van het <b>studiecentrum</b> | Vragen over de vertrouwelijkheid van u gegevens   | Uhasselt:<br>privacy@uhasselt.be                                                                                                                                                                        |
|                                                                  | Belgische gegevensbeschermingsautoriteit                           | Klachten over de vertrouwelijkheid van u gegevens | E-mail: <a href="mailto:contact@apd-gba.be">contact@apd-gba.be</a>                                                                                                                                      |

## 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 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 is, 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 exclusiecriteria:**

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

**Exclusiecriteria:**

- 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 heeft (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 dat 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 uw 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 1 testsessie. Deze sessie duurt ongeveer 2 uur en 30 minuten, inclusief voorbereiding van apparatuur en rusttijd. Hieronder beschrijven we wat in deze sessie gebeurt.

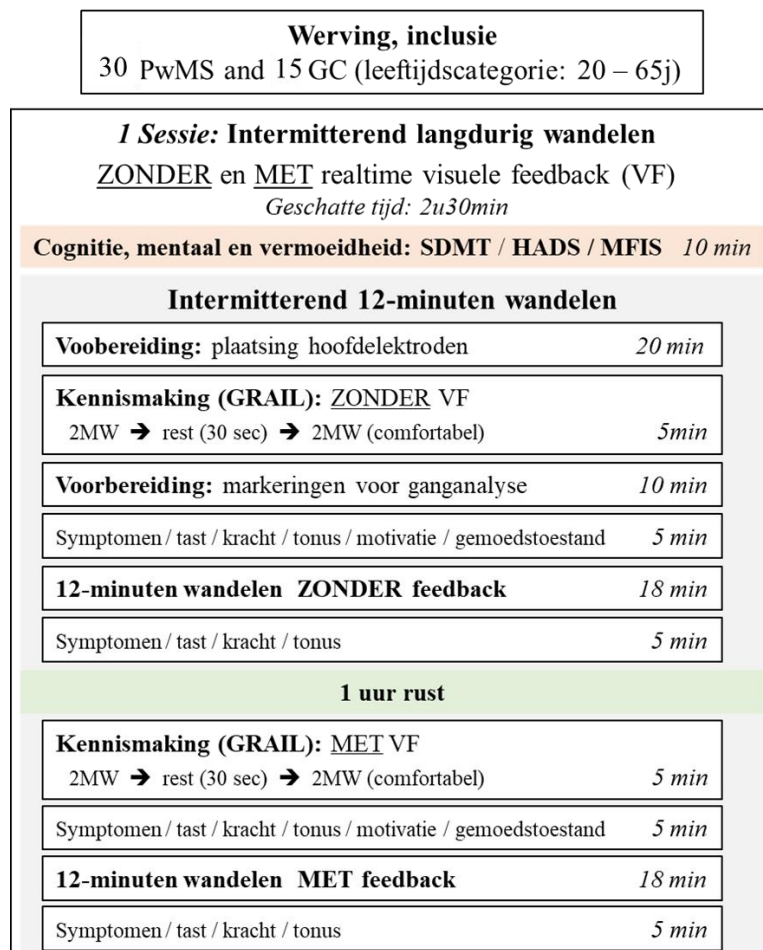
Sessie 1: In een eerste deel zal u de symbol digit modality test (SDMT) uitvoeren om het cognitief functioneren (informatieverwerkingssnelheid) te meten. U zal ook een vragenlijst invullen over zelfeffectiviteit, namelijk de Multiple Sclerosis Self-Efficacy Scale (MSSE). Evenzeer zal u vragenlijsten krijgen over angst, depressie (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) en algemene vermoeidheid (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS). Daarnaast zullen er nog vragen worden gesteld door middel van een 'symptoom inventarisatie', over algemene vermoeidheid, spierversmoeidheid, evenwicht, looppatroon, spierzwakte, spasticiteit, sensorische stoornissen, duizeligheid en slechthziendheid. Verder wordt ook gevraagd naar uw gemoedstoestand en motivatie. Tenslotte wordt met een pijnmeter gemeten of u bepaalde druk op een spier als onaangenaam ervaart.

In een tweede deel zal u kennismaken met de loopband (GRAIL, MOTTEK, 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 bij aandacht en bewegingsplanning.

U zal 1 minuut wandelen op de loopband (GRAIL) aan een comfortabele snelheid. U zal 1 minuut rechtstaan waarbij de hersenactiviteit gemeten wordt. Vervolgens wandelt u een eerste keer intermitterend 12 minuten (zes keer 2 minuten wandelen gevolgd door rust). Tijdens en na dit protocol zullen er vragen worden gesteld omtrent waargenomen vermoeidheid, zullen symptomen worden geïnventariseerd en zullen pijnmetingen worden uitgevoerd. Vervolgens wordt er een rustperiode van 1 uur ingelast. Nadien wandelt u een tweede keer intermitterend 12 minuten (zes keer 2 minuten wandelen gevolgd door rust). Tijdens deze tweede keer zal er, in tegenstelling tot de eerste keer, dadelijk feedback over uw wandelsnelheid te zien zijn op een groot scherm (zogenaamd 'real-time visual 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 bij 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.

