

Duchenne en bewegen



Samenvatting

Doel: Middels een literatuurstudie onderzoeken wat er bekend is over verschillende vormen van bewegen, die toepasbaar zijn bij de ziekte van Duchenne.

Methode: Zes RCT's met dieren, één RCT met patiënten en vijf reviews zijn beoordeeld en gebruikt voor het beantwoorden van de vraagstelling. Daarnaast zijn boeken en internetbronnen gebruikt.

Resultaten: Uit de resultaten van de RCT's blijkt dat laag intensieve training, duur-, kracht- en vrijwillig trainen voordelen oplevert, zonder optreden van extra schade. Uit de resultaten van de reviews blijkt allereerst dat exacte parameters voor bewegen bij Duchenne onbekend zijn. Vrijwillig trainen en zwemmen wordt aanbevolen, excentrisch trainen dient vermeden te worden. Daarnaast blijkt uit de reviews de noodzaak van meer onderzoek.

Conclusie: De conclusie van dit artikel is dat er nog weinig bekend is over verschillende vormen van bewegen die toepasbaar zijn bij de ziekte van Duchenne. Een fysiotherapeut nu kan laag intensief trainen, waarbij hij afgaat op de wensen van de patiënt en excentrisch training vermijdt. Deze training dient zo vroeg mogelijk begonnen te worden.

Doordat er weinig onderzoeken met patiënten zijn en de dierstudies de afgelopen 14 jaren weinig vooruitgang geboekt hebben, is toekomstig onderzoek met patiënten aanbevolen.

Trefwoorden: Duchenne muscular dystrophy, DMD, exercise, rehabilitation, training support, training activity, physical therapy, physiotherapy

Abstract

Purpose: Investigate what's known in the literature about different forms of exercise, useful in Duchenne muscular dystrophy (DMD).

Method: Six RCT's with animals, one RCT with patients and five reviews are judged and used to get an answer to the research question. In addition to these sources, books and internet were used.

Results: The RCT's showed benefits of low intensive, endurance-, strength- and voluntary exercise. These forms of exercise showed that they were not a cause of more damage. The reviews showed that there less knowledge about parameters for exercising in case of DMD. Voluntary exercise and swimming are recommended, while eccentric training should be avoided.

Conclusion: In conclusion, there is little knowledge about different forms of exercise, useful in DMD. A physical therapist can instruct a patient to do low intensive exercise, thereby listening to the patients' wishes. This exercise should be initiated as early as possible. Due to little research on patients and little progression in animal-studies; research with patients is recommended.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, DMD, exercise, rehabilitation, training support, training activity, physical therapy, physiotherapy

Inleiding

Bewegen is goed voor kinderen, zo beogen vele instanties. Daarom wordt het veel gestimuleerd en geadviseerd (NISB, Lekker Fit Rotterdam). Deze adviezen zijn echter gebaseerd op onderzoeken met gezonde kinderen (Turley, 1997). Maar hoe zit dit met chronisch zieke kinderen? Hebben zij belang bij bewegen? Vermindert het de symptomen, ofwel wat is het voordeel van bewegen bij chronisch zieke kinderen? Voor sommige ziektes in nog erg weinig onderzoek gedaan naar de effecten van bewegen op de spieren; de ziekte van Duchenne is daarvan een voorbeeld (Grange & Call, 2007).

De ziekte van Duchenne is een progressieve, erfelijke spierdystrofieziekte, gelokaliseerd op chromosoom Xp21 (Dunnen, Visser & Bakker 2002, Francke, Ochs, Martinville, Giacalone, Lindgren, Distèche, Pagon, Hofker, Ommen, Pearson & Wedgwood, 1985). Omdat de ziekte X-chromosomaal gebonden is, komt de ziekte voornamelijk voor bij jongens. De ziekte van Duchenne komt bij ongeveer 1:4000 jongetjes voor (NINDS, erfocentrum 2014). Deze ziekte veroorzaakt spierdystrofie door dystrofische veranderingen in de spier, en is verantwoordelijk voor de stevigheid van het celmembraan. Hieraan gekoppeld is het proces van afbraak en herstel van spiervezels (Hosaka, Yokota, Miyagoe-Suzuki., Yuasa, Imamura, Matsuda, Ikemoto, Kameya & Takeda, 2002).

De ziekte komt tot uiting in motorische ontwikkelingsachterstand en spierzwakte. Ongeveer de helft van de patiënten loopt pas met achttien maanden, in tegenstelling tot twaalf maanden gemiddeld bij gezonde kinderen.

Voor het vijfde levensjaar komt bij 80% van de patiënten de ziekte openbaar (Emery & Muntoni 2003). De eerste symptomen zijn vaak vallen, op de tenen lopen en de patiënten hebben een heel specifieke manier van opstaan, het zogeheten Gowers sign (Emery & Muntoni 2013, Tyler, 2003). Een afbeelding van het Gowers' sign is opgenomen als afbeelding 1 in bijlage 1. De officiële diagnose wordt vaak op acht- tot negenjarige leeftijd gesteld aan de hand van bloedonderzoek en een spierbiopsie (Darras, Miller & Urion, 2011). Het functieverlies neemt toe naarmate de patiënten ouder worden en rond het twaalfde levensjaar zijn de meeste patiënten rolstoel gebonden. Cardiomyopathie komt veelvuldig voor en is vaak de doodsoorzaak (Emery & Muntoni 2003, NINDS).

In de literatuur is een aantal richtlijnen bekend over de behandeling van Duchenne (Yiu & Kornberg 2008, Manzur & Muntoni 2002, Guglieri & Bushby 2011). Hierin worden doelen, aanwijzingen en parameters gegeven voor fysiotherapie. Over de rol van bewegen is echter weinig bekend. Ook in 2007 (Kinali & Manzur 2007), 2008 (Manzur, Kinali & Muntoni) en 2010 (Bushby, Finkel, Birnkant, Case, Clemens, Cripe, Kaul, Kinnett, McDonald, Pandya, Poysky, Shapiro, Tomezsko & Constantin) zijn richtlijnen geschreven. Enkel Kinali & Manzur geven een enkele aanwijzing voor zwemmen, en Bushby et al. adviseren submaximale training. Dit geeft weinig specifieke aanwijzingen en parameters, want nergens wordt benoemd hoe om te gaan met de spierpijn en spiervermoeidheid die patiënten ervaren tijdens en na training (Angelini & Tasca 2012, Heydemann & McNally 2009).

Kortom, het is nog onduidelijk of bewegen goed is en, zo ja, in welke vorm. Het doel van dit artikel is het geven van een overzicht van de bestaande literatuur met betrekking tot bewegen bij Duchenne. Dit artikel wordt geschreven aan de hand van de volgende onderzoeksvraag:

‘Wat is er in de literatuur bekend over de verschillende vormen van bewegen die toepasbaar zijn bij de ziekte van Duchenne?’

Methode

Om een antwoord te vinden op de onderzoeksvraag is gezocht met de zoekmachines Google Scholar, MEDline, PUBmed, CINAHL en Cochrane. Daartoe is gebruik gemaakt van de zoekstring (*duchenne muscular dystrophy OR duchenne type progressive muscular dystrophy OR dystrophy, duchenne muscular OR muscular dystrophy, duchenne OR muscular dystrophy, pseudohypertrophic progressive, duchenne type OR progressive muscular dystrophy, duchenne type*) AND (*exercise OR rehabilitation OR training support OR training activity OR training activities OR physical therapy OR physiotherapy OR treatment*).

Bij deze eerste stap van zoeken wordt een selectie gemaakt voor artikelen vanaf 2000. Dan wordt een selectie gemaakt voor de verkrijgbare (free) full text artikelen. De dan beschikbare artikelen worden geselecteerd op basis van titel en abstract. De daarvoor geldende inclusiecriteria zijn:

- De studie onderzoekt alleen de interventie bewegen.
- De interventie dient enige tijd toegepast te zijn, en de interventie dient omschreven te zijn qua inhoud.

Van deze geïnccludeerde artikelen wordt de full-text gelezen. Op basis van deze full text wordt dan gekozen voor artikelen met niveau bewijslast A1, A2 en B; dit betreft RCT's en reviews. Om dit niveau van bewijslast te scoren, dient een methodologische kwaliteit van de artikelen gescoord te worden; voor de RCT's wordt hiertoe gebruik gemaakt van de Pedro-score. De vragen om de Pedro-score te bepalen, zijn opgenomen in tabel 1 (bijlage 2). De uitkomsten hiervan zijn opgenomen in de tabellen 4 en 5. RCT's dienen een Pedro-score te hebben van minimaal 4. Voor de methodologische kwaliteit van reviews wordt gebruikt gemaakt van de beoordelingslijsten van Cochrane. Deze lijsten zijn overgenomen uit het boek *Inleiding in Evidence-Based Medicine* (Scholten, Offringa, Assendelft 2013). De vragen zijn opgenomen in bijlage 2 (tabel 7), reviews dienen een betrouwbaar en bruikbaar te zijn, met een positieve beoordeling vanuit de beoordelingslijst. De uitslag van hiervan is opgenomen in tabel 5.

