

Nederlandse samenvatting

De algemene doelstelling van dit proefschrift is om de aanwezigheid van orofaryngeale dysfagie (OD) bij myotone dystrofie type 1 (DM1) patiënten kwantitatief te beschrijven en te evalueren. Hiervoor werden verschillende meetinstrumenten gebruikt, met de nadruk op endoscopische slikvideo (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing - FEES) vanwege de klinische relevantie van FEES bij de diagnose stelling en behandeling van OD. In dit kader hebben we de intra- en interbeoordelaarsovereenstemming van FEES metingen onderzocht. Daarnaast hebben we onderzocht wat de invloed was van gestandaardiseerde onderzoeksvoorwaarden tijdens de sliktrials en van patiëntkarakteristieken op de variabiliteit van FEES uitkomsten. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen samengevat en conclusies beschreven die behulpzaam kunnen zijn voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene introductie over de onderwerpen die in dit proefschrift aan bod komen. Een overzicht van de onderliggende genetische mechanismen van DM1 en de klinische kenmerken van deze ziekte worden beschreven. In dit hoofdstuk worden eveneens het concept OD en de instrumenten om de slikfunctie te meten beschreven.

Evaluatie van orofaryngeale dysfagie in DM1

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de slikfunctie van patiënten met DM1 op basis van een systematisch literatuuronderzoek. De zoekactie werd uitgevoerd in drie elektronische bibliografische databases: PubMed, Embase en The Cochrane Library. In totaal voldeden 16 studies aan de inclusiecriteria. De externe en interne validiteit van de geïnccludeerde artikelen werd geëvalueerd middels een kritisch beoordelingsinstrument bestaande uit 10 items om richting te geven aan de interpretatie van de studie bevindingen en de sterkte van de wetenschappelijke bewijslast. Geen enkele studie voldeed aan alle criteria voor methodologische kwaliteitstoetsing. Weinig studies rapporteerden de mate van ernst van de ziekte (DM1) in de studiepopulatie, waardoor het generaliseren van de studie resultaten niet mogelijk was.

Hoewel de heterogeniteit van de studie ontwerpen en verschillende uitkomstmaten, die gebruikt werden om de slikfunctie in de verschillende studies te bepalen, het vormen van een algemene conclusie belemmerden, werden toch enkele trends gezien. OD was een veel voorkomend symptoom in DM1, hoewel OD niet vaak gemeld werd door patiënten wanneer er niet specifiek naar gevraagd werd. De bevindingen van het slikonderzoek per geïnccludeerde studie waren afhankelijk van het specifieke meetinstrument en de uitkomstmaten die gebruikt werden in het onderzoek. Over het algemeen waren de meest voorkomende bevindingen faryngeale stase, verminderde amplitude van de faryngeale contractie en een verminderde rustdruk in de bovenste

slokdarmsfincter (UES). Vervolg wetenschappelijk onderzoek naar de pathofysiologische aspecten van OD in DM1 is noodzakelijk, met name high-quality methodologische studies met patiënten die zich bevinden in verschillende ziekte stadia van DM1.

Pathofysiologie van de slikfunctie bij DM1

Hoofdstuk 3 beschrijft een prospectieve studie die opgezet is om de slikfunctie van DM1 patiënten te onderzoeken in vergelijking met gezonde controle personen. Het effect van bolusconsistentie en de ernst van de ziekte op de slikfunctie werd geanalyseerd. Vijfenvoertig patiënten en tien gezonde controle personen ondergingen een gestandaardiseerd FEES protocol waarbij gebruik werd gemaakt van drie bolusconsistenties: dun vloeibaar, dik vloeibaar en een hapklare mini cracker. De klinische ernst van de ziekte werd beoordeeld door een neuroloog aan de hand van de Muscular Impairment Rating Scale (MIRS). De resultaten toonden aan dat de slikfunctie significant veranderd was bij DM1 patiënten. Het toegenomen aantal slikacties per bolus en faryngeale stase werden geïdentificeerd als belangrijke kenmerken van OD in deze populatie. De ernst van de gemeten slikdisfunctie was onder andere afhankelijk van bolusconsistentie. Bijvoorbeeld het onvermogen om bolus vanuit de vallecula te verwijderen was meer prominent zichtbaar tijdens het slikken van dik vloeibare consistentie en het aantal slikacties per bolus was hoger bij het doorslikken van een cracker. Bij het vergelijken van patiënten in een vroeg ziekte stadium (MIRS 2 en 3) met gezonde controle personen werden significante verschillen in slikfunctie gezien, wat suggereert dat de slikfunctie mogelijk niet altijd behouden blijft in het beginstadium van de ziekte. Bovendien nam de kans op een meer pathologische slikuitkomst significant toe bij toename van de ziekte ernst. Deze resultaten benadrukken het belang van het uitvoeren van een gedetailleerd slikonderzoek bij alle DM1 patiënten onafhankelijk van de ernst van de ziekte.

