Oslo universitetssykehus HF • Rikshospitalet
Revmatologisk avdeling • Seksjon for Behandlingsreiser til utlandet

Evaluering av behandling med fysioterapi i varmt klima for pasienter med multippel sklerose

– en randomisert kontrollert crossover-studie

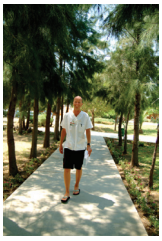


Foto: Oslo universitetssykehus

Foto: Bente Gjelsvik

Foto: Atle Grimsby

av Tori Smedal[1, 2, 3], Liv Inger Strand[3, 4], Jan Harald Aarseth[1], Bente Gjelsvik[4], Kjell-Morten Myhr[1]

[1]Nasjonalt Kompetansesenter for Multippel Sklerose, Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus
[2]Seksjon for Behandlingsreiser til utlandet, Revmatologisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF, Rikshospitalet
[3]Institutt for samfunnsmedisinske fag, Seksjon for fysioterapivitenskap, Universitetet i Bergen
[4]Fysioterapiavdelingen, Haukeland universitetssjukehus

November 2009

RIKSHOSPITALET
– en del av Oslo universitetssykehus HF

HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

FORORD

Denne rapporten omhandler en sammenligning av kort- og langtidseffekt av fysioterapi for voksne pasienter med multippel sklerose etter behandlingsopphold i et varmt klima (Tenrife, Spania) sammenlignet med effekt av behandlingsopphold i et kaldere klima (Hakadal, Norge). Seksjon for Behandlingsreiser til utlandet, Revmatologisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF, Rikshospitalet har initiert og finansiert studien etter oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet. Deltakerne er rekruttert fra Nevrologisk poliklinikk ved Akershus universitetssykehus (AHUS) og Haukeland universitetssjukehus (HUS). Studien har fått navnet Climate Influence on Physiotherapy in Multiple Sclerosis (CIOPIMS).

Jeg vil takke deltakerne som sa seg villige til å være med i studien. De stilte seg positive til behandling og gjentatte testinger og bidro dermed til at vi har fått et omfattende datamateriale som grunnlag for analysene. Deltakerne har på en imponerende måte fulgt opp og stått på gjennom ni testrunder.

En stor takk til mine fremragende veiledere som har bidratt med verdifull og avgjørende hjelp og oppmuntring gjennom planlegging, gjennomføring og avslutning av prosjektet; førsteamanuensis dr. philos Liv Inger Strand ved Seksjon for fysioterapivitenskap, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen og professor dr. med Kjell-Morten Myhr ved Nasjonalt Kompetansesenter for Multippel Sklerose, Nevrologisk avdeling, HUS. Statistiker ved kompetansesenteret, dr. scient. Jan Harald Aarseth har gjennom hele prosessen gitt uvurderlig hjelp med de omfattende statistiske analysene.

En spesiell takk også til Olav Gjelsvik som døde i løpet av prosjektperioden. Med hans unike kompetanse og entusiasme bidro han avgjørende i planleggingen av studien, samt i rekruttering av deltakerne, og frem til han ble syk også i datainnsamlingen. I planlegging, gjennomføring, datainnsamling og tolkning av data, har Bente Gjelsvik vært en verdifull og viktig faglig diskusjonspartner og god støttespiller.

Stor takk også til:
- Alle de engasjerte og dyktige prosjektmedarbeiderne (listet opp på neste side) som, hver på sin måte, har bidratt i et inspirerende tverrfaglig team og har gjort sitt ytterste for at vi skulle få et så godt og solid datamateriale som mulig, både med tanke på rekruttering av deltakere og innsamling av data.
- Ansatte ved Seksjon for Behandlingsreiser til utlandet, og spesielt prosjektkoordinator Tone Bråthen, seksjonssjef Åse Lindrupsen og stipendiat Yndis Staalesen Strumse (nå medisinsk rådgiver), som alle har gitt god støtte og oppfølging underveis. Jevnlige prosjektledermøter med disse tre samt Karin Øien Forseth, Anne-Cathrine Clarke-Jenssen og Anne Kristine Nitter, har vært nyttige og inspirerende. Også Petra Ahlvin Nordby ved avdeling for Nevrologi, Vurdering og Smerterehabilitering ved Sunnaas sykehus HF har vært en god diskusjonspartner.
- Alle ansatte ved Nasjonalt Kompetansesenter for Multippel Sklerose, Nevrologisk avdeling, HUS, der arbeidet har vært utført. Hver og en i dette miljøet har bidratt raust og gitt verdifull støtte, hjelp og gode råd.
- Fysioterapiavdelingen, HUS ved sjeffysioterapeut Else Sterndorff, som har vist stor fleksibilitet og bidratt med ressurser slik at datainnsamlingen har kunnet foregå på en optimal måte, med de utfordringer vi har møtt underveis.

- Styringsgruppen for prosjektet, som har gitt viktige innspill underveis (listet opp under).
- Koordinatorer og personalet ved de to behandlingsstedene MS-Senteret Hakadal og Clinica Vintersol, Tenerife for entusiasme og godt samarbeid under planlegging og gjennomføring av behandlingsoppholdene.
- De to stedene der testing utenom behandlingsoppholdene foregikk: Nevrologisk poliklinikk, AHUS og HUS og Seksjon for klinisk nevrofysiologi, HUS. Vi har krevd mye plass og fått det, uten å føle oss i veien; imponerende.
- Hilde Haukleid Johansen, som i sin mastergradsoppgave i fysioterapivitenskap ledet arbeidet med å oversette, validere og reliabilitetsteste et spørreskjema som ble benyttet i studien og bidro positivt i et inspirerende samarbeid.
- Håkon K Gjessing, dr. Scient ved Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen, som har bidratt med viktige råd i defineringen av mixed model.
- Regina Kufner Lein, universitetsbibliotekar ved Bibliotek for medisinske og odontologiske fag, Universitetet i Bergen, som har gitt svært verdifull hjelp til litteratursøk, både i forkant av prosjektstart og underveis i prosessen.

Medvirkende i prosjektet:

Veiledere:
Førsteamanuensis dr. philos Liv Inger Strand, professor dr. med. Kjell-Morten Myhr og dr. scient. Jan Harald Aarseth

Styringsgruppe:
Kjell-Morten Myhr, Bente Gjelsvik, Olav Gjelsvik, Tori Smedal: HUS
Liv Inger Strand, Rolf Moe-Nilssen: Universitetet i Bergen
Gerhard Endresen, Tone Bråthen: Oslo universitetssykehus HF, Rikshospitalet
Antonie Giæver Beiske: AHUS

Prosjektmedarbeidere:
Leger/Nevrologer: Antonie Giæver Beiske (AHUS), Solveig Bergliot Glad (HUS), Kjell-Morten Myhr (HUS)
Fysioterapeuter: Olav Gjelsvik, Bente Gjelsvik, Bente Frisk, Torunn Grenstad, Toril Mørkve Knudsen, Kari Øen Jones, Tori Smedal (prosjektleder) (HUS)
Sykepleiere: Anne Britt Rundhovde Skår (HUS), Kari-Anne Huser (AHUS), Randi Cesilie Haugstad (HUS)
Statistiker: Jan Harald Aarseth (HUS)
Kontor: Grete Marlen Forland (HUS)
Prosjektkoordinator, Seksjon for Behandlingsreiser til utlandet: Tone Bråthen (Oslo universitetssykehus HF, Rikshospitalet)

Behandlingssteder:
Clinica Vintersol, Tenerife. Koordinator/ kontaktperson: Britta Sallnäs
MS-Senteret Hakadal. Koordinator/ kontaktperson: Agnete Steensgaard Gade

Bergen, november 2009
Tori Smedal
tori.smedal@helse-bergen.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Målet med studien var å sammenligne kort- og langtidseffekter av behandlingsopphold med fysioterapi i et varmt klima (Tenerife, Spania) versus et kaldere klima (Hakadal, Norge) for personer med multippel sklerose (MS).

Materiale og metode

Studien var en randomisert kontrollert crossover-studie. Seksti personer med gangproblem som følge av MS og som ikke hadde varmeintoleranse, ble randomisert til et fire ukers behandlingsopphold i Spania (Clinica Vintersol, Tenerife) eller i Norge (MS-Senteret Hakadal). Deltakerne fikk behandling på motsatt sted året etter og var dermed sine egne kontroller. De ble testet før randomisering, før og etter behandling, og tre og seks måneder etter hvert behandlingsopphold. Deltakerne ble testet med fem ulike fysiske tester, og rett etter gjennomføring av 6-minutters gangtest (6MWT) som var hovedeffektmål, ble deltakerne bedt om å skåre grad av opplevd anstrengelse på Borg's Rating Scale of Perceived Exertion (RPE). I tillegg ble det benyttet egenrapportering (spørreskjema) for helserelatert livskvalitet (HRQoL), fatigue, aktiviteter i dagliglivet (ADL) og grad av opplevde problem knyttet til henholdsvis gange, balanse og smerte, samt grad av tilfredshet med ulike aspekter ved behandlingsoppholdene. Grad av opplevd endring i fysisk tilstand ble skåret ved Patient Global Impression of Change (PGIC) rett etter behandlingsoppholdene. Demografiske og kliniske data analyseres med deskriptiv statistikk. Resultater fra testene analyseres med mixed model, der det tas hensyn til eventuell effekt av periode og rekkefølge av behandling, samt overført behandlingseffekt fra behandlingsopphold-I til behandlingsopphold-II (carry-over effekt).