Resultaten

Ter beantwoording van de hoofdvraag: 'Wat is er bekend in de literatuur over de verschillende vormen van bewegen die toepasbaar zijn bij de ziekte van Duchenne?' zijn twaalf artikelen gevonden. Deze twaalf artikelen zijn gevonden in de beschreven zoekmachines. Deze artikelen beslaan vier reviews en een workshop-report over bewegen bij patiënten met Duchenne, vijf randomised controlled tests (RCT's) met muizen, een RCT met honden en één RCT met mensen (Jansen, Van Alfen, Geurts, De Groot 2010, 2013). Deze RCT met mensen is als enige van de gevonden en geïnccludeerde artikelen uitgevoerd in Nederland.

In de flowchart (figuur 1) is inzichtelijk gemaakt hoe uit 1324 artikelen deze 12 artikelen gescreend zijn. Vanuit deze 1324 zijn eerst de verkrijgbare free full text artikelen geselecteerd; niet verkrijgbaar waren 610 artikelen. Op basis van titel en abstract vielen toen 678 artikelen af; 36 artikelen waren relevant op basis van titel en abstract. Van deze 36 artikelen waren 12 duplicaat van een ander geïnccludeerd artikel. Bij het lezen van de full text vielen vijf artikelen af vanwege hun inhoud; er bleven 19 artikelen over.

Van de overgebleven 19 artikelen vielen negen artikelen af vanwege hun methodologische kwaliteit. Deze negen artikelen betroffen twee editorials, zes richtlijnen en een case-report. Het case-report (Skura, Padden 2005) en de twee editorials (Baxter 2010 / Tay, Lin 2012) zijn van dusdanig lage methodologische kwaliteit dat deze geëxcludeerd zijn. Voor het case-report geldt een waarde C, voor de editorials een waarde D; zie tabel 3 bijlage 2. Zoals

beschreven in de methode, worden ter beantwoording van de hoofdvraag RCT's en reviews geïnccludeerd; daarom zijn deze negen artikelen niet gebruikt.

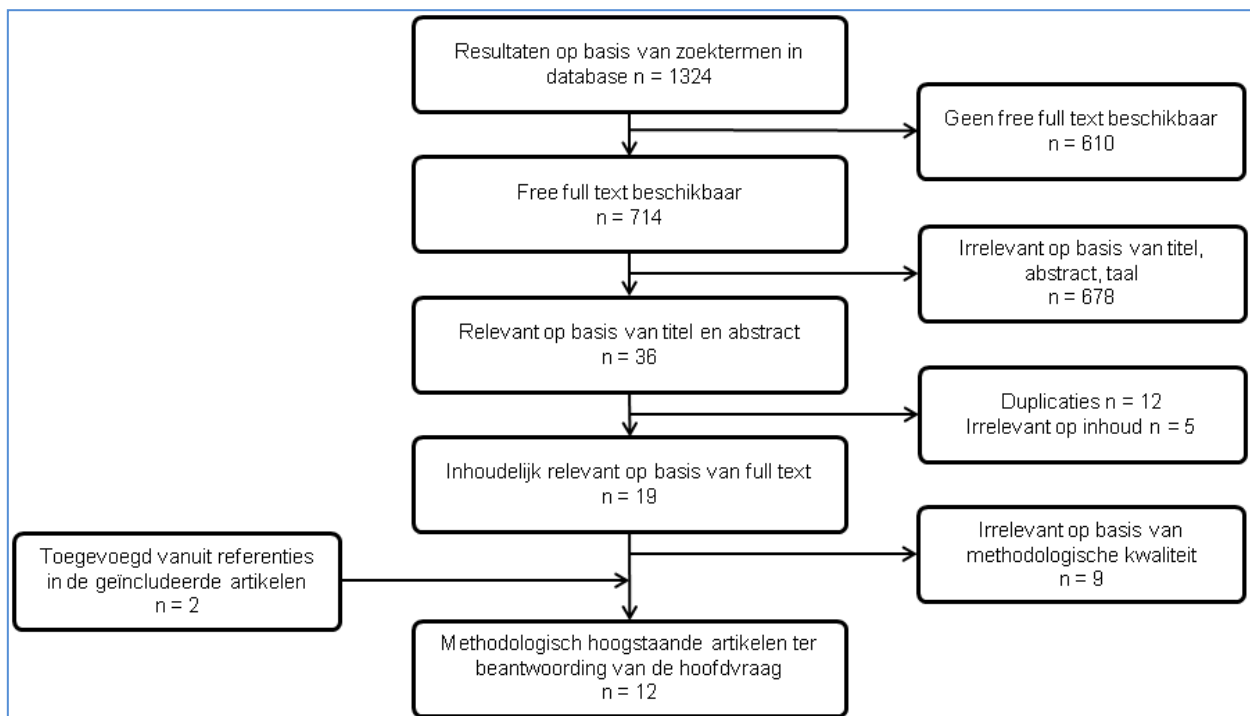
Vanuit de geïnccludeerde artikelen is een tweetal artikelen opgenomen, vanwege de grote relevantie voor een zo volledig mogelijk beantwoording van de onderzoeksvraag.

Vanuit de geïnccludeerde artikelen blijkt een studie vaak gebruikt te worden, en dat is de reden dat er later twee artikelen opgenomen zijn ter beantwoording van de hoofdvraag.

De reviews zijn afkomstig uit de USA, Frankrijk, UK en Brazilië. De RCT's met muizen zijn gedaan in Australië, USA en Italië. De RCT met honden is gedaan in Brazilië. In het algemeen genomen, kan gezegd worden dat er veel onderzoek gedaan is de USA en de UK, ook Brazilië doet veel onderzoek met diverse vormen van bewegen bij Duchenne.

In de resultaten wordt een onderscheid gemaakt tussen de studies (RCT's) met dieren (tabel 4) enerzijds en anderzijds de reviews en patiëntenstudie (tabel 5).

Figuur 1 - flowchart



RCT's met dieren

Een beknopt overzicht van de onderzoeken met dieren staat in tabel 4. De onderzoeken met dieren beslaan vijf RCT's met muizen en een RCT met honden. Studies met muizen gebruiken voor hun interventie zogeheten mdx-muizen; deze muizen tonen een degeneratie- en regeneratieproces in hun spieren dat gelijk is in patiënten met Duchenne. Deze muizen zullen gedurende deze review aangeduid worden met 'mdx-muizen'. In de meeste studies worden gezonde muizen gebruikt ter controle. Dit zijn de C57BL/10-muizen, zij zullen aangeduid worden met 'gezonde muizen'.

Landisch, Kosir, Nelson, Baltgalvis en Lowe (2008) beschrijven een gerandomiseerd controle-onderzoek met muizen. In dit onderzoek worden gezonde muizen en mdx-muizen getraind. In beide groepen is zowel een interventie- als een controlegroep. De muizen rennen op vrijwillige basis, dat wil zeggen dat ze een tredmolen hebben en daarmee zelf bepalen hoeveel ze per dag bewegen. De testperiode is 60 dagen. Als resultaat van dit onderzoek is onderzocht of er adaptaties optreden bij de mdx-muizen. De primaire uitkomsten laten bij de mdx-muizen zien dat de doorsnee-oppervlakte (CSS) van alle spiervezels 24% groter is ($p=0.018$); er treedt een verschuiving op naar het glycolytische spiervezel type II-X ($p=0.020$); de mitochondriële activiteit is lager ($p<0.05$). Er is geen significant verschil in de capillariteit van de spiervezels van beide muizen. Centrale nucleï in de spiervezels duiden op degeneratie en regeneratie, bij dit onderzoek was er geen toename van centrale nucleï.

Secundaire uitkomsten zijn het gewicht, de spiermassa en de gelopen afstanden. De mdx-muizen rennen 25% minder ($p=0.010$), ze hebben 40% minder kooiactiviteit. De kooiactiviteit komt overeen met de tijd die ze actief zijn; die is ook 40% minder ($p=0.044$). Een lagere kooiactiviteit is mogelijk een spier-sparende strategie; door naast de trainingen minder actief te zijn, kan de training wel voltooid worden. De gezonde rennende muizen hebben een lagere totale lichaamsmassa dan de controlegroep. De mdx-muizen hebben geen verschil in totale lichaamsmassa, wel laten zij een toename van spiermassa zien (30%). Concluderend is na 60 dagen trainen op vrijwillige basis zijn er adaptaties opgetreden, zoals die optreden in gezonde muizen, behalve een toename van de mitochondriële activiteit.