Slik-gerelateerde kwaliteit van leven bij DM1

De cross-sectionele observationele studie weergegeven in **hoofdstuk 4** beschrijft de slik-gerelateerde kwaliteit van leven van DM1 patiënten en evalueert de correlatie tussen de patiënt-gerapporteerde invloed van OD op de kwaliteit van leven (QoL), uitkomstmaten van videofluoroscopische slikevaluatie (VFS) en de ernst van de ziekte. De SWAL-QOL, een vragenlijst ontworpen om de invloed van slikproblemen op de gezondheid-gerelateerde QoL te evalueren, werd ingevuld door 75 DM1 patiënten en 25 gezonde controle personen. Vergelijking van de twee groepen toonde aan dat de mediane SWAL-QOL scores significant lager waren voor de DM1 groep dan de scores van de gezonde controle groep. De aspecten aangaande slik-gerelateerde QoL die beïnvloed worden door OD worden weergegeven en besproken in deze studie. Spearman's correlatiecoëfficiënt analyse behaalde na correctie voor multiple testing niet het significantieniveau om een correlatie tussen de mate van spierdisfunctie en de

SWAL-QOL score te vinden, d.w.z. scores van de slik-gerelateerde QoL namen niet af met de ernst van de ziekte. De slikfunctie werd geëvalueerd middels VFS in een subgroep bestaande uit 28 patiënten. De resultaten van de VFS toonden een significant verslechterde slikfunctie in DM1 patiënten. Ondanks deze bevinding bleek de correlatie tussen VFS uitkomsten en SWAL-QOL scores niet eenduidig te zijn na correctie voor multiple testing. De gegevens suggereren dat de SWAL-QOL nuttige informatie verschaft over de manier waarop DM1 patiënten een verminderde slikfunctie ervaren, maar dat de SWAL-QOL niet kan worden gebruikt als enige indicator om de ernst van OD te bepalen.

FEES uitkomstmaten

FEES biedt de mogelijkheid tot een uitgebreid onderzoek van het slikmechanisme met name van de faryngeale slikfase. De voornaamste voordelen van deze procedure zijn dat het FEES onderzoek goed verdragen wordt en gemakkelijk uit te voeren is. Er bestaat echter geen consensus over de schalen van uitkomstmaten aan de hand waarvan de resultaten van het onderzoek geïnterpreteerd worden en er zijn weinig studies omtrent de standaardisatie van de meetcriteria. Wat betreft het belang van FEES interpretatie ten aanzien van klinische en therapeutische beslissingen, zou een beter begrip van de aspecten die het proces van het scoren van FEES onderzoeken beïnvloeden, ons kunnen leiden naar een accuratere en meer betrouwbare meettechniek. De volgende hoofdstukken beschrijven studies die zich richten op twee aspecten van FEES uitkomstdata: beoordelaarsovereenstemming van de uitkomst metingen en de analyse van de variabiliteit van FEES resultaten.