Resultater

Seksti deltakere ble inkludert, hvorav ni gikk ut i løpet av studieperioden. Det var en signifikant bedring på alle testene rett etter sammenlignet med før behandling ved begge behandlingsstedene. For hovedeffektmålet 6MWT, som registrerte hvor langt deltakerne kunne gå i løpet av seks minutter, var bedringen signifikant større ($p=0.048$) seks måneder etter behandling i varmt klima sammenlignet med kaldere klima, og grensesignifikant større rett etter behandling ($p=0.060$). Ved tre måneder var det ikke signifikant forskjell. Et større antall av deltakerne fikk en forbedring ut over måleusikkerhet på 6MWT i Spania sammenlignet med i Norge. Grad av opplevd anstrengelse målt ved RPE etter 6MWT var dessuten signifikant lavere etter behandling i Spania sammenlignet med i Norge ved alle måletidspunkt ($p<0.05$). For de andre fysiske testene var det ikke signifikante forskjeller mellom endring på de to behandlingsstedene for noen av periodene. For egenrapporterte mål var bedringen signifikant større etter behandling i Spania sammenlignet med i Norge rett etter behandling, med unntak av mål på fatigue. Forskjellene var ikke signifikant etter tre og seks måneder. PGIC viste signifikant større bedring i Spania enn i Norge.

Konklusjon

På hovedeffektmålet (6MWT) varte bedringen lenger etter behandling i varmt klima sammenlignet med i Norge. Dette resultatet sammenholdt med de andre resultatene, tyder på at behandlingsopphold med fysioterapi i varmt klima er et godt behandlingstilbud og et verdifullt supplerende tilbud for personer med MS som fyller kriteriene for å motta slik behandling.

Innhold

FORORD ... 3
SAMMENDRAG ... 5
FORKORTELSER ... 8
1. INNLEDNING ... 9
1.1 Bakgrunn for studien ... 9
1.2 Multippel sklerose ... 9
1.2.1 Årsak og forekomst ... 9
1.2.2 Symptomer ... 10
1.2.3 Diagnostisering ... 11
1.2.4 Forløp og prognose ... 11
1.2.5 Behandlingstilbud for personer med multippel sklerose ... 11
1.3 Effekt av varmt klima ... 13
1.4 Problemstilling ... 13
2. MATERIALE OG METODE ... 14
2.1 Pasienter ... 14
2.1.1 Inklusjonskriterier ... 14
2.1.2 Eksklusjonskriterier ... 14
2.2 Design ... 14
2.3 Målemetoder ... 15
2.3.1 Motoriske tester ... 15
2.3.2 Selvrapportering oppgitt til testpersonalet ... 16
2.3.3 Selvrapportering – spørreskjema ... 16
2.4 Inklusjon og tidspunkt for testing ... 17
2.5 Intervensjon ... 18
2.5.1 Clinica Vintersol, Tenerife ... 18
2.5.2 MS-Senteret Hakadal ... 19
2.6 Etiske hensyn ... 19
2.7 Bearbeiding av data og statistiske analyser ... 19
3. RESULTATER ... 21
3.1 Resultater; fysiske tester ... 23
3.2 Resultater; selv-rapporterte mål ... 24
3.3 Andre resultater ... 26
4. DISKUSJON ... 27
4.1 Design, metode og resultater ... 27
4.1.1 Valg av hovedeffektmål; prosedyre og vurderinger ... 29
4.1.2 Betydningen av endring på hovedeffektmålet ... 29
4.1.3 Andre målemetoder og resultater ... 30
4.2 Reaksjon på varmen ... 32
4.3 Behandlingsreiser - en hel pakke; hva evalueres? ... 33
4.4 Studiens relevans; aktuelle deltakere for behandlingsreiser ... 33
4.5 Hva bør et eventuelt program inneholde ... 34
4.6 Andre vurderinger ... 34
4.6.1 Klinisk viktig endring etter behandling ... 34
4.6.2 Soleksponering og vitamin D ... 35
5. KONKLUSJON ... 36
6. TABELLER ... 37
7. FIGURER ... 47
8. REFERANSER ... 49
9. VEDLEGG ... 59

FORKORTELSER

ADL	Aktiviteter i dagliglivet
AHUS	Akershus universitetssykehus
BBS	Berg Balanse Skala
CP	Cerebral parese
EBV	Epstein-Barr virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FSS	Fatigue Severity Scale
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
HUS	Haukeland universitetssjukehus
IFNB	Interferon-beta
MHAQ	Modified Health Assessment Questionnaire
MR	Magnetisk resonanstomografi
MS	Multippel sklerose
MSIS-29	Multiple Sclerosis Impact Scale
MSIS-29 NV	Multiple Sclerosis Impact Scale, Norwegian Version
NRS	Numerical Rating Scale
PGIC	Patient Global Impression of Change
PPMS	Primær progressiv MS
RPE	Borg`s Rating Scale of Perceived Exertion
RRMS	Relapsing-remitting MS
SEM	Standard Error of Measurement
SNS	Sentralnervesystemet
SPMS	Sekundær progressiv MS
SDC	Smallest Detectable Change
TIS	Trunk Impairment Scale
TUG	Timed Up&Go
6MWT	6-minutters gangtest
10MTW	10-meter gangtest

1. INNLEDNING

1.1 Bakgrunn for studien

Behandlingsreiser til utlandet er et supplerende behandlingstilbud til pasientgrupper som har dokumentert nytte av behandlingstiltak i varmt og solrikt klima under forsvarlige medisinske forhold og etter norske kvalitetskrav. Helse- og omsorgsdepartementet har det overordnede ansvar for ordningen, og administrativt ansvar er tillagt Seksjon for Behandlingsreiser til utlandet, Revmatologisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF, Rikshospitalet (NOU, 2000). I 2005 fikk Seksjon for Behandlingsreiser til utlandet i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å gjennomføre et prøveprosjekt for personer med multippel sklerose (MS). Nasjonalt Kompetansesenter for MS ble bedt om å gjennomføre en studie for å sammenligne kort- og langtidseffekter av behandlingsopphold med fysioterapi i et varmt klima (Tenerife, Spania) versus et kaldere klima (Hakadal, Norge) for personer med MS.

1.2 Multippel sklerose

MS er en kronisk, inflammatorisk demyeliniserende sykdom som gir lesjoner i sentralnervesystemet (SNS) og er blant de hyppigste årsakene til invaliditet hos unge og middelaldrende mennesker (Murray, 2006). Gjennomsnittsalder for sykdomsdebut er ca 30 år (Midgard et al., 1996), og kvinner rammes ca. to ganger så ofte som menn. Sykdommen kan få konsekvenser for pasientens fysiske og psykiske funksjon, så vel som for sosialt liv og familieliv. Symptomene varierer avhengig av lesjonenes lokalisasjon i hjernen og ryggmargen (Noseworthy et al., 2000).

1.2.1 Årsak og forekomst

MS utløses trolig av miljøfaktorer som eksempelvis virusinfeksjoner eller metabolske- og livsstilsfaktorer hos arvelig disponerte personer (Pugliatti et al., 2008). Arvelig disposisjon er påvist ved at risiko for MS er assosiert til visse typer vevsforlikelighetsgener (Human Leukocyte Antigen, HLA) og immunreseptor gener (Compston & Coles, 2008). Migrasjonseffekt på risiko for MS-utvikling sammen med økning i insidens rate over en relativt kort tidsperiode med tilsynelatende klare kjønnsforskjeller, antyder betydning av miljømessige faktorer ved MS (Pugliatti et al., 2005; Pugliatti et al., 2008; Alter et al., 1978; Dean & Kurtzke, 1971; Hammond et al., 2000).

Epstein-Barr virus (EBV), vitamin D-mangel og røyking er de miljøfaktorer som i flere studier er fremholdt som mulige faktorer assosiert til risiko for utvikling av MS (Cermelli & Jacobson, 2000; Myhr et al., 1998; Ascherio & Munger, 2007a; Nielsen et al., 2007).

Soleksponering og vitamin D kan være en interessant problemstilling for aktuelle studie. Soleksponering er den viktigste faktor for vitamin D nivået i blodet. Sollys omdanner pre-vitamin D i huden til vitamin D3 som videre hydroksyleres til aktiv metabolitt i lever og nyrer. Eksponering for sollys i barne- og ungdomstid assosieres med lavere risiko for å utvikle MS (van der Mei et al., 2003). Selv i Norge kan det synes som om barn som oppholder seg mye ute om sommeren, har redusert risiko

for MS (Kampman et al., 2007). Høyt inntak av vitamin D, spesielt om vinteren, synes å kompensere for effekten av årstidsvariasjoner i eksponering fra ultrafiolette stråler i nord (Kampman & Brustad, 2008). En livsstil med mindre utendørsaktivitet for barn og ungdom og mindre inntak av fet fisk (D-vitamin) kan være med å forklare en økt forekomst av MS i Norge (Pugliatti et al., 2008). Forholdet mellom geografisk utbredelse av MS, eksponering av sollys og vitamin D-metabolisme, omtales også i en review artikkel som konkluderer med lavere sannsynlighet for MS ved eksponering av ultrafiolett stråling/vitamin D (Ascherio & Munger, 2007b). For personer som allerede har fått MS, har årstidsvariasjoner i relapsrate og aktive MR-lesjoner vært rapportert (Auer et al., 2000; Bamford et al., 1983; Ogawa et al., 2004; Wuthrich & Rieder, 1970), men er ikke bekreftet i andre studier (Killestein et al., 2002; Rovaris et al., 2001). Vitamin D som en immunmodulerende faktor ved MS har vært diskutert, og med bakgrunn i en antatt sammenheng, anbefales videre studier (Smolders et al., 2008).