De onderzoekers Call, McKeehen, Novotny en Lowe (2010) tonen in een 12 weken durende studie de effecten van verschillende soorten vrijwillig bewegen bij 34 mdx-muizen. Er zijn drie groepen: muizen die rennen in een treadmill zonder weerstand = Free Wheel (FW) $n=10$; muizen die rennen in een tredmolen met toenemende weerstand = Resistance Wheel (RW) $n=13$; muizen die geen tredmolen hebben, Sedentary (S) $n=11$. Het gewicht en de kooiactiviteit wordt dagelijks gemeten, de primaire resultaten krachtmoment ('dorsiflexion torque'), kracht van de voorpoot en de totale lichaamsspierspanning worden gemeten na vier, acht en 12 weken.

De krachtmomenten van de voorpoot tonen geen significante verschillen tussen de groepen, wel in de tijd ($p<0.001$). De beide interventiegroepen FW en RW tonen een toename van de grijpkracht van de voorpoot in de tijd en ten opzichte van de S-groep ($p<0.001$). De totale lichaamsspierspanning toont geen enkel significant verschil tussen en binnen alle groepen. Na 12 weken wordt voor de bepaling van eventuele schadelijkheid histologisch onderzoek gedaan. Hierbij wordt geen verhoging van de creatinekinase-waardes gevonden. De training blijkt zelfs gunstig, gezien de toename van membraaneiwit β -dystroglycan.

De spiermassa van de interventiegroepen is niet toegenomen, wel ten opzichte van de totale lichaamsmassa ($p=0.045$) en er is afname van de totale lichaamsmassa ($p=0.034$). Concluderend geven zowel Resist-Wheel training als Free-Wheel training bij mdx-muizen verbetering van de grijpkracht van de voorpoot en de musculus soleus. Er zijn nog geen parameters bekend voor training met patiënten.

Ook Radley-Crabb, Terrill, Shavlakadze, Tonkin, Arthur en Grounds (2011) deden een 12-weken durende studie ter beoordeling van de effecten van bewegen bij muizen. Daarbij

wilden ze weten welke metingen het beste volstaan bij een onderzoek met mdx-muizen. Ter beantwoording van de hoofdvraag zijn twee gestandaardiseerde protocollen gebruikt: protocol A traint niet; protocol B traint gedurende de achtste tot en met twaalfde week van de studie dagelijks 30 minuten met een snelheid van 12 m/min. Aan het einde van de studie doen alle mdx-muizen een 30 minuten-looptest. Mede dankzij een goede warming-up volbrengt 92% van alle mdx-muizen en 100% van de gezonde muizen deze test.

Ter beantwoording van de onderzoeksvraag is de grijpkracht van de voorpoot van de mdx-muizen gemeten. Deze is aan het eind van de studie in de getrainde groep minder dan in de ongetrainde groep ($p < 0.01$).

Om te beoordelen of de interventie schadelijk is, wordt ten eerste de spiernecrose gemeten. In de controlegroep is een toename hiervan. De interventiegroep toont een toename van spiernecrose, met herstel of zelfs verbetering na 96 uur. Ook wordt het creatinekinase (CK) gemeten. Het CK toont in groep A een directe toename na de test, met herstel binnen 24 uur. In groep B is er een piek na 24 uur, met herstel na 96 uur. Beide metingen tonen dat er een mogelijkheid bestaat van spierherstel. Ook zijn inflammatoire cytokines en oxidatieve stress gemeten; beide gaven geen indicatie voor ontstane schade.

Concluderend geeft een looptraining gedurende acht weken bij muizen geen schade, maar een 30-minuten loopprotocol (A) volstaat voor een screening. CK-level, necrose en oxidatieve stress zijn goede metingen bij een onderzoek.

Om specifiek te onderzoeken wat de invloed van training op het krachtsmoment en de spierfunctie is, onderzoeken Baltgalvis, Call, Cochrane, Laker, Yan en Lowe (2012) mdx-muizen die gedurende 12 weken 15 minuten per dag trainen. Er worden random twee groepen gemaakt; Sedentary (S) ($n=16$) en Running Wheel (R) ($n=17$). Na een training wordt 30 minuten de kooiactiviteit (staat voor fysieke activiteit) gemeten, dit gebeurt vanaf de achtste tot 12^e week. Aan het einde van de studie wordt bij vijf muizen van beide groepen een looptest gedaan. Bij de andere mdx-muizen worden de krachtsmomenten en de spierversmoeidheid gemeten.

Primaire uitkomsten tonen dat de spierfunctie verbetert: Een aantal van de krachtmomenten bij verschillende hoeken van de voorpoot is verbeterd ($p \leq 0.041$). De vermoeidheid bij de interventiegroep is significant minder ($p \leq 0.05$). Ook is een aantal goede metabolische enzymen verhoogd ($p \leq 0.025$). De training blijkt niet schadelijk, want het creatinekinase is niet verhoogd. Daarbij is de kooiactiviteit in de interventiegroep niet verminderd, wat impliceert dat de training geen fysieke activiteit induceert. Ook is het niet chronisch schadelijk; aan het einde van de studie hebben de groepen een gelijke uitslag van de looptest. Secundair: Er is geen significante verandering van de massa opgetreden. Concluderend verbetert deze laag intensieve training de spierkracht, de spierversmoeidheid en de mitochondriële functie. Bij deze training treedt geen schade op.

De Italiaanse Frinchi, Macaluso, Licciardi, Perciavalle, Coco, Belluardo, Morico en Mudo (2014) onderzoeken de effecten van laagintensieve therapie. Ook dit is een RCT, waarbij zowel de mdx-muizen als de controle-muizen (WT) verdeeld worden in een sedentary (S) en een trained (R) groep; MDX-S $n=17$ / MDX-R $n=14$ / WT-S $n=19$ / WT-R $n=16$.

Gedurende zes weken, vijfmaal per week rennen de muizen op een tredmolen. In de derde tot en met zesde week van het onderzoek is er een opbouwende belasting.

Als primair resultaat wordt ten eerste de grijpkracht van de voorpoot gemeten: deze vertoont, na een dip, een toename in de vierde week. Men onderzoekt of er een verband is tussen de kracht en de eventueel optredende spierversmoeidheid. Deze spierversmoeidheid wordt gemeten, en deze toont geen enkel significant verschil tussen alle groepen.

Onder de microscoop wordt er minder inflammatoire necrose gevonden; positief, helaas niet significant en met een onbekende klinische verbetering.

Secundair is gekeken naar het gewicht; slechts een significante meting is voor de toename van het gewicht van de Sedentary mdx-muizen vanaf de derde week ($p < 0.01$).

Concluderend is er na vier weken laagintensieve training een positief effect opgetreden in het degeneratie-regeneratie proces in dystrofische spieren bij muizen.

In 2014 hebben de onderzoekers Gaiad, Araujo, Serrão, Miglino en Ambrosio uit Brazilië een onderzoek met vier honden gedaan; de Golden Retriever Muscular Dystrophy (GRMD). Twee honden krijgen een interventie (R), twee honden zijn de controle-groep (S). De interventie bestaat een 12 weken durende looptherapie, driemaal per week, 40 minuten per sessie. Exacte snelheden zijn niet gegeven. Met behulp van video opname en –analyse zijn de loopsnelheid en de beweeglijkheid van alle gewrichten (ROM) gemeten. Na 12 weken heeft de interventiegroep een lagere loopsnelheid dan de controlegroep ($p < 0.000$). De ROM van bijna alle gewrichten is bovendien verkleind ($p < 0.05$). Deze verminderde ROM hangt samen met de toename van het collageen type I, stug bindweefsel dat tevens fibrose geeft. Concluderend is na twaalf weken looptraining bij GRMD's een negatief resultaat gemeten voor loopsnelheid en de ROM, als maat voor fibrose.

Reviews, patiëntenstudie

De onderzoeken gericht op patiënten bestaan voornamelijk uit reviews. Deze reviews zijn veel gebaseerd op dierstudies, waarvan enkele ook beschreven zijn in deze studie. Een beknopt overzicht van de onderzoeken naar de effecten van bewegen bij mensen, staan in tabel 5.