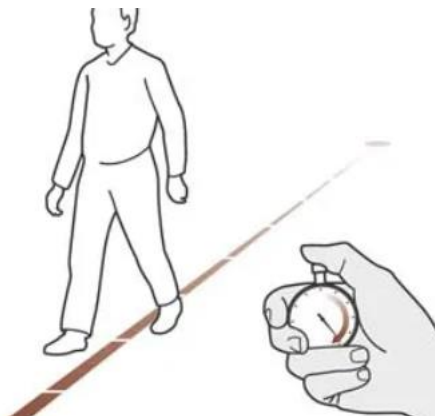
| Sleutel |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C       | ⊖ | ⊢ | ⌈ | ⊣ | > | + | ⌋ | ⊥ |
| 1       | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C | ⊣ | ⊖ | C | ⊢ | > | ⊖ | ⌈ | C | > | ⊖ | C | > | C | ⊖ |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

### 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 heeft 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, spierversmoeidheid, 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.

### **tast/gevoel sensatie**

De drukpijndrempel, als de minimale hoeveelheid druk waarbij het gevoel van druk als 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**

### **Motivatatie staat**

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

### **Gedachte classificatie**

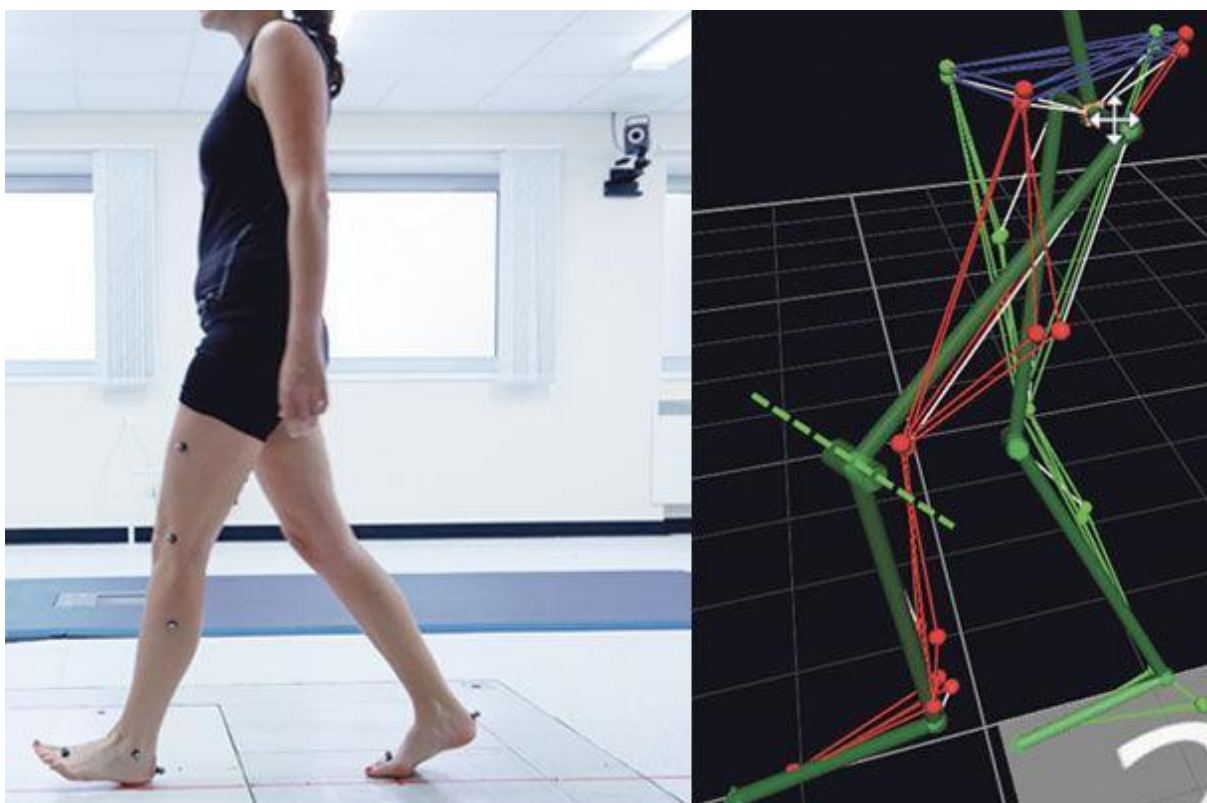
Deelnemers zullen tijdens elke rustperiode gevraagd worden hun gedachten uit te leggen aan de onderzoeker. Een enkele vraag 'wat dacht u tijdens het wandelen?' wordt aan de deelnemer gesteld en gebruikt voor verdere classificatie. In de door de onderzoeker geclassificeerde methode is het de onderzoeker, niet de deelnemer, die de 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 degewrichtsbewegingen 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 getallen 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 uweigen comfortabele snelheid (5 minuten) gevolgd door twee periodes van 2 minuten zo snel mogelijk wandelen (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/](http://www.motekmedical.com/solution/grail/)) aanwezig bij de Technologie centrum, campus Diepenbeek, UHasselt.