Norske studier viser en prevalens av MS på ca 150/100.000 i Hordaland (Grytten et al., 2006), og av nye tilfeller i Norge ser man 5-6/100.000 hvert år (Celius & Vandvik, 2001; Dahl et al., 2004; Grytten et al., 2006). Det vil si at det er omkring 7000 tilfeller av MS i Norge i dag, og at det oppdages ca. 300 nye tilfeller hvert år. Det vises en viss geografisk forskjell i forekomsten med færre tilfeller i nord enn i sør (Torkildsen et al., 2007).

1.2.2 Symptomer

En kronisk og uforutsigbar nevrologisk sykdom som MS påvirker både pasientene selv og deres familier og omgivelser (Hakim et al., 2000). Det uforutsigbare ved sykdommen kan gi utfordringer med hensyn til å takle hverdagen. Ofte er symptomene usynlige for andre, noe som kan medføre opplevelse av manglende forståelse fra omgivelsene (Grytten & Maseide, 2005; Grytten & Maseide, 2006). MS kan ramme alle områder av SNS, og pasientene kan få ulike symptomer og plager av både fysisk, kognitiv og psykososial karakter. Vanlig er:
- motoriske symptomer som nedsatt kraft og finmotorikk med spastisitet, ataxi og gang- og balanseproblemer
- sensoriske symptomer som nummenhet og nevropatiske smerter
- synsforstyrrelser
- autonome symptomer med forstyrrelse av blære-, tarm- seksual funksjon
- nevropsykiatriske symptomer som kognitiv svikt, angst og depresjon
- uttalt fatigue (tretthet/utmattelse)

(Einarsson et al., 2006; Noseworthy et al., 2000; Thompson, 2001).

Gangforstyrrelser

Gangforstyrrelser er hyppig rapportert som problem hos personer med MS (Swingler & Compston, 1992). Sannsynligheten for å greie seg uten rullestol etter 15 år er ca. 75 %, mens sannsynligheten for å kunne gå uten hjelpemidler er ca. 60 % (Myhr et al., 2001). Mange opplever problemer med balanse og endret gangfunksjon tidlig i forløpet. Dette kan være forårsaket av sensoriske forstyrrelser, nedsatt motorisk kontroll, lammelser, spastisitet, ataksi og redusert kondisjon. Som følge av dette, vil blant annet bevegelighet i hofter, knær og ankler kunne innskrenkes (Rodgers et al., 1999), noe som videre kan medføre redusert ganghastighet.

1.2.3 Diagnostisering

Diagnosen MS stilles ut fra ”McDonald kriteriene”, som har vært i bruk siden 2001 og revidert i 2005 (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2005). Diagnosen baseres på sykehistorie, klinisk nevrologisk undersøkelse og parakliniske undersøkelser med magnetisk resonanstomografi (MR) og spinalvæskeundersøkelse (påvisning av oligoklonale IgG bånd).

1.2.4 Forløp og prognose

Det naturlige forløpet av sykdommen er uforutsigbart. Ca. 80-90 % har initialt et svingende forløp med akutte eller subakutte forverringsepisoder (relapsing-remitting MS; RRMS) (Noseworthy et al., 2000). Uten noen form for behandling varer en typisk forverringsepisode (attakk) i 2 til 3 måneder før symptomene gradvis går tilbake. Hos noen vil det svingende forløpet fortsette livet ut, mens hos andre (ca.90 %) går sykdommen innen 25 år over i et gradvis progredierende forløp (sekundær progressiv MS; SPMS) (Weinshenker et al., 1989). Omlag 10-20 % vil helt fra starten ha et progredierende forløp (primær progressiv MS; PPMS) (Thompson et al., 2000).

Generelt sett er MS ingen livstruende sykdom. Den forventede levetid for en pasient med MS er likevel forkortet med 8-10 år sammenlignet med forventet levetid i resten av befolkningen (Grytten et al., 2008). Debut av attakkvis MS (RRMS) med afferente symptomer (optikusnevritt og sensibilitetsforstyrrelse) og lav attakk aktivitet og lav funksjonssvikt de første årene av sykdommen, synes å være assosiert med bedre prognose. Debut med motoriske symptomer med tette attakker, tidlig funksjonssvikt og primær progressiv sykdom, er assosiert med dårligere prognose (Myhr et al., 2001).

1.2.5 Behandlingstilbud for personer med multippel sklerose

Stadige fremskritt i utvikling av medikamentell behandling gir fornyet håp når det gjelder muligheten for å påvirke sykdomsforløpet. Medikamentell behandling ved MS er tredelt: attakkbehandling, forebyggende immunmodulering (første- andre- og tredjelinje behandling) og symptombehandling. Et viktig prinsipp i behandlingen er at pasienten bevarer sin integritet med mulighet for medbestemmelse i beslutninger om terapivalg. Attakker med signifikant funksjonssvikt behandles med intravenøs infusjon med metylprednisolon (glucocorticosteroider) som forkorter attakket, men det er ikke holdepunkter for at behandlingen påvirker grad av remisjon og risiko for nye attakker. Når det gjelder forebyggende immunmodulering, bør pasienter med debuterende MS (første attakk – klinisk isolert syndrom) med uttalte MR forandringer og alvorlige utfall, tilbys førstelinjebehandling med interferon-beta eller glatirameracetat. Pasienter med attakkvis MS med nylig gjennomgått attakk bør også behandles. Sekundær progressiv MS med fortsatt attakk aktivitet kan også vurderes for høydosert interferon-beta behandling. Interferon-beta og glatirameracetat har tilnærmet likeverdig effekt. De gir reduksjon i attakkraten med om lag 30 % og bremser utvikling av permanent funksjonssvikt. Ved gjentatte attakker til tross for optimalisert førstelinjebehandling, skal pasientene vurderes for andrelinjebehandling, natalizumab. Ved fortsatt attakk aktivitet til tross for natalizumab behandling, kan en vurdere oppstart med mitoxantron (tredjelinjebehandling). Ved overgang til sekundær

progressiv sykdom bør mitoxantron vurderes (Myhr, 2008; Filippini et al., 2000; Myhr & Mellgren, 2009).

Ulike typer intervensjon vil være nødvendig i ulike faser, og tiltak må tilpasses den enkelte. Som følge av det brede spekter av problemer som pasienter med MS møter, vil de ha behov for hjelp fra ulike fagpersoner (Ko, 1999). Tverrfaglige team kan blant annet bestå av nevrolog, sykepleier, fysioterapeut, ergoterapeut, sosionom, psykolog, logoped og uroterapeut/urolog. Det har vært påpekt at målet med all behandling må være symptomlindring, samt å oppmuntre til egen mestring og å gi pasienten en følelse av kontroll over sin situasjon (Thompson, 2001).

Fysioterapi er vanligvis anbefalt som ledd i rehabilitering, og det har vært anbefalt at fysioterapi starter tidlig (Boissy & Cohen, 2007). En har lite kunnskap om hvilken behandling og hvilke tiltak som er mest effektive (Freeman et al., 1997; Lord et al., 1998; Wiles, 2008), og det er derfor behov for evaluering av effekter av fysioterapi (Freeman et al., 2001). Fysioterapi basert på Bobathkonseptet, er en mye benyttet behandlingstilnærming for nevrologiske pasienter. Gjennom denne behandlingen søker en å påvirke bevegelseskontroll ved å behandle de enkeltkomponentene som synes begrensende for funksjon, for så å sette disse sammen til funksjonelle aktiviteter. Et eksempel kan være å ha fokus på stabilitet og kontroll i bekken, hofter og trunkus som nødvendig grunnlag for å kunne bevege armer og bein kontrollert. Klinisk har vi erfart at pasienter med MS behandlet etter Bobathkonseptet, har bedret sin motoriske kontroll. Om denne behandlingsformen er bedre enn andre tilnærminger, er ikke dokumentert.

Personer med MS ble tidligere anbefalt ikke å trene da en antok at trening kunne gi ytterligere nerveskader, muligens som følge av økt kroppstemperatur (White et al., 2000). Inaktivitet kan imidlertid medføre økt svakhet og forverret helse (Heesen et al., 2006). Nyere oversiktsartikler har antydet at pasienter med MS med stabil sykdom og lav eller moderat funksjonshemming, kan få bedring av fysisk kondisjon uten bivirkninger etter tilpasset trening under veiledning (Heesen et al., 2006; Rietberg et al., 2004). Det er imidlertid utilstrekkelig dokumentasjon innenfor feltet, noe som gjør det vaskelig å definere et fastsatt treningsopplegg (Asano et al., 2009).

Behandlingstilbud for pasienter med MS i Norge kan omfatte innleggelse i nevrologiske avdelinger ved landets sykehus der det blir gitt behandling for akutte forverringstilstander, samt i enkelte tilfeller også opphold med rehabiliterende behandling. Det gis honorartakst for pasienter med MS på fysikalske institutt. Fysikalsk behandling og tverrfaglig rehabilitering blir ellers gitt ved rehabiliteringsavdelinger tilknyttet sykehus eller ved egne rehabiliteringsinstitusjoner. For personer med behov for trening og/ eller fysikalsk behandling, kan det søkes om opphold ved ulike ikke-spesialiserte helseinstitusjoner som eksempelvis Beitostølen Helsesportsenter, Valnesfjord Helsesportsenter og rehabiliteringsinstitusjoner i det enkelte helseforetak. Kapasiteten ved denne type institusjoner er imidlertid begrenset, og opphold er hovedsaklig tilbudt pasienter uten hjelpebehov og som har mulighet for å delta i intensive opplegg. Andre tilbud er kommunale rehabiliteringsavdelinger med begrenset antall plasser, samt hjemmebasert omsorg med blant annet kommunal fysioterapi og ergoterapi. MS-Senteret Hakadal er det eneste landsdekkende rehabiliteringssenteret kun for pasienter med MS, og Eiksåsen MS-Senter er landets eneste tilbud for personer med langt fremskreden

MS. Generelt synes rehabiliteringstilbudet til personer med MS å være begrenset og mangelfullt i Norge, og det er til dels lange ventelister for rehabiliteringsopphold.