Sayers (2000) beschrijft wat er tot dan toe bekend is over bewegen bij Duchenne. Hij doet dit door middel van een systematische literatuur-review. Hierbij wordt eerst gekeken wat er in de literatuur bekend is uit dieren(muizen)studies. Hieruit blijkt bij alle onderzoeken met loopwielen ('wheel running') dat er enige verbetering optreedt. Opvallend is de studie met muizen, die als interventie zwemmen kregen; deze muizen lieten een verhoogde vermoeidheidsweerstand zien, wat betekent dat het spieruithoudingsvermogen verbeterd is. Daarna is gekeken welke onderzoeken met patiënten er inmiddels gedaan zijn. Hieruit blijkt dat er een aantal onderzoeken gedaan is: Uit enkele onderzoeken volgt een positief resultaat van weerstandstraining voor de kracht, andere studies laten geen verandering zien. Concluderend uit deze review kan gezegd worden dat langdurig, laag intensief en gewichtsluus trainen de beste optie lijkt. Met deze training dient zo vroeg mogelijk in het ziekteproces begonnen te worden. Er wordt benadrukt dat meer onderzoek vereist is.

Eagle (2002) schrijft een workshop-report. In deze workshop voor fysiotherapeuten is uitgewerkt hoe de behandeling van Duchenne er nu uit ziet, en wat evidence-based is. Allereerst is uitgewerkt wat de doelstellingen van fysiotherapie zijn; (1) Onderhouden of verbeteren van de spierkracht van de patiënt. (2) Maximaliseren van de functionaliteit van oefeningen en bij het gebruik van ortheses. (3) Minimaliseren van het ontwikkelen van contracturen, door rekken.

Overactiviteit van spieren geeft meer schade, en vooral excentrisch trainen geeft schade. In muizenstudies is gebleken dat repeterende tredmolen-oefeningen de kracht verminderen en het aantal spierlaesies doen toenemen. Daarentegen geeft rennen op vrijwillige basis geeft wel positief resultaat. Excentrisch trainen dient vermeden te worden vanwege de schadelijkheid.

In een review van Grange en Call (2007) is een overzicht gegeven van de kennis over de effecten van bewegen bij Duchenne. De probleemstelling is het ontbreken van parameters voor bewegen bij en met kinderen met Duchenne. Er is een vijftal problemen dat hiervoor een verklaring kunnen geven: (1) te weinig onderzoeken met mensen, (2) potentiële schadelijkheid van bewegen, (3) beperkte verbetering vanwege het defect van de spieren, (4) de adaptaties die dystrofische spieren ondergaan, zouden anders kunnen zijn dan de adaptaties die gezonde spieren ondergaan en (5) hoe dient onderzoek onderzocht te worden? De uitkomst van het onderzoek naar deze problemen is gebaseerd op enkele

muizenstudies. Deze studies tonen een leeftijdsafhankelijk positief effect. Daarnaast geeft rennen op vrijwillige basis een positieve uitkomst. MDX-muizen verschillen echter fenotypisch met mensen, wat betekent dat het onderzoek niet direct vergelijkbaar is met mensen. Honden (GRMD) zouden een goede koppeling kunnen zijn. Als daaruit goed parameters volgen, kan met die parameters effectief en doelmatig onderzoek gedaan worden met mensen.

Markert, Ambrosio, Call en Grange (2011) beschrijven een review over de effecten van bewegen bij Duchenne. Het onderzoek richt zich op de vijf pathofysiologische mechanismen, die ten grondslag liggen aan de slechte functie van de spieren bij Duchenne. Bij Duchenne zijn er vijf problemen, die puntsgewijs worden beschreven.

(1) Mechanische verzwakking van het sarcolemma, (2) inadequate calciuminflux, (3) afwijkende cel signalering, (4) oxidatieve stress, (5) terugkerende spierschemie. Voor al deze vijf problemen is specifiek gekeken naar wat er bekend is in de literatuur over de effecten van bewegen op één van deze specifieke problemen.

Resultaten: (1) Er is weinig onderzoek naar krachttraining van de extremiteiten. Er zijn enkele onderzoeken gedaan met krachttraining van de ademhalingspijpen; dit bleek effectief. Het trainen dient zo vroeg mogelijk in het ziekteproces te beginnen, dat is het meest effectief. Excentrische oefeningen geven meer schade, waarbij er onvoldoende regeneratie van de spieren is. Excentrisch trainen wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten. (2) Een hoge intracellulaire calciuminflux is nodig voor een contractie, een te hoge extracellulaire calciuminflux is schadelijk. Bij excentrische contracties treedt die hoge extracellulaire calciuminflux op, en wordt daarom niet toegepast in de training bij Duchenne. (3) Een gezonde spier adapteert aan een trainingsprikkel. De drempel waarboven deze adaptatie (regeneratie) niet meer optreedt, is verlaagd bij dystrofische spieren. Exacte parameters ontbreken echter. (4) Een hoge concentratie calcium geeft een prikkel tot oxidatieve stress. Bij excentrisch trainen ontstaat op deze manier een visuele cirkel. (5) Mede door de oxidatieve stress is er onvoldoende vasculaire respons, in de vorm van vasodilatatie. Hierdoor ontstaat een tekort aan zuurstof. Hoe jonger een patiënt is, hoe meer goede verbindingen er nog zijn tussen de spiervezel en het capillair; zo vroeg mogelijk trainen is dan geïndiceerd.

Overall genomen is er weinig onderzoek, en nog veel meer onderzoek vereist.

Markert, Case, Carter, Furlong en Grange (2012) geven nogmaals een overzicht van de kennis over bewegen bij fysiotherapie. Hierin is de probleemstelling het tekortschietende bewijs voor parameters bij oefenen. Uit dierstudies hebben we geleerd dat excentrisch trainen schade geeft, evenals repeterende oefeningen op een treadmill. Daarentegen geeft rennen op vrijwillige basis enige positieve resultaten. Mensenstudies zijn amper gedaan, en blijft een groot probleem. Oude studies laten een positief resultaat zien van sub-maximaal trainen. Parameters zijn echter nog steeds onbekend.

De RCT door Jansen et al. (2013) is het eerste grote onderzoek met mensen dat gedaan is, en ook het eerste onderzoek waarbij een elektrisch ondersteunde fiets gebruikt wordt. De vraagstelling is of fietsen met elektrische ondersteuning geschikt, veilig en voordelig is voor ambulante en sinds korte tijd rolstoelafhankelijke patiënten. De standaard behandeling (n=13) is de fysiotherapeutische behandeling zoals die op dit moment gegeven wordt aan patiënten met de ziekte van Duchenne. De proefpersonen (n=16) doen een fietstraining met de armen en/of de benen, afhankelijk van de status van de patiënt. De interventie wordt gedurende 24 weken toegepast, gemiddeld viermaal per week, met een toerental van gemiddeld 800 toeren per minuut.

Primaire resultaten zijn de motorische functie, gemeten met de Motor Function Measure (MFM); de totaal te fietsen afstand, gemeten met de 6-minute Cycling Test (A6MCT).

Uitkomsten: Na 24 weken heeft de interventiegroep significant een 24% hogere uitkomst dan de controlegroep; evaluatie daarvan laat zien dat dit betekent dat de controlegroep in dezelfde tijd achteruit gegaan is. Secundair is de Pediatric Evaluation of Disability Inventory

(PEDI) afgenomen, samen met de ouders, om de functionele status van de patiënte te evalueren. Daarnaast worden ook de volgende resultaten opgenomen: de spierkracht, gescoord met de Medical Research Council (MRC); de passieve bewegingsuitslag (ROM). Om tekenen van schade te kwantificeren zijn er spierecho's gemaakt (QMUS). Uitkomsten: Geen significante verschillen tussen beide groepen voor de PEDI, MRC en QMUS. ROM van de knie is in de interventiegroep kleiner dan de controlegroep ($p=0.03$), maar gedurende de studie verandert de ROM niet significant. QMUS liet wel een kleine verbetering zien, maar deze was niet significant.

De conclusie is dat elektrisch ondersteund fietsen veilig, geschikt en voordelig is voor DMD-patiënten. Dit heeft een gunstige uitwerking voor de patiënt op functioneel niveau.

Na het bestuderen van de literatuur over bewegen bij Duchenne, kan een aantal wetenschappelijk onderbouwde feiten hierover benoemd worden. De feiten van alle dierstudies tonen dat laag intensieve, duur-, kracht-, en vrijwillig trainen voordelen oplevert én niet-trainen-geïnduceerde schade levert. Looptraining bij honden geeft echter een vermindering van de loopsnelheid. De training met vooraf bepaalde parameters geven echter ook veelal positieve uitslagen voor de kracht en het uithoudingsvermogen. Wel gaat in de studie van Radley-Crabb et al. (2011) de kracht ten koste van het uithoudingsvermogen. Deze studie zou daarmee kunnen impliceren dat een te strak vooraf bepaalde parameter een negatief effect heeft.