### Hersenactiviteit

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 hersenactiviteit gebeuren 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 u 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).

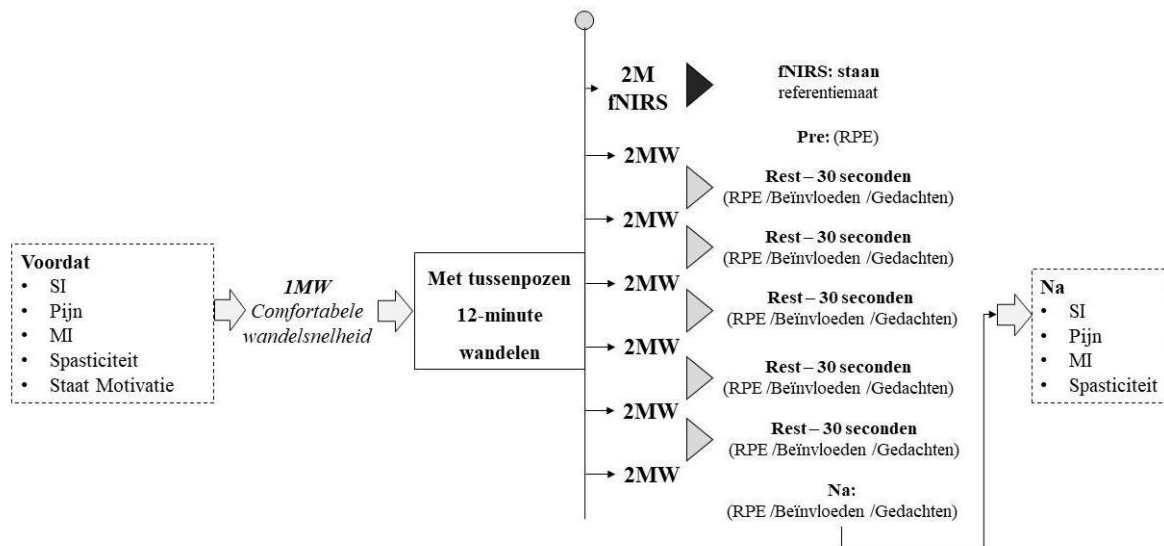
## **WANDEL PROTOCOL**

### **Intermitterende 12 minuten wandelen: MET en ZONDER realtime visuele feedback**

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

Dit wandel protocol is elke keer identiek. Tijdens de tweede keer 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 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 gelaatsschild (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, balpenen 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.

### 1. 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.

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

#### 2.1. 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 harnas 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.

#### 2.2. 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.

#### 2.3. 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.

#### 2.4. 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.

### 3. 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 "FOUTLOZE" AANSPRAKELIJKHEID <sup>[1]</sup>). 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.

4. 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 één dag zult uitvoeren, hebben nieuwe soorten behandelingen geen invloed op uw deelname aan deze studie.

5. 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 I.§ 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.

#### 5.1. 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.

## 5.2. 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
- er een andere reden is die u zal worden uitgelegd.

## 5.3. 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.

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

### 6.1. 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, vindt 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.

## 6.2. Andere uitgaven die betaald worden door de opdrachtgever

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

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

### 7.1. 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.

### 7.2. 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.

### 7.3. 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.

#### 7.4. 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**.

#### 7.5. 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

#### 7.6. 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.

#### 7.7. 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. <sup>[4]</sup>).

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

#### 7.8. 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.

#### 7.9. 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.

#### 8. 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.

## 9. 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 |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|

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/MMM/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

---

[1] Dit strookt met artikel 29 van de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de mensen en de toepasselijke koninklijke besluiten.

[2] Algemene Verordening Gegevensbescherming nr. 2016/679 van het Europees Parlement en van de Raad van 27 april 2016 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens en tot intrekking van Richtlijn 95/46/EG.

[3] Belgische wet van 30 juli 2018 betreffende de bescherming van natuurlijke personen met betrekking tot de verwerking van persoonsgegevens.

[4] Overeenkomstig hoofdstuk 4.3. van de richtlijn van de Commissie : Richtsnoeren voor het plaatsen en publiceren van resultaatgerelateerde informatie over klinische proeven in verband met de tenuitvoerlegging van artikel 57, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004 en artikel 41, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1901/2006 - 2012/302/03.