1.3 Effekt av varmt klima

Behandling i varmt klima har vist seg å være positivt blant annet for personer med revmatiske lidelser (Staalesen Strumse et al., 2009) samt for personer med senskader etter polio (Strumse et al., 2003). Tilsvarende studier av klimaets innvirkning på effekt av fysioterapi for personer med MS har, så vidt vi vet, ikke vært utført tidligere.

Det er en generell oppfatning at personer med MS kan være sensitive for varme. Noen har lav toleranse for varme og opplever forbigående forverring av funksjon ved økt kjernetemperatur (Guthrie & Nelson, 1995). En eksperimentell studie har vist at reversibel blokkering av impulser oppstår i delvis demyeliniserte nerver ved økt temperatur (Rasminsky, 1973). Ved økt kjernetemperatur i kroppen går all aktivitet fortere, og re-myeliniserte fibre fungerer dårligere, noe som kan forklare forbigående økende symptomer (Uhthoff W, 1890). Imidlertid synes forholdet mellom ytre og indre årsak til varme og MS-symptomer uklart, og bruk av valide målemetoder ved hvile og trening har ikke bekreftet forholdet mellom symptomer og endring i kjernetemperatur, noe som kan tyde på individuell sensitivitet for varme (Ponichtera-Mulcare, 1993). Kjølende terapi har vist målbar, men moderat, bedring av motorisk funksjon (Schwid et al., 2003). En studie har avdekket årstidsvariasjoner ved at attakker var mer vanlige i de varme og kalde månedene (Ogawa et al., 2004). I en studie ble det imidlertid undersøkt om en unormalt varm sommer i Frankrike resulterte i økt forekomst av attakker og sykehusinnleggelser, men det ble ikke funnet økt forekomst sammenlignet med tidligere år (Tataru et al., 2006). Personer med MS som ikke har varmeintoleranse, har anekdotisk rapportert at de opplever det lettere å bevege seg i varmt klima og at de føler seg mindre stive.

1.4 Problemstilling

På bakgrunn av nevnte forhold har vi undersøkt: Hvordan er kort- og langtidseffekt av behandlingsopphold med fysioterapi i et varmt klima (Tenerife, Spania), sammenlignet med effekt av behandlingsopphold i et kaldere klima (Hakadal, Norge) for personer med MS? Resultatene vil bli diskutert i denne rapporten.

2. MATERIALE OG METODE

2.1 Pasienter

Deltakerne ble rekruttert fra Nevrologisk poliklinikk, Akershus universitetssykehus (AHUS) og Nevrologisk poliklinikk, Haukeland universitetssjukehus (HUS) etter gjennomgang av pasientjournaler og videre telefonisk kontakt med aktuelle deltakere. Enkelte som hadde hørt om studien, meldte selv sin interesse for å delta.

2.1.1 Inklusjonskriterier

- MS i henhold til McDonald kriteriene (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2005)
- Mellom 18 og 60 år
- Gangproblem tilsvarende Expanded Disability Status Scale (EDSS) fra og med 4.0 (redusert gangdistanse) til og med 6.5 (uttalt gangproblem med behov for bilateral støtte) (Kurtzke, 1983)
- Stabil nevrologisk status siste måned før behandlingsstart
- Ansett egnet til å kunne følge oppsatt protokoll for behandling og testing gjennom hele studieperioden
- Avgitt skriftlig informert samtykke til å delta i studien

2.1.2 Eksklusjonskriterier

- Attakk eller sykdomsprogresjon som har medført redusert fysisk funksjon i løpet av siste måned før inklusjon og en måned før behandlingsstart
- Varmeintoleranse
- Mottatt behandling med glukocorticosteroider i løpet av siste måneden før behandlingsstart
- Uttalt fatigue eller alvorlig kognitiv dysfunksjon eller andre nevropsykiatriske tilstander relatert til MS som ville vanskeliggjøre mulighet for gjennomføring av oppsatt protokoll for behandling og testing
- Andre alvorlige medisinske tilstander som kunne forårsake problemer med å følge oppsatt protokoll
- Misbruk av alkohol, medikamenter eller andre stoffer
- Graviditet og amming

2.2 Design

Studien er en randomisert, kontrollert crossover-studie der personer med MS ble randomisert til fire ukers behandlingsopphold med daglig fysioterapi i Spania eller i Norge og med behandling motsatt sted året etter. Begge gruppene fikk behandling mellom slutten av september og begynnelsen av november i to parallelle tidsperioder (±2 uker), og i denne perioden forventet man et subtropisk klima i Spania (Tenerife) i kontrast til et kjølig klima i Norge (Hakadal). Randomisering ble kun stratifisert for bosted for å få likt antall fra øst og vest i de to gruppene. Deltakerne ble pre-screenet og testet med hovedeffektmålet (*6-minutters gangtest*) i Norge ca. tre måneder før behandlingsopphold-I og videre testet med hele testbatteriet i Norge før randomisering, ved screening ca. 6 uker før behandlingsstart. En “run-in” periode ble altså benyttet for å gjøre deltakerne kjent med prosedyrene gjennom studien (Jones & Kenward, 2003). Videre ble deltakerne testet på behandlingsstedet før behandling

(baseline-I) og etter behandlingsopphold-I, samt i Norge tre og seks måneder etter behandlingsopphold-I. Året etter ble deltakerne krysset for behandlingsopphold-II, til motsatt behandlingssted. De ble igjen testet ved baseline-II og etter behandling på behandlingsstedet, samt i Norge tre og seks måneder etter behandlingsopphold-II (Figur 1).

2.3 Målemetoder

Hovedfokus i studien var endring av fysisk funksjon, med spesiell fokus på gangdistanse. Effektmålene som ble valgt, fanget opp ulike dimensjoner innenfor Internasjonal klassifikasjon av funksjon, funksjonshemming og helse (ICF) (WHO, 2001). Modellen er et omfattende og integrert system for å beskrive funksjon og handikap og inkluderer kroppsfunksjoner og -strukturer, aktiviteter og deltakelse, samt personlige og miljømessige faktorer hos en person. Det ble gjort fysiske undersøkelser/tester, samt benyttet selvrapporteringsskjema for også å fange opp egen oppfatning av helsetilstand. På bakgrunn av at deltakerne hadde gangproblemer og at fokus i behandlingen var fysioterapi med vekt på kontroll av bevegelser, ble følgende målemetoder benyttet:

2.3.1 Motoriske tester

Hovedeffektmål: 6-minutters gangtest (6MWT) (ATS, 2002) ble i forkant av studieoppstart definert som hovedeffektmål. Testen måler hvor langt en person kan gå i løpet av seks minutter, og en blir bedt om å gå trygt og så hurtig som mulig. Gange ble registrert med eller uten ganghjelpemiddel avhengig av behov, og samme ganghjelpemiddel og skotøy ble tilstrebet brukt gjennom hele studien for hver enkelt deltaker. Deltakerne gikk 30 meter i en lang korridor og snudde ved markeringer. Det ble gitt standardisert instruksjon, og uten engasjerende oppmuntring, for å unngå ulik motivasjon ved de ulike testene, noe som har vist seg å kunne føre til en forskjell i utførelse på 30 % (Enright, 2003). Tilfredsstillende test-retest og intertester reliabilitet har vært vist for pasienter med MS (Paltamaa et al., 2005).

Timed "Up&Go" (TUG) er en test som undersøker funksjonell balanse og mobilitet og måler tiden det tar for en person å reise seg fra en standard stol med armlener, gå tre meter, snu, gå tilbake og sette seg igjen (Podsiadlo & Richardson, 1991). Testen har vist å være reliabel og valid, samt responsiv for endring over tid for eldre personer (Podsiadlo & Richardson, 1991). Test-retest reliabilitet er demonstrert for pasienter med MS, og det er indikasjoner på at det er tilstrekkelig å kun utføre testen en gang ved hver måling (Nilsagard et al., 2007). I vår studie hadde imidlertid deltakerne en prøverunde før hver måling.

10-meter gangtest (10MTW) ble benyttet for å undersøke ganghastighet over en kort distanse. En måler da tiden det tar å gå 10 meter så fort som mulig (Wade, 1992a). Deltakerne gikk strekningen en gang før tiden ble målt. Testen er ansett å være enkel å utføre, reliabel, valid, sensitiv, anvendbar og relevant (Wade, 1992b). Tilfredsstillende test-retest og intertester reliabilitet er vist for pasienter med MS (Paltamaa et al., 2005).

Berg Balanse Skala (BBS) ble benyttet for å måle balanse i ulike funksjonelle aktiviteter. Testen består av 14 standardiserte oppgaver, og utførelsen skåres på en

5-punkts skala (0-4). Total sumskår går fra 0-56 (best) (Berg et al., 1989), og en sumskår på under 45 synes å indikere økt fallrisiko for eldre mennesker (Bogle Thorbahn & Newton, 1996). Tilfredsstillende test-retest og intertester reliabilitet har vært vist for pasienter med MS, men mulig takeffekt for enkelte grupper har vært diskutert (Paltamaa et al., 2005).