Bij elkaar genomen impliceert dit dat er voornamelijk op basis van de eigen wens ('voluntary wheel running') én laag intensief getraind kan worden. Deze stelling wordt ondersteund door Gaiad et al. (2014) in hun artikel over het onderzoek met honden.

Deze feiten zien we terugkomen in de reviews naar de effecten van trainen bij mensen, en deze zelfde resultaten worden gebruikt ter onderbouwing van de methode voor het RCT door Jansen et al. (2013) Uit deze RCT wordt geconcludeerd dat fietsen met elektrische ondersteuning, zowel veilig, geschikt als voordelig is. Deze uitkomst komt overeen met de resultaten uit de dierstudies.

In veel bronnen wordt aangegeven dat excentrisch trainen schadelijk is. Dit komt met name naar voren in de reviews. Zo beschrijft Eagle (2002) dat er aanwijzingen zijn dat de spierschade toeneemt bij excentrisch trainen. Ook Markert et al. (2011) geven dit aan; zij doen een sterkere uitspraak over het ontstaan van meer schade bij deze vorm van trainen. Markert et al. geven in een studie van 2012 nogmaals aan dat excentrisch trainen én hoog intensieve training schade geven. Dat hoog intensieve training schadelijk is, lijkt overeen te komen met de studie met honden door Gaiad et al. (2014); deze studie toont een negatief effect van de looptraining die deze honden kregen.

Hieronder staan de twee tabellen 4 en 5, met daarin verwerkt de uitkomsten van de onderzoeken die met dieren gedaan zijn, en de onderzoeken waarin gekeken is naar de invloed van bewegen op de dystrofische spieren van patiënten met Duchenne.



Tabel 4 – Overzicht van de RCT's met dieren

Onderzoeksvraag, auteur, uitgavejaar	Soort artikel; kwaliteitsscore	Methode	Resultaten
Adaptaties aan vrijwillig rennen mdx-muizen. (Landisch et al. 2008)	RCT Pedro: 8	A● en B* verdeeld in R★ en S▲. (B-R n=10 / B-S n=10 / A-R n=8 / B-S n=8). <i>Interventie:</i> 60 dagen in een eigen kooi leven, waarbij op vrijwillige basis gerend wordt in een treadmill.	Primair B vs. A: <i>Adaptatie in spieruithoudingsvermogen</i> (grotere spiervezel → 24% toename CSS, toename type II-X spiervezel; 30% toename spiermassa). <i>Geen schade</i> (geen toename centrale nuclei, gelijke capillariteit van de spiervezels). Secundair: B minder actief dan A (25% op treadmill, 40% op totale activiteit). De massa van het hart van B groter dan A. <i>B heeft lagere mitochondriële activiteit.</i>
Weerstandstraining bij muizen effectief behoud spierkracht? (Call et al. 2010)	RCT Pedro: 8	B*: verdeeld in drie groepen: S▲ (n=11), R-FW (n=10) en R-RW (n=13). <i>Interventie:</i> FW en RW rennen op vrijwillige basis in een kooi, RW met in de tijd toenemende weerstand, 12 weken (t12).	Primair: <i>Effectief</i> (Toename kracht voorpoot bij RW en FW; toename spiermassa t.o.v. lichaams-gewicht; toename β-dystroglycan). <i>Niet schadelijk</i> (geen toename CK, gelijke krachtsmomenten FW/RWSD). Secundair: RW en FW vanaf t3 lager gewicht; RW rent 40% minder dan FW.
Muizen. Effect van training op kracht en uithoudingsvermogen. (Radley-Crabb et al. 2011)	RCT Pedro: 7	A● en B* beide verdeeld in R★ en S▲. <i>Interventie (R):</i> In week 8-12 dagelijks lopen op een rad (12m/min). Op t12 doen alle muizen een 30-minuten looptest na een warming-up. Er wordt gekeken naar tekenen van schade.	Primair: <i>B-R heeft op t12 minder grijpkracht in de voorpoot dan B-S.</i> Looptest: 92% B, 100% A volbrengt; <i>B-R groter uithoudingsvermogen dan B-S</i> (minder pauzes) B: <i>progressie uithoudingsvermogen</i> (t8-t12). Secundair: <i>Geen trainingsgeïnduceerde schade</i> (na 96u spiernecrose en CK op beginwaarde; geen toename oxidatieve stress en inflammatie).
Muizen. Verbeterd spierfunctie door training? (Baltgalvis et al. 2012)	RCT Pedro: 8	B*: R★ (n=17) en S▲ (n=16). <i>Interventie:</i> Treadmill in kooi. In t8-t12 moeten alle R-muizen trainen gedurende 15 minuten; daarna wordt 30 minuten lang activiteit gemeten bij R (n=12) en S (n=11). Op t12 R (n=5) en S (n=5) looptest; heeft trainen een chronisch effect?	Primair (R vs. S): <i>Spierfunctie verbeterd</i> (12% groter moment, minder spiervermoeidheid; verhoging enkele metabolische spierenzymen) <i>Niet schadelijk</i> (gelijke kooiactiviteit na training; geen verhoging CK). <i>Geen negatief chronisch effect</i> (zelfde uitslag looptest). Secundair: Gelijk gewicht
Laagintensief trainen muizen: positief effect op spieren? (Frinchi et al. 2014)	RCT Pedro: 8	A● en B* beide verdeeld in R★ en S▲: B-R; n=17 / B-S; n=14 / A-S; n=19 / A-R; n=16. <i>Interventie (R):</i> vijfmaal/week, zes weken, opbouwende belasting; rennen op een Roto-rad. Week 1= t1, week 2=t2, enz.	Primair: <i>Positief voor spieren qua kracht en necrose</i> (B-R grijpkracht voorpoot t0-t3 minder, toename op t4; B-R: reductie van inflammatoire necrose(p>0.05); spiervermoeidheid niet veranderd) Secundair: Toename gewicht B-S t3-t4 t.o.v. t=0
Honden. Effecten van looptraining (Gaiad et al. 2014)	RCT Pedro: 6	C♦, R★ (n=2) en S▲ (n=2) <i>Interventie (R):</i> 40 minuten lopen, driemaal/week, 12 weken (t1). Op t1 meten: loopsnelheid, ROM, histologie voor fibrose.	Primair: <i>Lagere loopsnelheid</i> (R op t1 lager dan t0, S gelijk), <i>meer fibrose</i> (meer collageen-type I) en <i>verminderde ROM</i> (van bijna alle gewrichten, p<0.05)

A● = gezonde controle groep / B* = MDX-muis / C♦ = GRMD-hond
R★ = interventie running; FW: Free wheelrunning, RW: Resistance Wheelrunning
S▲ = controlegroep voor de interventie