Hoofdstuk 5 beschrijft het onderzoek naar het effect dat OD etiologie, verschillende beoordelaars en bolusconsistentie zouden kunnen hebben op de mate van beoordelaarsovereenstemming voor metingen in FEES video's en meer specifiek op de mate van overeenstemming bereikt tijdens onafhankelijke individuele scoring vergeleken met scoring door een consensus panel. Zestig patiënten werden geïnccludeerd in de studie en onderverdeeld in groepen. Een groep leed aan OD ten gevolge van hoofd-hals kanker (N=30). De andere groep had OD als gevolg van een neurologische ziekte (N=30). Alle patiënten ondergingen een gestandaardiseerd FEES onderzoek en de slikacties werden in gerandomiseerde volgorde geanalyseerd door twee geblindeerde beoordelaars. Het beoordelingsproces werd verdeeld in twee aparte taken: onafhankelijke individuele beoordeling versus beoordeling middels consensus door een panel. De mate van beoordelaarsovereenstemming per taak werd berekend met behulp van lineair gewogen kappa coëfficiënt. De invloed van voorspellende factoren (OD etiologie, bolusconsistentie en beoordelaarscore) op de mate van overeenstemming werd geanalyseerd middels een Bayesiaans multilevel model. De data analyse toonde geen effect van OD etiologie (neurologische of hoofd-hals oncologische origine) op de mate van overeenstemming wat suggereert dat

veranderingen in de slikanatomie en fysiologie bij de hoofd-hals oncologische groep geen invloed hadden op de toegekende scores. Over het algemeen was de mate van beoordelaarsovereenstemming substantieel voor alle FEES variabelen ($\kappa > 0.61$). Bolusconsistentie vertoonde een significant effect op de mate van overeenstemming; de mate van interbeoordelaarsovereenstemming was lager voor dun vloeibare bolus vergeleken met andere bolusconsistenties. Bovendien verschilden de scores toegekend door het consensus panel iets van de scores tijdens de individuele taak voor exact dezelfde FEES metingen. Deze bevinding weerspiegelt de individuele interpretatie van het ordinale FEES scoringssysteem door de beoordelaar en dit kan mogelijk verklaard worden door de onnauwkeurige omschrijving van de exacte omvang van ieder ordinaal niveau van de beoordelingsschaal. De iets hogere score op de intrapanel beoordelaarsovereenstemming zoals getoond in deze studie suggereert dat deze panel methode om FEES onderzoeken te beoordelen de overeenstemming zou kunnen verbeteren. De mate van overeenstemming tussen onafhankelijke beoordelaars en tussen twee aparte consensus panels dient verder onderzocht te worden.

Hoofdstuk 6 bevat een verkennend onderzoek waarin een statistische techniek genaamd group-based trajectory model (GBTM) werd toegepast om het verloop van trajecten oftewel de ontwikkeling van FEES uitkomsten tijdens slik-gerelateerde uitdagingen of taken aan te tonen en te beschrijven. De zogenaamde trajecten werden beschreven in termen van samenstelling (grootte van het cluster, etiologie van OD in dat cluster), ernst van de slikdisfunctie en de manier waarop de slikdisfunctie veranderde gedurende een aantal sliktrials. Het voornaamste doel van de studie was het identificeren van subgroepen van patiënten die gekenmerkt werden door kwalitatief te onderscheiden FEES uitkomsten. Patiënten die geïncludeerd werden in de studie behoorden tot een van de drie groepen die gecreëerd waren op basis van OD etiologie. In de eerste groep was OD het gevolg van hoofd-hals kanker en mogelijke gevolgen van oncologische behandeling op de slikfunctie (N=73) ; in de tweede groep was OD het gevolg van de ziekte van Parkinson (N=89) en in de laatste groep was OD het gevolg van DM1 (N=43). Drie bolusconsistenties werden toegediend gedurende zeven sliktrials: dun vloeibaar, dik vloeibaar en een hapklare mini cracker. Voor de meeste FEES variabelen waren de trajecten kwalitatief onderscheidend in ernst en aard van de OD. Ernstig aangedane categorieën van ordinale FEES variabelen waren stabiel gedurende de verschillende sliktrials met verschillende bolusconsistenties terwijl intermediaire trajecten gevoeliger waren voor veranderingen in bolusconsistentie. Deze preliminaire data suggereren dat GBTM in staat was om kwalitatief onderscheidende patronen in de FEES uitkomsten te herkennen waarbij regelmatige of onregelmatige patronen of fenotypes van slikgedrag die gelinkt kunnen worden aan verschillende etiologieën van OD onthuld werden.