Trunk Impairment Scale (TIS) ble brukt for å måle trunkal (bol) kontroll/balanse i sittende stilling (ICF; kroppsfunksjoner og -strukturer). Testen består av 17 enkelttester gruppert i tre subskalaer: statisk- og dynamisk sittebalanse og trunkal koordinasjon. Total sumskår går fra 0-23 (best). En bedring på fire poeng kan tolkes som en bedring ut over målefeil hos slagpasienter (Verheyden et al., 2004). Test-retest og intertester reliabilitet og validitet har vist seg å være tilfredsstillende for pasienter med MS (Verheyden et al., 2006).

Rekkefølge på gjennomføring av de fysiske testene: TIS, TUG, BBS, 10MTW og 6MWT. Før gjennomføring av de to siste testene; 10MTW og 6MWT, hadde deltakerne en pause på ca. 10 minutter, og mellom de to testene en pause på ca. 2 minutter. For å kunne ivareta sikkerhet med tanke på fallrisiko, var det tilgjengelig hjelp ved behov.

2.3.2 Selvrapportering oppgitt til testpersonalet

Borg`s Rating Scale of Perceived Exertion (RPE) er en 15-punkts skala, gradert fra 6 (ikke anstrengende) til 20 (maksimalt anstrengende) (Borg, 1970; Anderssen & Stromme, 2001). Deltakerne skåret RPE umiddelbart etter å ha gjennomført 6MWT og ble bedt om å svare på spørsmålet ”Kan du nå på denne skalaen oppgi hvor anstrengende du opplevde at denne siste testen var?”.

Patient Global Impression of Change (PGIC) er en 7 punkts skala gradert fra 1 (veldig mye bedre) til 7 (veldig mye verre). En skår på 4 indikerer ingen endring (Farrar et al., 2001). Deltakerne ble bedt om å skåre rett etter de to behandlingsoppholdene ved å svare på spørsmålet: ”Kan du på denne skalaen angi hvordan du opplever din fysiske tilstand nå i forhold til før du startet dette behandlingsoppholdet?"

2.3.3 Selvrapportering – spørreskjema

The Multiple Sclerosis Impact Scale, Norwegian Version (MSIS-29 NV) er et MS-spesifikt helserelatert livskvalitetsskjema oversatt til norsk fra det opprinnelige Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29). Deltakerne skåret på en skala fra 1 (ikke i det hele tatt) til 5 (svært mye) på 29 spørsmål relatert til hvordan MS har virket inn på ulike aspekt knyttet til dagliglivet i løpet av de siste 14 dagene. Skjemaet fanger opp fysiske (20 spørsmål) og psykologiske (9 spørsmål) aspekter ved MS og er ansett å være et klinisk anvendbart mål på hvordan MS virker inn på disse aspekter (Hobart et al., 2001). Sumskåren for hver av de to subskalaene blir omregnet til en skala fra 0-100. I forkant av studiestart ble spørreskjemaet oversatt til norsk etter retningslinjer for oversettelse (Beaton et al., 2000; Meadows et al., 1997), og viktige måleegenskaper ble funnet tilfredsstillende for den norske versjonen (MSIS-29 NV) (Smedal et al., 2009).

Fatigue Severity Scale (FSS) ble benyttet for å undersøke opplevd grad av fatigue (utmattelse). Her blir det skåret på en skala fra 1 (sterkt uenig) til 7 (helt enig) på 9 ulike utsagn knyttet til opplevelsen av fatigue (Flachenecker et al., 2002; Krupp et al., 1989). Gjennomsnittsskår for de 9 spørsmålene ble utregnet. Akseptabel intern konsistens og sensitivitet for endring (Krupp et al., 1989) samt diskriminerende evne (Flachenecker et al., 2002) er vist for pasienter med MS.

Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ) består av 8 spørsmål om problemer knyttet til utførelse av ulike aktiviteter relatert til dagliglivet (ADL) (Uhlig et al., 2006). Skjemaet er modifisert fra The Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) (Pincus et al., 1983) og er sammenlignbart med dette. For hvert spørsmål skåres fra 0 til 3, der 0 er best, og det ble beregnet gjennomsnittsskår for de 8 spørsmålene.

Numerical Rating Scale (NRS) er en 11-punkts skala fra 0-10, der 0 indikerer "ingen problem" og 10 "verst tenkelige problem" (Jensen & Karoly, 2001). Deltakerne ble bedt om å skåre i forhold til hvordan de opplevde sitt problem med tanke på gange, balanse og smerte.

De fire selvrapporteringsskjemaene ble fylt ut av deltakerne i forkant av hver testing og ble levert til sykepleier, som gav mulighet til å svare på eventuelle spørsmål og sjekket at skjemaene var fylt ut. I tillegg ble deltakerne rett etter hvert behandlingsopphold, bedt om å angi grad av tilfredshet med behandlingsoppholdet på et eget skjema; NRS (0-10), der fokus var: 1) Rehabiliteringssenteret generelt 2) Fysioterapi 3) Annet behandlingstilbud og 4) Sosialt liv.

Egenrapporterte svingninger med tanke på attakker, andre sykdommer og fysisk tilstand ble registrert.

Temperatur, fuktighet og vær ble registrert daglig om morgenen ved begge behandlingssteder.

Etter endt studie sendte deltakerne inn svar på et skjema med åpne spørsmål knyttet til erfaringer etter å ha deltatt i prosjektet. Disse vil ikke bli inkludert i rapporten, men finnes som en del av datamaterialet.

2.4 Inklusjon og tidspunkt for testing

Gjennomgang av ca. 120 journaler ved Nevrologisk poliklinikk, AHUS og Nasjonalt Kompetansesenter for MS i samarbeid med Nevrologisk poliklinikk, HUS, ble gjort våren 2006. I juni 2006 fikk 82 pasienter tilbud om å møte til pre-screening med undersøkelse av nevrologisk status samt gjennomføring av gangtesten (6MWT). Av disse var det to som trakk seg og 14 som ble ekskludert. Fem nye deltakere ble rekruttert inn, og i august 2006 gjennomgikk 71 deltakere screening. Tre gikk ut etter testing fordi de ikke lenger fylte inklusjonskriteriene, og 8 trakk seg. Deltakerne ble randomisert til de to gruppene av statistiker ved Nasjonalt Kompetansesenter for MS,

ved bruk av SPSS. Ved oppstart av behandlingsopphold-I, ca. 6 uker etter screening startet 60 deltakere; 30 på Clinica Vintersol, Tenerife, og 30 på MS-Senteret Hakadal. Samme rekkefølge for testing ble benyttet hver gang, testprosedyren og instruksjoner var standardisert, og det ble tilstrebet omtrent samme tid for testing for hver deltaker hver gang, samt samme skotøy og ganghjelpemidler. Testerne var grundig opplært i testmetodene i forkant av studiestart. Testingen foregikk inne og var lagt opp som stasjoner: først til lege, videre til tre fysioterapeuter og til slutt til sykepleier.
For oversikt over testtidspunkt, prosjektmedarbeideres arbeidsfordeling og gang i studien, se Tabell 1. For oversikt over studiedesign, se Figur 1.

2.5 Intervensjon

I denne studien ble fysioterapi basert på Bobathkonseptet benyttet (Gjelsvik, 2008; Graham et al., 2009). Dette ble valgt på bakgrunn av klinisk erfaring med at pasienter med tilsvarende funksjonssvikt har effekt av slik behandling. Målet er å bedre fysisk funksjon gjennom motorisk læring med vektlegging av bevegelseskontroll. En søker spesielt å opprettholde bevegelighet, kroppsholdning og leddstillinger for å fremme muskelfunksjon, stabilitet og kontroll i hele kroppen, og spesielt i bol, bekken og hofter. Analyse av bevegelse under aktivitet gir en pekepinn på hvilke kroppsfunksjoner og -strukturer som antas å forårsake begrensning i bevegelseskontroll og aktivitet. Fysioterapi blir således tilpasset den enkelte pasient. Kunnskap om nevroplastisitet danner grunnlaget for denne behandlingen og tar utgangspunkt i SNS sin evne til å forandre både struktur og funksjon som respons på endrede krav (Nudo, 2003). Deltakerne mottok daglig individuell fysioterapi 60 minutter, fem dager i uken over en periode på fire uker.

Umiddelbart før behandlingsopphold-I deltok alle behandlende fysioterapeuter på et fire dagers kurs med Bobath instruktør for introduksjon til Bobathkonseptet. Året etter fikk fysioterapeutene utdelt et kompendium som inneholdt sentrale tema og oppgaver knyttet til Bobathkonseptet, og fysioterapeutene hadde en fire timers workshop sammen for å oppfriske kunnskapene før behandlingsopphold-II.

Antall behandlinger med fysioterapi ble registrert for hver enkelt. I tillegg til obligatorisk daglig fysioterapi, hadde de som ønsket det, mulighet til å delta på andre tilbud ved begge sentrene. Registrering av hva de deltok på, ble gjort av deltakerne selv på Clinica Vintersol og delvis av deltakerne selv og delvis av personell på MS-Senteret Hakadal. Oversikten over total aktivitet gir kun en grov pekepinn på omfanget av deltakelse de to stedene. Det vil derfor være usikkerhet knyttet til disse dataene, ettersom en del aktiviteter på fritid sannsynligvis ikke er registrert.

2.5.1 Clinica Vintersol, Tenerife

Clinica Vintersol ligger sør på Tenerife, ved strandpromenaden Los Cristianos og er et rehabiliteringssenter for personer med revmatologiske og nevrologiske sykdommer. Fagpersoner ved senteret: Lege (spesialist i nevrologi samt fysikalsk medisin og rehabilitering), sykepleier, fysioterapeut, ergoterapeut, sosionom, aktivitetsleder, hjelpepleier og fysioterapiassistent. Senteret har 24-timers døgnvakt,

og lege kan tilkalles ved behov. Senteret har hovedsakelig dobbeltrom, tilrettelagt for funksjonshemmede. Deltakerne i studien hadde foruten obligatorisk fysioterapi, tilbud om å delta på diverse aktivitetstilbud. For utfyllende informasjon, se Vedlegg 1.