Tabel 5 – Overzicht van de reviews en patiëntenstudies

Onderzoeksvraag, auteur, uitgavejaar	Soort artikel; kwaliteitsscore	Methode	Resultaten
Rol van bewegen (Sayers, 2000)	Review Beoordeling: Goed/matig	<i>Literatuurstudie</i> wat er tot 2000 bekend is in de wetenschap over de effecten van bewegen bij Duchenne. Eerst beschrijven wat er bekend is vanuit muizenstudies, dan wat uit studies met mensen blijkt en een koppeling.	Dierstudies: 'Wheel Running' veelal positief resultaat. Mensenstudies: Enkele onderzoeken geven positief resultaat van weerstandstraining voor de spierkracht. Laag intensieve, gewichtsloze duurtraining is de beste optie.
Wetenschappelijke onderbouwing voor trainen bij NMD•. (Eagle, 2002)	Review Beoordeling: Matig	In 2002 een update geven van de huidige behandeling van enkele musculaire dystrofieën. Eerst een uitzetting van het doel van fysiotherapie, daarna met wetenschappelijke onderbouwing aanwijzingen voor oefenen / bewegen bij Duchenne.	<i>Doelen fysiotherapie:</i> Behouden of verbeteren spiersterkte met oefeningen; maximaal functioneel gericht oefenen; minimaliseren van contracturen (rek). -Teveel oefeningen kan averechts werken. -Aanwijzingen voor toename van schade bij excentrisch trainen. -Muizen: repeterende oefeningen schadelijk, duurtraining positief zonder extra schade. -Mensen: Wisselende resultaten.
Welke parameters te gebruiken bij training Duchenne? (Grange & Call, 2007)	Review Beoordeling: Goed/matig	<i>Literatuurstudie</i> , eerst overzicht qua dieren (muizen), daarna een koppeling maken naar mensen.	Muizenstudies: Enkele wijzen voordeel uit van rennen op vrijwillige basis, mits begonnen op jonge leeftijd. Voor krachttraining geen onderzoek naar bij welke parameters er nog regeneratie na degeneratie optreedt. Onderzoek met honden (GRMD) aanbevolen vanwege gelijke fenotype. Meer parameters bekend → meer onderbouwd onderzoek bij mensen mogelijk.
Effect trainen op vijf pathofysiologische oorzaken Duchenne. (Markert et al., 2011)	Review Beoordeling: Goed	Literatuurreview voor elk van de vijf pathofysiologische oorzaken van spierdysfunctie. (1)Mechanische verzwakking, (2)inadequate Ca-influx (extracellulair hoge concentratie), (3)afwijkende cel signalering, (4) oxidatieve stress, die verergert door hoge Ca-influx extracellulair (5)terugkerende spierischemie.	Weinig onderzoek, veelal muizenstudies. (1)Excentrische training geeft meer schade. (2)Extracellulaire influx bij excentrisch trainen; intracellulaire influx bij vrijwillig rennen. (3)Spier bij DMD heeft lagere drempel waarboven geen regeneratie meer is. (4)Zowel positieve als schadelijke resultaten. (5)Door oxidatieve stress: ischemie. Meer onderzoek is vereist.
Onbekende data over parameters bij training. (Markert et al., 2012)	Review Beoordeling: Matig	<i>Probleemstelling:</i> Exacte data over parameters onbekend. Opzet van waar we nu staan in de behandeling van Duchenne. (1)Wat leren we van dierstudies? (2)Wat leren we uit studies met mensen? (3)Onbeantwoorde vragen in de behandeling van Duchenne.	(1)Excentrisch trainen en hoogintensief: schade; submaximaal. Spierletsel t.g.v. training is bij oudere dieren erger, bij jongere adapteert het weefsel aan de training. (2)Oude studies tonen voordeel van submaximale training. (3)Exacte parameters nog steeds onbekend.
Is fietsen, elektrisch ondersteund, veilig, geschikt en voordelig? (Jansen et al., 2013)	RCT Pedro 8	DMD ▲-patiënten (n=16) viermaal/week, 800 toeren/minuut, 24 weken fietsen met armen en benen (IG•). Controle-DMD (CG) (n=13): Standaard behandeling	Primair: <i>Voordelig op functioneel niveau</i> (IG na 24 weken 4.9% beter op MFM dan CG; A6MCT geen verschil). <i>Veilig en geschikt</i> (gelijke MRC en ROM IG/CG). Secundair: Verandering PEDI; QMUS positieve, niet-significante verandering.

DMD ▲: Duchenne Muscular Dystrophy / NMD•: Neuromuscular Diseases
CG: Controlegroep / IG•: Interventiegroep

Discussie, aanbevelingen en conclusie

Discussie

In deze literatuurstudie is antwoord gezocht op de onderzoeksvraag: 'Wat is er in de literatuur bekend over de verschillende vormen van bewegen die toepasbaar zijn bij de ziekte van Duchenne?'. Kort samengevat is er voornamelijk veel onderzoek gedaan met muizen en honden; deze tonen een positief effect van laag intensieve therapie. Excentrisch trainen wordt afgeraden vanwege potentiële schadelijkheid. Uit een studie met patiënten blijkt ook een voordeel van laag intensieve therapie.

Echter dient naar aanleiding van dit onderzoek een aantal kritische vragen gesteld te worden. En dus zal in deze discussie een aantal punten toegelicht en kritisch bekeken worden. Daarbij zal een aantal suggesties aandragen worden voor nader onderzoek.

De gebruikte studies tonen een diversiteit aan vormen van bewegen. Allereerst zijn de dierstudies met verschillende dieren, en in alle studies is een andere vorm van bewegen onderzocht. Zo is in de studie van Landisch et al. (2008) en Call et al. (2010) op vrijwillige basis gerend, terwijl in de studies van Radley-Crabb et al. (2011), Frinchi et al. (2014) en Gaiad et al. (2014) de dieren met een (deels) vooraf bepaalde intensiteit trainen. Dit laatste zou verklaard kunnen worden, omdat men op zoek is naar specifieke parameters voor bewegen bij Duchenne. Het onderzoek van Baltgalvis et al. (2012) heeft als zwak punt dat niet beschreven staat met welke snelheid de muizen trainen. Bovendien zijn aan geen enkele studie referentiewaarden toegevoegd, qua normale loopsnelheid van muizen. Interpretatie van hoog- versus laagintensief is dan moeilijker.

De uitkomstmaten van de onderzoeken met de dieren zijn ook verschillend. Zo meten Landisch et al. (2008) het spieruithoudingsvermogen. Deze uitkomstmaat is positief. Call et al. (2010), Radley-Crabb et al. (2011), Baltgalvis et al. (2012) en Frinchi et al. (2014) gebruiken de parameter 'kracht'. Radley-Crabb et al. (2011) meten ook het uithoudingsvermogen, wat als geheel een andere uitslag geeft dan alleen het meten van de kracht. De vraag is dan of bepaalde nadelen van een therapie opwegen tegen de voordelen op een andere parameter? Hierover is op dit moment geen eenduidige uitspraak te doen, omdat er niet voor elke uitkomstmaat meerdere onderzoeken zijn.

De methodologische kwaliteit van alle dierstudies is ongeveer gelijk en valt allemaal binnen de categorie 'Goed' (zie tabel 2 bijlage 2).

In de afgelopen 14 jaar is slechts geringe vooruitgang geboekt in het onderzoek naar de verschillende vormen van bewegen die toepasbaar zijn bij de ziekte van Duchenne. Sayers (2000) geeft een status van de toenmalige kennis over de effecten van bewegen bij Duchenne. Opvallend is dat er in de volgende veertien jaar (2000-2014) wel onderzoek gedaan is; bij zowel dieren als mensen. Bij dieren zijn dit RCT's, maar voor patiënten gelden veelal beschouwende onderzoeken (reviews).

De conclusie van Sayers (2000) is dat er meer onderzoek dient te komen waarin bewegen/trainen ('exercise') veel specifieker omschreven wordt, in zowel dier-als mensstudies. Hierbij moet dan duidelijk worden welke training in welke fase van de ziekte geïndiceerd is. Dezelfde conclusie trekken Markert et al. (2011, 2012), dus ruim tien jaren later. Rijst de vraag waarom er niet meer onderzoeken met mensen gedaan worden. Grange & Call (2007) benoemen deze argumenten in aanleiding tot hun vraagstelling. De problemen die zich voordoen als er onderzoeken gedaan worden met mensen, betreffen veelal ethische problemen. Deze ethische problemen gaan dan vooral over de potentiële schadelijkheid van een onderzoek. Om deze reden zullen ouders er ook moeite mee hebben, omdat ze niet willen dat hun kind nog korter, of met mindere kwaliteit van leven dan de huidige standaard voor deze patiëntengroep zou leven met de al verminderde levensverwachting. De geringe vooruitgang in onderzoek blijkt ook uit de aanbeveling van Sayers (2000) voor zwemmen.

Deze aanbeveling wordt ook gedaan in het boek van Emery & Muntoni (2003) en in de richtlijn van Kinali & Manzur (2007).

Daarnaast dient zich het probleem aan dat muizen weinig fenotypische overeenkomst vertonen met mensen. Granchelli, Pollina & Hudecki 2000 beschrijven dit, en zij geven aan dat vanwege dit verschil de lange termijn effecten van training lastig meetbaar zijn. Om dit verder uit te werken, nemen we het artikel van Gaiad, Araujo, Caromona & Ambrosio(2012) in beschouwing. Gaiad et al.(2012) beschrijven in een review de stand van zaken in het onderzoek met dieren naar de effecten van bewegen bij dystrofische spieren. Hierin wordt uitgelegd dat muizen wel een dystrofisch proces in hun spieren laten zien, maar fenotypisch relatief weinig overeenkomst tonen met mensen. Honden (Golden Retriever Muscular Dystrophy) vertonen een veel grotere fenotypische overeenkomst met mensen. Zij zouden daarom erg geschikt zijn om onderzoek te doen naar verschillende vormen van bewegen. Dit onderzoek met deze Golden Retriever Muscular Dystrophy (GRMD) is echter erg duur en intensief; de reden dat het onderzoek van Gaiad et al. (2014) met slechts vier GRMD's gedaan is. Dit onderzoek was echter niet heel specifiek, en toonde een negatieve uitkomst. De studie met honden toont echter ook een minder goede score voor de methodologische kwaliteit; dit kan een vertroebeld beeld geven. Honden zouden om die reden nog wel verder onderzocht kunnen worden, maar de meerwaarde blijft onduidelijk.