Valorization

Valorization

Valorization is defined as “the process of creating value from knowledge, by making knowledge suitable and/or available for social (and/or economic) use and by making knowledge suitable for translation into competitive products, services, processes, and new commercial activities” (National Valorization Committee). The studies presented in this thesis were intended to help determine the characteristics of oropharyngeal dysphagia (OD) in myotonic dystrophy type 1 (DM1), and to understand and subsequently improve the clinimetric characteristics of the fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) scales.

OD, which involves difficulty with eating and drinking, is a disorder that affects over 16 million people in the USA and over 40 million in Europe.¹ It is a common symptom in neurological diseases such as stroke, Parkinson’s, Alzheimer’s, and DM1. Its complications may include malnutrition, dehydration, and aspiration pneumonia; in DM1 patients, pneumonia is reported as one of the most frequent primary causes of mortality.²

OD also takes a heavy financial toll on the healthcare system. In 2010 the economic impact of dysphagia in hospital settings in the USA was calculated to be USD 547 million annually.³ That financial burden is linked to the extended length of hospitalization, higher rate of respiratory infection, increased expenditure on medical equipment and treatment, e.g. enteral feeding, antibiotics, etc., that are associated with dysphagia. While the cost of treating OD can be quantified, the social and psychological burden that significantly reduces quality of life for both patients and caregivers is more difficult to evaluate. Until 2010, there were 1117 patients with myotonic dystrophy registered in the Netherlands. The exact prevalence of OD in these population is not known; the literature worldwide puts it in the range of 25 to 80%.⁴⁻⁶ Despite the importance of preventing its associated complications, OD is often under-diagnosed, presumably because it is overlooked in the clinical assessment of DM1 patients.

Professionals from several disciplines are involved in the assessment and management of dysphagia: medical specialists, speech-language pathologists, nurses, dieticians, and caregivers. Because dysphagia requires a multidisciplinary approach, the results of our research are of relevance to all these professions. Therefore, we recommend a multidimensional assessment to evaluate swallowing in DM1. The underlying idea is that early and precise identification of OD may prevent complications that would reduce personal health-related quality of life and increase healthcare costs.

Diagnostics and treatment of OD in DM1 frequently rely on low to moderate levels of evidence, as compared to the literature available to cardiologists or neurologists, for instance. In our opinion, the paucity of well-designed studies in dysphagic DM1 patients cannot be attributed to disinterest on the part of patients as well as the medical community. Rather, the current state of knowledge apparently reflects the scarcity of financial resources for basic research in this field, as most of governmental and private-sector funding favors research with societal and economic applications. We do not

dispute the importance of knowledge valorization, i.e., making knowledge suitable or available for social and/or economic use. Yet we do question the feasibility of evidence-based practice in the healthcare and medical sectors without support from basic and fundamental research.

The studies presented in this thesis do not directly address the implementation of an assessment procedure or a specific treatment modality for OD. All our studies could be classified as 'basic or exploratory research' and, as such, their societal impact is more difficult to establish. We do believe, however, that in the longer term they will serve as stepping stones, paving the way for future studies on the implementation of diagnosis and/or disease-specific guidelines for identification of OD in DM1 patients. A more refined understanding of the psychometric characteristic of FEES scales, of the underlying pathophysiology of dysphagia in DM1 as well as of patients' perception of the swallowing impairment are fundamental to the development of disease-specific guidelines and different treatment modalities specifically for this population.

References

1. Rofes L, Arreola V, Almirall J, Cabré M, Campins L, García-Peris P, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. *Gastroenterol Res Pract*. 2011.
2. de Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, Chandler KE, Geraedts JP. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain*. 1998;121(Pt 8):1557-63.
3. Altman KW, Yu GP, Schaefer SD. Consequence of dysphagia in the hospitalized patient: impact on prognosis and hospital resources. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(8):784-9
4. Bellini M, Biagi S, Stasi C, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Marchi S. Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World J Gastroenterol*. 2006;8;12(12):1821-8.
5. Modolell I, Mearin F, Baudet JS, Gamez J, Cervera C, Malagelada JR. Pharyngo-esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(9):878-82.
6. Ertekin C, Yuceyar N, Aydogdu I, Karasoy H. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal swallowing in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2001;70(3):363-71.