2.5.2 MS-Senteret Hakadal

MS-Senteret Hakadal ligger i Nittedal kommune, ca. 35 km fra Oslo sentrum, i innlandet, ca. 150 m over havet. Det er i dag en del av spesialisthelsetjenesten i Norge og er det eneste landsdekkende rehabiliteringssenteret kun for pasienter med MS. Fagpersoner ved senteret: lege (spesialist i nevrologi), sykepleier, sosionom, ergoterapeut, fysioterapeut, nevropsykolog, hjelpepleier/omsorgsarbeider og fritidsleder. Senteret har 24-timers døgnvakt, og lege kan tilkalles ved behov. Senteret har hovedsakelig enkeltrom, tilrettelagt for funksjonshemmede. Deltakerne i studien hadde foruten obligatorisk fysioterapi, tilbud om å delta på diverse aktivitetstilbud. For utfyllende informasjon, se Vedlegg 1.

2.6 Etiske hensyn

Studien ble klarert av Regional komité for medisinsk forskningsetikk Vest-Norge (REK Vest) og tilråding av behandling av personopplysninger ble gitt fra Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD). Deltakerne ble grundig informert om studien og krav for deltakelse og avga skriftlig informert samtykke før inklusjon.

Alle deltakerne mottok behandling begge steder og var dermed sine egne kontroller. Deltakerne ofret mye tid og krefter og stilte seg selv til disposisjon som studieobjekter over relativt lang tid, og deltakelse medførte mye reising. Til gjengjeld fikk de behandling og opplevde et positivt sosialt samvær, noe som kan ha virket motiverende for deltakelse. Vi så derfor ikke spesielle etiske problemer knyttet til gjennomføring av studien. Ved inklusjon var det nødvendig å definere et funksjonsnivå som gjorde det mulig å reise og å kunne gjennomføre alle testrundene. Et definert funksjonsnivå var også nødvendig med tanke på valg av relevante målemetoder som kunne fange opp endring hos deltakerne.

Fysioterapeutene skulle ikke anbefale eller organisere eventuell videre oppfølging for deltakerne etter behandlingsoppholdene. Imidlertid fikk deltakerne med seg en fysioterapirapport etter hvert behandlingsopphold, og det var opp til hver enkelt å organisere et eventuelt opplegg selv.

2.7 Bearbeiding av data og statistiske analyser

Datamaterialet ble analysert ved hjelp av SPSS (Statistical Pacage for Social Sciences) versjon 15 og i Stata versjon 10. Data ble lagt inn av prosjektleder, og 10 % av dataene, tilfeldig plukket ut, ble dobbeltsjekket, og her ble det kun funnet et par ubetydelige feil. Alle data på hovedeffektmålet (6MWT) ble dobbeltsjekket.

Kliniske og demografiske data ble analysert ved deskriptiv statistikk. Eventuelle forskjeller mellom de to gruppene ved oppstart av første behandling og mellom de som fullførte hele studien og de som trakk seg underveis, ble undersøkt ved t-tester

for uavhengige grupper samt chi-kvadrat tester. I tillegg ble chi-kvadrat test benyttet for å undersøke forskjell i grad av opplevd endring i fysisk tilstand (PGIC) etter behandling de to stedene.

På grunn av manglende normalfordeling av endringsmålene for TUG og 10MTW, ble scoringsverdiene transformert til meter/sekund, noe som ga normalfordeling og grunnlag for å kunne benytte parametriske tester i analysene.

For å undersøke om endringen i hovedeffektmålet (6MWT) som ble observert hos den enkelte i forbindelse med behandlingen, var større enn måleusikkerhet, ble test-retest reliabilitet undersøkt ved beregning av Standard Error of Measurement (SEM) mellom screening og baseline-I (Domholdt E, 2005). Det ble da beregnet med 95 % sikkerhet hvor stor endringen måtte være for at den skulle være større enn måleusikkerhet hos den enkelte person (Bland & Altman, 1996). Antall og prosentandel av deltakerne på hvert behandlingssted som bedret seg utover måleusikkerhet (Smallest Detectable Change; SDC) ble beregnet og sammenlignet.

En crossover studie gir data som er uavhengige mellom de ulike deltakerne, men hvor vi har avhengighet mellom de ulike måletidspunktene for hver enkelt person. Denne avhengigheten valgte vi å modellere ved hjelp av en mixed model, der person inngår som en ”random” (tilfeldig) effekt. Mixed model vil også i dette tilfellet tillate at vi har manglende verdier for enkelte av deltakerne (Brown & Prescott, 2006). I tillegg til den ene ”random” effekten i modellen inkluderte vi flere ”fixed” effekter. Variabelen ”Sekvens” definerte de to gruppene (og dermed rekkefølgen), og sammen med ”Konstant” -leddet tillater denne ulikt utgangspunkt ved baseline på de to behandlingsstedene. Dette ble gjort for å justere en eventuell skjevhet i de to gruppene som følge av at de hadde ulik reise til behandlingsstedene. Etter behandling hadde vi to variabler som målte effekten av behandlingsoppholdene. Disse var definert slik at den ene målte effekten i Spania, mens den andre målte forskjellen i effekt mellom Spania og Norge (”Tillegg Norge”) og er dermed den variabelen vi var spesielt interessert i. Tilsvarende to variabler ble definert for henholdsvis tre og seks måneder etter behandling. Modellen inkluderte også tilsvarende to variabler for 12 mnd. etter første behandling. Dette blir da variabler som målte carry-over effekten i Spania og tillegget i denne effekten i Norge. Vi inkluderte også en variabel som justerte for eventuelle forskjeller i effekt i de to periodene (”Periode”). Hvis nødvendig, justerte vi også for samspill mellom periode og rekkefølge (”Periode x sekvens”). For definisjon av de ulike variablene som inngikk i mixed model analysene, se Vedlegg 2.

For de tilpassede modellene ble forutsetningene om normalfordelte residual sjekket. Observasjoner med residualer som overskred 3 i absoluttverdi, ble fjernet og modellen kjørt på nytt.

Signifikansnivået ble satt til $p \leq 0.05$. Da vi hadde definert et hovedeffektmål, og ettersom de ulike testene som ble benyttet, delvis fanger opp ulike aspekter av samme funksjon, ble p-verdiene ikke Bonferroni justert (Bland & Altman, 1995). En slik justering ville vært for streng i denne situasjonen, men samtidig må vi ta i betraktning at mange tester ble gjennomført, og at faren for falske signifikante resultater er tilstede.

3. RESULTATER

Totalt 60 pasienter ble inkludert i studien; 36 kvinner og 24 menn i alderen 23-61 år. En deltaker var altså over 60 år, men ble ansett som vel egnet til å delta og ble derfor inkludert. Ni deltakere benyttet ensidig ganghjelpemiddel og 12 tosidig. Fem deltakere hadde attakk mellom pre-screening og screening, og to av dem ble behandlet med glucocorticosteroider. Imidlertid var alle fem tilbake til utgangspunktet når det gjaldt fysisk funksjon og stabile måneden før behandlingsoppholdet startet.

En deltaker ved første behandlingsopphold gikk ut i løpet av de første dagene. Totalt 59 gjennomførte derfor behandlingsopphold-I. To trakk seg fra studien før tre måneders oppfølging, og tre trakk seg før oppstart av behandlingsopphold-II. En deltaker fikk attakk like før oppstart av behandlingsopphold-II, og en deltaker fikk attakk underveis i behandlingsopphold-II, og begge disse gikk ut av studien. I tillegg gikk en deltaker ut på grunn av ikke-MS-relatert skade. Av de ni som gikk ut av studien, var det altså to som gikk ut på grunn av attakker. De andre gikk ut av andre ikke-MS-relaterte grunner, og frafall skyldtes ikke negativ effekt av behandlingen. Planlagt testprotokoll for testing ved tre og seks måneder ble fulgt, med unntak av fem deltakere som ble testet en til tre uker etter oppsatt tid og en tre uker før oppsatt tid, av praktiske hensyn. I tillegg ble en deltaker testet fem uker etter oppsatt tid på grunn av akutt attakk. En deltaker hadde hatt en ikke-MS-relatert skade like før behandlingsopphold-I, og resultatene fra denne behandlingsrunden ble derfor utelatt fra analysene. En annen deltaker hadde hatt en ikke-MS-relatert skade ved retest seks måneder etter behandlingsopphold-I, og også disse dataene ble utelatt fra analysene, samt data fra vedkommende som gikk ut rett etter oppstart av behandlingsopphold-I. For studie-design og oversikt over deltakere i de ulike fasene av studien, se Figur 1.

For registrerte data som bygger på egenrapporterte svingninger med tanke på attakker, andre sykdommer og fysisk tilstand er det ikke mulig å gjøre statistiske beregninger. Men ved gjennomgang av innsamlete data for alle perioder, fant vi at svingningene var noenlunde jevnt fordelt mellom de to behandlingsstedene. Det ble imidlertid også gjort analyser av hovedeffektmålet der deltakere som hadde attakk ved aktuelle testtidspunkt, eller som hadde skiftet ganghjelpemiddel (det siste gjaldt for 3 deltakere), var tatt ut. Resultatene fra disse analysene skilte seg ikke vesentlig fra resultatene da alle var tatt med. Materialet ble derfor analysert i sin helhet (med unntak av de to som ved enkelte testtidspunkt hadde hatt en ikke-MS-relatert fysisk skade og den ene som gikk ut rett etter oppstart av behandlingsopphold-I).