De reviews zijn van matig tot goede methodologische kwaliteit. Daarin is geen onderscheid nodig. De focus van elk review is echter anders. Zo focussen Sayers (2000) en Eagle (2002) op de rol van bewegen bij Duchenne; zij doen een algeheel review naar bewegen. Grange & Call (2007) en Markert et al. (2012) focussen specifiek op parameters voor bewegen bij Duchenne. Zij impliceren hiermee indirect dat zij een rol zien voor bewegen bij Duchenne, specifieke parameters ontbreken echter. Markert et al. hadden echter in 2011 al een onderzoek gedaan naar de effecten van bewegen op de vijf pathofysiologische oorzaken van Duchenne. Uit deze studie bleek al een voordeel van bewegen; in 2012 is het verdere onderzoek gedaan naar de parameters. Grange & Call (2007) doen hun studie vanuit de praktijkbehoefte. In de studie wordt begonnen met het schetsen van het contrast tussen de kennis over bewegen bij gezonde versus zieke mensen.

Dienen we dan zodanig verder te gaan? Zoals reeds vermeld in bovenstaand onderdeel, dienen zich ethische kwesties aan om ongefundeerd te trainen met patiënten. Echter, uit dierstudies weten we inmiddels erg veel en de vraag is dan of meer dierstudies doen een toegevoegde waarde is. De stap naar studie met patiënten lijkt een grote, en niet gemakkelijk te nemen stap. Jansen et al. (2013) hebben een goede start gemaakt met hun onderzoek met patiënten. Bovendien biedt deze studie perspectief, en is het een eerste studie die mogelijkheden biedt tot meer studies met patiënten.

In deze studie is de inhoudelijke focus gelegd op Duchenne. Dit geeft echter een beperkt overzicht van alle mogelijk literatuur die bestaat over training. Dit zou dus ook kunnen betekenen dat er wellicht nog meer te zeggen valt over training bij Duchenne. In deze studie had eventueel meegenomen kunnen worden, wat er gezegd wordt over Becker, het mildere broertje van Duchenne (Dunnen, Visser & Bakker 2002 en Sveen, Jeppesen, Hauerslev, Køber, Krag & Vissing 2008). Ook had naar algemenere studies over Neuromusculaire ziekten gekeken kunnen worden, zoals de andere delen uit de studie van Eagle (2002). Ook de studie van Zeviani (2008) had bekeken kunnen worden. In deze studie is echter bewust gekozen voor een studie, specifiek naar de effecten van bewegen op dystrofische spieren, zoals bij Duchenne. Dit vanwege de overtuiging dat onderzoek naar deze specifieke ziekte, die relatief veel voorkomt, noodzakelijk is.

Aanbevelingen

De discussie en de studie in overwegingen nemend, is een aantal aanbevelingen voor verder onderzoek passend. Allereerst is er de noodzaak tot meer onderzoek. Deze noodzaak komt wellicht deels voort uit de verplichting aan alle Duchenne-patiënten. Zij zijn de personen die een lage levensverwachting hebben. Fysiotherapeuten zouden met hun betere kennis over verschillende vormen van bewegen die toepasbaar zijn bij Duchenne kunnen bijdragen aan een betere kwaliteit van leven.

Aan de hand van de studie van Jansen et al. (2013) is er de praktische aanbeveling tot het doen van studies met patiënten. Middels dierstudies is er veel kennis vergaard, maar de afgelopen 14 jaar hebben deze studies geen baanbrekende resultaten getoond. De studie van Jansen et al. (2013) heeft echter een goede start gemaakt met medisch onderzoek.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek vraagt altijd om gedegen afwegingen, waarbij ethische vraagstukken een rol spelen. Vanuit deze ethische overwegingen zou de keus gemaakt kunnen worden tot het doen van een interventiestudie alvorens een RCT te doen. Getuige artikel 3 sub b van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (MWOM), kan dit beargumenteerd worden omdat bij een RCT de controlegroep potentieel nadeel heeft van het niet krijgen van de interventie. De CMO Regio Arnhem-Nijmegen heeft het onderzoeksprotocol van Jansen et al. (2010) goedgekeurd. Zij gebruiken dit criterium van de wet MWOM eveneens (Radboud UMC 2003).

Voordat er een studie met patiënten start, zal nogmaals de literatuur goed bestudeerd moeten worden. Zoals beschreven in de discussie, kan de keus gemaakt worden om een groter overzicht te krijgen van de bestaande mogelijkheden van bewegen bij neuromusculaire ziekten. Op basis van dergelijk overzicht kunnen wellicht aannames en parameters gevonden worden voor bewegen bij Duchenne.

Conclusie

Middels deze literatuurstudie is een aantal onderzoeken met dieren en mensen gevonden. De dierstudies geven als algeheel oordeel dat trainen op vrijwillige basis en laag intensieve training goed is, en een voordeel voor de patiënt geeft. Excentrisch trainen dient vermeden te worden vanwege de schadelijkheid. Uit de reviews en het RCT met patiënten blijkt dat excentrisch trainen niet aanbevolen wordt. Zwemmen, en trainen naar eigen keus en voorkeur is het beste, waarbij training zo vroeg mogelijk dient te beginnen. Dus een fysiotherapeut dient met een patiënt laag intensief te trainen en afgaan op de wensen van de patiënt, waarbij men excentrische oefeningen dient te vermijden.



Literatuurlijst

- Angelini C. & Tasca E. (2012). Fatigue in muscular dystrophies, *Neuromuscul Disord.* 22(3- 3) : S214-S220 doi: 10.1016/j.nmd.2012.10.010
- Baltgalvis K.A., Call J.A., Cochrane G.D., Laker R.C., Yan Z. & Lowe D.A. (2012). Exercise Training Improves Plantar Flexor Muscle Function in mdx Mice, *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 44(9):1671-1679 doi:10.1249/MSS.0b013e31825703f0
- Baxter P. (2010). *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy.* doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03634.x
- Bushby K., Finkel R., Birnkant D.J., Clemens P.R., Cripe L., Kaul A., Kinnett K., McDonald C., Pandya S., Poysky J., Shapiro F., Tomezsko J. & Constantin C. (2010). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, pharmacological and psychosocial management, *Lancet Neurol*; 9: 77-93
- Bushby K., Finkel R., Birnkant D.J., Clemens P.R., Cripe L., Kaul A., Kinnett K., McDonald C., Pandya S., Poysky J., Shapiro F., Tomezsko J. & Constantin C. (2010). Diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care, *Lancet Neurol*; 9:177-89
- Call J.A., McKeehen J.N., Novotny S.A. & Lowe D.A. (2010). Progressive resistance voluntary wheel running in the mdx mouse, *Muscle & Nerve* doi:10.1002/mus.21764
- Darras B.T., Miller D.T. & Urion D.K. (2011). Dystrophinopathies, *GeneReviews®* Duchenne Parents Project, via www.duchenne.nl/index.php. Geraadpleegd in oktober 2011 en oktober 2013
- Dunnen, den J.T., Bakker E. & Visser, de M. (2002). Van gen naar ziekte; het dystrofinegen, betrokken bij Duchenne- en Becker-spierdystrofie, *Ned Tijdschr Geneesk* 146(8)
- Eagle M. (2002). Report on the Muscular Dystrophy Campaign workshop: Exercise in neuromuscular diseases, *Neuromuscular Disorders* 12:975-983
- Emery A. & Muntoni F. (2003). *'Duchenne muscular dystrophy'*, 3^e druk University Press, Oxford
- Erfocentrum. Geraadpleegd in mei 2014 via www.erfelijkheid.nl
- Francke U., Ochs H.D., Martinville B., Giacalone J., Lindgren V., Distèche C., Pagon R.A., Hofker M.H., Ommen G.J.B. van, Pearson P.L. & Wedgwood R.J. (1985). Minor Xp21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and McLeod syndrome, *Am J Hum Genet.* Mar 37 (2): 250-267
- Frinchi M., Macaluso F., Licciardi A., Perciavalle V., Coco M., Belluardo N., Morici G. & Mudo G. (2014). Recovery of Damaged Skeletal Muscle in mdx Mice through Low-intensity Endurance Exercise, *Int J Sports Med* 35:19-27 doi:10.1055/s-00333-1343405
- Gaiad T.P., Araujo .P.C., Serrão J.C., Miglino M.A. & Ambrósio C.E. (2014). Motor Physical Therapy Affects Muscle Collagen Type I and Decreases Gait Speed in Dystrophin-Deficient Dogs, *PLoS ONE* 9(4) doi:10.1371/journal.pone.0093500
- Goed gevoel België (2009), geraadpleegd in oktober 2011 via www.goedgevoel.be
- Granchelli J.A., Pollina C. & Hudecki M.S. (2000). Pre-clinical screening of drugs using the mdx mouse, *Neuromuscular Disorders*, 10(4-5):235-239 doi:10.1016/S0960-8966(99)00126-1
- Grange R.W. & Call J.A. (2007). Recommendations to Define Exercise Prescription for Duchenne Muscular Dystrophy, *Exercise and Science Reviews* 35(01):12-17
- Guglieri M. & Bushby K. (2011). Recent developments in the management of Duchenne muscular dystrophy, *Paediatrics and child health* 21:11
- Heydemann A. & McNally E. (2009). NO more muscle fatigue., *J Clin Invest.* 119(3): 448-50
- Hosaka Y., Yokota T., Miyagoe-Suzuki Y., Yuasa K., Imamura M., Matsuda R., Ikemoto T., Kameya S. & Takeda S. (2002). α 1-Syntrophin-deficient skeletal muscle exhibits hypertrophy and aberrant formation of neuromuscular junctions during regeneration, *The journal of Cell Biology*, 158(6)