Acknowledgements

Acknowledgements

The development of this research has been a period of intense learning for me, not only in the scientific aspect, but also on a personal level. I would like to thank each and every one who supported and guided me throughout this period and specially some people.

The supervisor: Prof. dr. Kremer. Dear Bern, your valuable suggestions on the articles were very much appreciated. You could always bring a broader perspective into the subject. Thanks for accepting me in your group and for giving the support to develop this line of research in the ENT department under your guidance.

The co-supervisors: There are two persons that I cannot thank enough. In fact, during the whole PhD trajectory I always got the impression that I've got two god-mothers disguised as co-supervisors:

Dr. Baijens. Dear Laura, you have played a major role in my academic development. Thank you for taking me under your wing and for providing me numerous opportunities to learn and develop. I could not wish for a better co-supervisor. Your endless energy is impressive, very quick in replying my emails, revising the manuscript with an 'eagle eye' and for always bringing a positive perspective in the difficult moments. The joy and enthusiasm you have for your work are contagious and motivational to me. This thesis would not have been possible without your extraordinary support.

Dr. Lima Passos. Dear Valeria. You are much more than a supervisor, you are a dear friend. Having you at my side during this challenging path was a real gift. Your support went beyond the academic work. Thank you for always being available to answer my uncountable questions and for making statistics sounds a bit less complicated. Your support, thrust and friendship were an important motor that kept me going through the PhD.

Nel Roodenburg: Dear Nel, when I had almost lost hope of working with dysphagia in the Netherlands I met you and you open the doors of dysphagia clinical work to me. You were the first person to encourage me to do the PhD and for this I'll be always grateful. I thank you for all the time and effort you dedicated collecting the data for this research and putting me in contact with the patients.

Prof. dr. Karin Faber. Dear Karin, Thank you for your support in providing me the data on severity of the muscular impairment of the myotonic dystrophy patients used in this thesis and for your valuable comments on the articles. I hope this partnership can grow even stronger in the future.

Dr. Vanbelle. Dear Sophie, thank you for your support in the statistical analysis of the paper 'Observers' agreement on measurements in fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing'.

The raters: R. Verdonshot, J Meijers, M. van Hooren, T. van Becelaere, F Wesseling. Dear Rob, Jolanda, Michel, Tine and Frederik. Thank you for your patience and for all the hours you expended in front of the computer, rating the swallowing videos over and over again. Without your precious support it would not be possible to conduct this research.

Even after all these years living in the Netherlands writing the 'samenvatting' section of this thesis was beyond my capacity. Thanks to Dr. Laura Baijens, Sorina Simons and Dirce Fleming for the translation and revision of the text.

I'd like to express my gratitude to the staff secretaries from the KNO department for their assistance and help. A special thanks goes to Ester Moesen-Pa Quay for arranging all the paperwork and guiding me through the end of the PhD program.

I would like to thank my assessment committee members: Prof. dr. Pere Clave, Dr. Lisette van der Molen, Prof. dr. Simon Robben, Prof. dr. Jeroen Vermeulen for their time, interest, and helpful comments. I would also like to thank the other members of my oral defense committee, Prof. dr. Bing Tan, Prof. dr. Karin Faber and Prof. dr. Nathalie Rommel.

A big "Thank you!" also goes out to everybody who participated in this study including all my friends who helped me to collect the data in healthy subjects.

Nobody has been more important to me in the pursuit of this project than the members of my family. I would like to thank my parents, Walter and Maria Helena who spared no effort to provide the best possible environment for me to grow up. Your love and guidance are always with me.

A very special thanks goes to the basic source of my energy: my husband Vicente and my daughters Marina and Gabriela. You have cherished with me every great moment and supported me when I needed it. Your presence in my life give me strength and fills me with love. Estar com vocês é tudo de bom!

Curriculum vitae