Gruppeforskjeller ved baseline

Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene ved oppstart av første behandlingsopphold, med unntak av RPE ($p=0.036$) og grensesignifikant forskjell for hovedeffektmålet 6MWT ($p=0.053$). Forskjeller mellom gruppene ved baseline-I ble det imidlertid justert for i mixed model-analysene.

Forskjeller mellom pre-screening, screening og baseline-I

Ved pre-screening ble deltakerne testet med hovedeffektmålet (6MWT). For de som ble med videre studien, var gjennomsnittlig gangdistanse på 285 meter. Denne

distansen økte med 22 meter (95%CI: 8, 35) til 307 meter ved screening (ca. 6 uker etter) og med ytterligere 13 meter (95%CI: 3, 23) ved baseline-I, men uten signifikant forskjell mellom gruppene. For øvrig var ingen parametere signifikant forskjellig fra screening til baseline-I, med unntak av en reduksjon på 1.9 for TIS (95%CI: -2.4, -1.3) med størst reduksjon for gruppen som startet i Norge sammenlignet med gruppen som startet i Spania (95%CI: -2.2, -0.3).

Forskjeller i demografiske og kliniske variabler mellom de som fullførte og de som gikk ut av studien

Gjennomsnittlig alder ved sykdomsdebut, alder ved inklusjon og gangdistanse på 6MWT var ikke forskjellig for de som gikk ut (drop-outs) av studien og de som fullførte. Drop-outs og deltakere var også sammenlignbare med tanke på kjønn, type MS og grad av funksjonshemming målt med EDSS.

For demografiske-, kliniske-, og testdata ved oppstart, samt for forskjeller mellom gruppene ved oppstart, se Tabell 2. For forskjell mellom de som fullførte og de som gikk ut underveis i studien, se Tabell 3.

Mottatt behandling og deltakelse på andre aktiviteter

Det gikk med totalt tre dager til testing ved oppstart og avslutning av behandlingsoppholdene. Deltakerne fikk derfor totalt 17 behandlinger hver med fysioterapi ved hvert opphold. I løpet av første behandlingsopphold mistet fem pasienter en behandling, en mistet to og en mistet tre. Ellers deltok alle i den planlagte behandlingen, noe som gir en deltakelse på 99.0 %. I løpet av andre behandlingsperiode mistet to pasienter en behandling og en mistet to behandlinger, noe som gir en deltakelse på 99.5 %. Behandlende fysioterapeuter var stabile ved de to behandlingsstedene begge år, med unntak av utskifting av en på Hakadal, der en ny startet ved behandlingsopphold-II. Vedkommende hadde gjennomført Bobath grunnkurs og deltok i workshop i forkant av behandlingsstart.

Gjennomsnittlig antall enheter (hver enhet på ca. ½ time) for deltakelse på annet tilbud enn fysioterapi per deltaker per opphold ble estimert på bakgrunn av utfylte skjema, og gir kun en grov oversikt. ”Aktivitet” = fysisk aktivitet, avspenning, tur og lignende og ”Undervisning” = undervisning, veiledning og lignende. I Spania var gjennomsnittlig aktivitet for hver deltaker totalt 46.3 enheter og i Norge 42.9 enheter. Gjennomsnittlig undervisning for hver deltaker var totalt 1.2 enheter i Spania og 10.8 enheter i Norge. Dette tilsvarer ca. 1 time med deltakelse på annet aktivitetstilbud daglig, med noe mer aktivitet i Spania og mer undervisning i Norge.

Klima og dagslys

Tidspunktet for de to behandlingsperiodene ble bestemt ut fra ønsket om å tilstrebe et så ulikt klima som mulig under de to behandlingsoppholdene. Det ble derfor valgt sen høst på Tenerife, det vil si fra slutten av september til slutten av oktober da temperaturen var ventet å være høy, men ikke tropevarme, og på Hakadal fra midten av oktober til midten av november, en tid da klimaet i Norge er rått og kaldt.

Gjennomsnittlig morgentemperatur (målt ca. kl. 08) i løpet av behandlingsperiodene:

- Tenerife: 22.8 °C (range 19.8-27.0°C), henholdsvis 24.6 °C i 2006 og 21.2 °C i 2007.
- Hakadal: 3.0 °C (range -5.0-11.4°C), henholdsvis 2.8 °C i 2006 og 3.2 °C i 2007.

Gjennomsnittlig relativ luftfuktighet (målt ca. kl. 08) i løpet av behandlingsperiodene:

- Tenerife: 74.5 (range 64.0-84.0), henholdsvis 74.8 i 2006 og 74.2 i 2007.
- Hakadal: 77.0 (range 60.0-87.0), henholdsvis 77.8 i 2006 og 76.3 i 2007

(Vedlegg 3).

Retesting tre og seks måneder etter behandlingsoppholdene ble utført i Norge; på vinterstid ved tre måneder retest (januar/februar) og på våren ved seks måneder retest (april/mai). Været for disse dagene ble også registrert (Vedlegg 4).

På Tenerife var gjennomsnittlig tid dagslys for aktuell periode 11 timer og 36 minutter og for Hakadal, 9 timer og 6 minutter.

I resultatene under sammenlignes behandlingsstedene etter beregninger gjort i henhold til informasjon gitt i Vedlegg 2. Alle endringsskårer er oppgitt ut fra sammenligning med baseline skårer. Endring i verdiene er uttrykt som gjennomsnitt (mean). Der betegnelsen ”ingen forskjell” er brukt, menes ingen *statistisk signifikant* forskjell mellom behandlingsstedene.

3.1 Resultater; fysiske tester

For alle testene ble det ved begge behandlingsstedene vist signifikante bedringer rett etter behandling ($p \leq 0.05$).

6-minutters gangtest (6MWT; hovedeffektmål)

Økning i gangdistanse rett etter behandling var grensesignifikant større i Spania (70 m) enn i Norge (49 m; $p=0.060$). Tre måneder etter behandling var bedringen i forhold til baseline, 45 m i Spania og 33 m i Norge ($p=0.276$). Seks måneder etter behandling var bedringen i forhold til baseline signifikant større i Spania (43 m) enn i Norge (20 m; $p=0.048$), se Tabell 4 og Figur 2. Analysene av 6MWT viste ingen kjønnsforskjeller.

For å være 95 % sikker på at endringen overgår måleusikkerheten (SDC), ble endringen estimert til å skulle være større enn 77 m for *enkeltpersoner*. Etter behandling skåret 19 (34 %) i Spania og 9 (17 %) i Norge bedre enn SDC. Tilsvarende tall etter tre måneder var 10 (19 %) versus 6 (12 %), og etter seks måneder 10 (18 %) versus 6 (12 %). For disse analysene er det ikke tatt hensyn til crossover designet.

Borg’s Rating Scale of Perceived Exertion (RPE), utført etter 6MWT

Opplevd anstrengelse målt ved RPE var signifikant mer redusert rett etter behandling i Spania (-1.3) sammenlignet med i Norge (-0.3; $p=0.025$). Tre måneder etter behandling var forskjellen fortsatt signifikant med -1.1 i Spania og 0.3 i Norge

(p=0.002), og også etter seks måneder med -0.3 i Spania og 0.9 i Norge (p=0.010), se Tabell 5 og Figur 3.

Timed Up&Go (TUG)
Det var ingen forskjell i bedret hastighet målt med TUG mellom behandlingsstedene rett etter behandling; 0.09 m/s i Spania og 0.08 m/s i Norge (p=0.464). Tre måneder etter behandling var bedringen 0.06 m/s i Spania og 0.02 m/s i Norge (p=0.062), og etter seks måneder, 0.05 m/s i Spania og 0.03 m/s i Norge (p=0.284), se Tabell 6.

10-meter gangtest (10MTW)
Rett etter behandling var det ingen forskjell i bedring i ganghastighet målt med 10MTW mellom behandlingsstedene; 0.17 m/s i Spania og 0.12 m/s i Norge (p=0.249). Tre måneder etter behandling var bedringen 0.08 m/s i Spania og 0.11 m/s i Norge (p=0.421), og etter seks måneder, 0.07 m/s i Spania og 0.07 m/s i Norge (p=0.921), se Tabell 7.

Berg Balanse Skala (BBS)
Det var ingen forskjell i bedring mellom behandlingsstedene på BBS rett etter behandling; 2.8 i Spania og 3.2 i Norge (p=0.626). Tre måneder etter behandling var bedringen 2.6 i Spania og 1.7 i Norge (p=0.272). Seks måneder etter behandling var bedringen 2.4 i Spania og 1.4 i Norge (p=0.201), se Tabell 8. BBS viste en takeffekt og har derfor begrenset verdi i denne studien.

Trunk Impairment Scale (TIS)
Det var ingen forskjell i bedring av TIS mellom behandlingsstedene rett etter behandling; 4.4 i Spania og 5.0 i Norge (p=0.202). Tre måneder etter behandling var bedringen 4.0 i Spania og 4.2 i Norge (p=0.610), og etter seks måneder 4.2 i Spania og 3.9 i Norge (p=0.586), se Tabell 9.

3.2 Resultater; selv-rapporterte mål

For alle testene ble det ved begge behandlingsstedene vist signifikante bedringer rett etter behandling (p≤0.05).

Multiple Sclerosis Impact Scale, Norwegian Version (MSIS-29 NV) Fysisk subskala
Bedring rett etter behandling på MSIS-29 NV Fysisk subskala var signifikant større (-21.5) i Spania sammenlignet med i Norge (-12.1; p< 0.001). Tre måneder etter behandling var det ingen forskjell mellom behandlingsstedene, -2.7 i Spania og en forverring på 0.8 i Norge (p=0.141). Seks måneder etter behandling var bedringen -0.3 i Spania og en forverring på 2.2 i Norge (p=0.294), se Tabell 10.