- Jansen M., Alfen, van N., Geurts A.C.H. & Groot, de I.J.M. (2010). Physical training in boys with Duchenne Muscular Dystrophy: the protocol of the No use is disuse study, *BMC Pediatrics* 10(55)
- Jansen M., van Alfen N., Geurts A.C.H. & de Groot I.J.M. (2013). Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne Muscular Dystrophy: The randomized controlled trial: 'No use is disuse', *Neurorehabilitation and Neural Repair* 27(9):816-827 doi:10.1177/1545968313496326
- Kinali M., Manzur A.Y. & Muntoni F. (2007). Recent developments in the management of Duchenne muscular dystrophy, *Paediatrics and child health* 18:1
- Landisch R.M., Kosir A.M., Nelson S.A., Baltgalvis K.A. & Lowe D.A. (2008). Adaptive and nonadaptive responses to voluntary wheel running by mdx-mice, *Muscle Nerve* 38: 1290-1303 doi:10.1002/mus.21141
- Manzur A.Y. & Muntoni F. (2002). The management of Duchenne muscular dystrophy, *Current Paediatrics* 12:261-268 doi: 10.1054/cupe.2002.0296
- Manzur A.Y., Kinali M. & Muntoni F. (2008). Update on the management of Duchenne muscular dystrophy, *Arch Dis Child* 93:986-990
- Markert C.D., Ambrosio F., Call J.A. & Grange R.W. (2011). Exercise and Duchenne muscular dystrophy: Toward evidence-based exercise prescription, *Muscle Nerve* 43:464-478 doi:10.1002/mus.21987
- Markert C.D., Case L.E., Carter G.T., Furlong P.A. & Grange R.W. (2012). Exercise and Duchenne muscular dystrophy: where we have been and where we need to go, *Muscle & Nerve* doi:10.1002/mus.23244
- Nederlands Instituut voor Sport & Bewegen. Minder overgewicht. Geraadpleegd in oktober 2011 en april 2014 via www.nisb.nl
- Mazzone E.S., Pane M., Sormani M.P., Scalise R., Berardenelli A, (...) & Mercuri E. (2013). 24 Month Longitudinal Data in Ambulant Boys with Duchenne Muscular Dystrophy, *PLoS ONE* 8(1): e52512. doi:10.1371/journal.pone.0052512
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2011). *Muscular Dystrophy: Hope through research*, Bethesda. Geraadpleegd in oktober 2011 via www.ninds.com
- Niebroj-Dobosz I. & Hausmanowa-Petrusewicz I. (2005). *The involvement of oxidative stress in determining the severity and progress of pathological processes in dystrophin-deficient muscles*, Polish Academy of Sciences
- Oliveira A.R, Correa F.I., Valim M.M., Oliveira C.S. & Correa J.C.F. (2010). Determination of muscle fatigue index for strength training in patients with Duchenne dystrophy, *Fisioter* 23(3): 351-60
- Rotterdam Lekker Fit. Geraadpleegd in oktober 2011 via www.rotterdamlekkerfit.nl
- Sveen M.L., Jeppesen T.D., Hauerslev S., Køber L., Krag T.O. & Vissing J. (2008). Endurance training improves fitness and strength in patients with Becker muscular dystrophy, *Brain*, 131: 2824-2831 doi:10.1093/brain/awn189
- Radley-Crabb H., Terrill J., Shavlakadze T., Tonkin J., Arthur P & Grounds M. (2011). A single 30 min treadmill exercise session is suitable for 'proof-of concept studies' in adult mdx mice: A comparison of the early consequences of two different treadmill protocols, *Neuromuscul Disord* doi:10.1016/j.nmd.2011.07.008
- Sayers S.P. (2000). The Role of Exercise as a Therapy for Children With Duchenne Muscular Dystrophy, *Pediatric Exercise Science* 12:23-33
- Scholten R.J.P.M., Offringa M. & Assendelft W.J.J. (2013). *Inleiding in Evidence-Based Medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal.*, vierde herziene druk. Houten: Bohn, Stafleu, van Loghum. Via: <http://dcc.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>, geraadpleegd in april 2014
- Sun S.C., Peng Y.S. & He J.B. (2008). Changes of serum creatine kinase levels in children with Duchenne muscular dystrophy, *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* Feb; 10 (1): 35-7
- Tay S.K.H. & Lin J.B.Y. (2012). Current Strategies in Management of Duchenne Muscular Dystrophy: Allowing Patients to Live with Hope, *Annals Academy of Medicine*,

Vol 41(2)

Tyler K.L. (2003). Origins and early descriptions of 'Duchenne muscular dystrophy' *Muscle Nerve* 28: 402-411

Turley K.R. (1997). Cardiovascular Responses to Exercise in Children, *Sports Med.* 24 (4): 241-257

Vereniging Spierziekten Nederland (VSN), via www.vsn.nl, geraadpleegd in oktober 2011

Wikifysio, via <http://www.wikifysio.nl/pedro/>, geraadpleegd in oktober 2011

Yiu E.M. & Kornberg A.J. (2008). Duchenne muscular dystrophy, *Neurol India* 56:236-47

Zeviani M. (2008). Train train train! No pain, just gain, *Brain*, 131, 2809-2811
doi:10.1093/brain/awn264

Bijlage 1

Afbeelding 1

Gowers' sign, overgenomen uit Tyler (2003)



Afbeelding 2

Tredmolen



Bijlage 2

Tabel 1

De Pedroscore

Test-criterium	Nee/Ja
1. Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk beschreven	0/1
2. Zijn de patiënten random gekozen?	0/1
3. Is de blinderingsprocedure van de randomisatie gewaarborgd (concealed allocation)?	0/1
4. Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar?	0/1
5. Zijn de patiënten geblindeerd?	0/1
6. Zijn de therapeuten geblindeerd?	0/1
7. Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat?	0/1
8. Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij >85% van de geïncludeerde patiënten?	0/1
9. Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd?	0/1
10. Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?	0/1
11. Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?	0/1

Tabel 2

Classificatie van methodologische kwaliteit

Pedroscore	Classificatie
9-10 punten	Zeer goed
6-8 punten	Goed
4-5 punten	Redelijk
0-3 punten	Slecht

Tabel 3

Indeling van onderzoeksresultaten naar bewijskracht voor interventiestudies

A1	Systematische reviews die ten minste enkele RCT's van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	RCT's van goede methodologische kwaliteit en voldoende omvang en consistentie (met een PEDro-score van 4 punten of hoger)
B	RCT's van mindere methodologische kwaliteit en quasi-experimenteel onderzoek (met een PEDro-score van 3 punten of minder)
C	Niet-vergelijkend onderzoek: pre-experimenteel onderzoek
D	Niet ondersteund door onderzoek; mening van deskundigen

Tabel 7

Vragen ter beoordeling van een systematische review

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?	Ja/nee/te weinig informatie
2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?	Ja/nee/te weinig informatie
3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?	Ja/nee/te weinig informatie
4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?	Ja/nee/te weinig informatie
5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?	Ja/nee/te weinig informatie
6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?	Ja/nee/te weinig informatie
7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?	Ja/nee/te weinig informatie
8. Is statische pooling op een correcte manier uitgevoerd?	Ja/nee/te weinig informatie
9. Zijn de resultaten van de systematische review valide en toepasbaar?	Ja/nee/te weinig informatie
10. Beschrijving resultaten	
11. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse situatie?	Ja/nee/te weinig informatie
12. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?	Algemene bevolking Eerste lijn Tweede lijn - Academische ziekenhuizen - Perifere ziekenhuizen Derde lijn
13. Conclusie / algeheel oordeel	Bruikbaar / valide?