Multiple Sclerosis Impact Scale, Norwegian Version (MSIS-29 NV) Psykologisk subskala

Bedring rett etter behandling på MSIS-29 NV Psykologisk subskala var signifikant større (-15.6) i Spania sammenlignet med i Norge (-9.5; p=0.013). Tre måneder etter behandling var det ingen forskjell mellom behandlingsstedene, forverret med 2.4 i Spania og forbedret med -0.5 i Norge (p=0.239). Seks måneder etter behandling, var MSIS-29 NV forverret begge steder, 3.5 i Spania og 1.4 i Norge (p=0.382), se Tabell 11.

Fatigue Severity Scale (FSS)

Det var ingen forskjell mellom de to behandlingsstedene på FSS rett etter behandling; -0.6 i Spania og -0.3 i Norge (p=0.144). Tre måneder etter behandling var FSS forverret med 0.2 i Spania og 0.1 i Norge (p=0.609), og etter seks måneder, forverret med 0.1 i Spania og i Norge (p=0.944), se Tabell 12.

Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ)

Bedring rett etter behandling på MHAQ var signifikant større i Spania (-0.28) sammenlignet med i Norge (-0.07; p<0.001). Tre måneder etter behandling var det ingen forskjell, -0.02 i Spania og en forverring på 0.05 i Norge (p=0.152). Det var heller ingen forskjell etter seks måneder, med en forverring på 0.02 i Spania og 0.08 i Norge (p=0.284), se Tabell 13.

Numerical Rating Scale (NRS); gange

Bedring rett etter behandling målt ved NRS; gange var signifikant større i Spania (-2.1) sammenlignet med i Norge (-0.9; p<0.001). Tre måneder etter behandling var det ingen forskjell, -0.5 i Spania og -0.3 i Norge (p=0.606). Det var heller ingen forskjell etter seks måneder, -0.3 i Spania og en forverring på 0.1 i Norge (p=0.321), se Tabell 14.

Numerical Rating Scale (NRS); balanse

Bedring rett etter behandling målt ved NRS; balanse var signifikant større i Spania (-2.0) sammenlignet med i Norge (-1.2; p=0.021). Tre måneder etter behandling var det ingen forskjell, -0.3 i Spania og -0.6 i Norge (p=0.344). Det var heller ingen forskjell etter seks måneder, -0.3 i Spania og -0.5 i Norge (p=0.524), se Tabell 15.

Numerical Rating Scale (NRS); smerte

Bedring rett etter behandling målt ved NRS; smerte var signifikant større i Spania (-1.5) sammenlignet med i Norge (-0.7; p=0.035). Tre måneder etter behandling var det ingen forskjell, forverring på 0.1 i både Spania og i Norge (p=0.918). Det var heller ingen forskjell etter seks måneder, forverring på 0.2 i Spania og 0.5 i Norge (p=0.429), se Tabell 16.

Grad av opplevd endring rett etter behandlingsoppholdene målt med Patient Global Impression of Change (PGIC)
Vi finner en signifikant bedre PGIC-skår etter behandling i Spania sammenlignet med i Norge (p=0.006), se Tabell 17. For disse analysene ble det ikke tatt hensyn til crossover designet.

3.3 Andre resultater

Endring fra baseline-I til seks måneder etter behandlingsopphold-II
Alle de fem fysiske testene hadde høyere gjennomsnittsverdier for målinger seks måneder etter behandlingsopphold-II, sammenlignet med målinger gjort ved baseline-I, ca. 19 måneder tidligere, og denne bedringen var signifikant for 6MWT og TIS. Samme tendens ble ikke vist for selv-rapporterte mål, der vi så en forverring, og signifikant for RPE, MSIS-29 NV, MHAQ og NRS smerte, se Tabell 18.

Tilfredshet med behandlingsoppholdene
Generelt var deltakerne svært tilfredse med begge behandlingsoppholdene, både med hensyn til behandlingsstedene generelt, med fysioterapi, annet behandlingstilbud og sosialt liv. Det var ingen signifikant forskjell i tilfredshet mellom de to behandlingsstedene (Vedlegg 5). Et generelt inntrykk er at deltakerne var svært motiverte og fulgte opplegget godt på begge behandlingsstedene.

4. DISKUSJON

For alle testene ble det vist signifikante bedringer rett etter behandlingsoppholdene på begge behandlingsstedene. For hovedeffektmålet (6MWT) var bedringen i Spania sammenlignet med i Norge på grensen til å være signifikant større rett etter behandling (0.060) og signifikant større seks måneder etter avsluttet behandling (0.048). Opplevd anstrengelse etter å ha gjennomført 6MWT var signifikant lavere etter behandling i Spania sammenlignet med i Norge for alle periodene. Et større antall av deltakerne fikk en forbedring ut over måleusikkerhet på 6MWT i Spania sammenlignet med i Norge. For de andre fysiske testene var det ikke signifikante forskjeller i bedring mellom behandlingsstedene. Det var signifikant større grad av opplevd bedring i fysisk tilstand rett etter behandlingsoppholdene i Spania enn i Norge. Det var en signifikant bedring på to av de fysiske testene over studieperioden på 19 måneder for gruppen sett under ett og noe bedre skår også for de andre fysiske testene.

Selv-rapporterte mål som fanget opp livskvalitet, aktiviteter i dagliglivet (ADL) og opplevd grad av problem knyttet til gange, balanse og smerte, viste signifikant større bedring i Spania sammenlignet med i Norge rett etter behandling, men ingen forskjell ved oppfølging etter tre og seks måneder. Det var ingen forskjell mellom behandlingsstedene når det gjaldt fatigue. Deltakerne i studien var generelt svært motiverte og fulgte godt opp de oppsatte fysioterapitimene ved behandlingsoppholdene (totalt 99.3 % deltakelse) og de gjentatte testingene over studieperioden. Det var meget stor tilfredshet med rehabiliteringssentrene, fysioterapi, annet behandlingstilbud og sosialt liv begge steder.

4.1 Design, metode og resultater

Fordeler ved crossover design, som vi valgte for aktuelle studie, er først og fremst at deltakerne er sine egne kontroller, og en undersøker variasjon innen samme person, heller enn mellom personer. Dette medfører en større statistisk styrke slik at man trenger færre deltakere enn i et parallellgruppe design (Wang et al., 2006; Jones & Kenward, 2003). Alle deltakerne får et likt tilbud, noe som kan styrke motivasjonen for studien. Crossover design er anvendbart i studier på pasienter med kroniske sykdommer hvor man forventer at pasientene er relativt stabile i sin sykdom gjennom studieperioden (Wang et al., 2006; Jones & Kenward, 2003). I denne studien hadde deltakerne en kronisk progredierende sykdom, men mulig endring i funksjon ble ansett å kun være langsom til moderat, og vi så derfor ikke dette som noe metodisk problem.

En ulempe ved crossover design er at studien vil foregå over en lang tidsperiode, og dette øker faren for frafall (Wang et al., 2006). Det var imidlertid relativt lite frafall i vår studie (15 %). Det at alle deltakerne fikk et likt tilbud, kan ha motivert dem til å fullføre hele studien. Carry-over effekt kan være et annet problem ved crossover studier ved at effekten av første intervensjon kan vedvare inn i neste (Wang et al., 2006). Den beste måten å omgå problemet på, er å ha en tilstrekkelig lang periode mellom intervensjonene. Ett år ble ansett å være nok; ikke for lang tid i forhold til mulig forverring av sykdom og ikke for kort med tanke på mulig carry-over effekt. Det ble kun funnet forskjell i carry-over effekt for RPE og 10MTW.

Ved å anvende mixed model som analysemetode har vi kunnet behandle hele datamaterialet, inkludert data fra dem som gikk ut av studien underveis, eller uteble på noen av testtidspunktene. Modellen tar hensyn til eventuelle effekter av periode (2006 eller 2007), rekkefølge av oppholdene (Norge/Spania eller Spania/Norge) samt mulig forskjell i carry-over effekt. Dette er en styrke ved studien.

Når flere måleinstrument benyttes, vil det være økt risiko for tilfeldig signifikante funn. I denne studien ble derfor 6MWT på forhånd bestemt som hovedeffektmål, og justering for multiple tester ble derfor ikke gjort.

Alle deltakerne gjennomførte hele testrunden ved screening før de ble randomisert til første behandlingssted og deretter testet på nytt ved baseline-I. Dette ble gjort for å minimalisere en eventuell læringseffekt, spesielt for de motoriske testene. Vi ønsket også å undersøke om testing ved oppstart av behandling var påvirket av slitsom reise, noe som kunne gitt et kunstig dårlig testresultat ved baseline og dermed et kunstig dårlig utgangspunkt for vurdering av endring. Den generelle tendensen var at deltakerne skåret bedre på de fysiske testene (med unntak av TIS), ved baseline-I sammenlignet med screening, noe som kan tyde på en viss læringseffekt, og at deltakerne ikke hadde blitt sliten av reisen. Dersom det hadde vært mer slitsomt å reise til ene eller andre stedet, ville dette blitt justert for gjennom analysemodellen.

Randomisering av deltakerne ble gjort av statistiker ved tilfeldig fordeling til de to gruppene. Fire av deltakerne hadde tungtveiende grunner for hvor de kunne få behandling først og sist (tre til Hakadal først og en til Tenerife først), og dette ble det tatt hensyn til. Ingen fikk imidlertid vite endelig hvor de skulle ha sitt første behandlingsopphold før etter testing ved screening. For studiens kvalitet var det viktig å ha med motiverte deltakere samt å få med et så høyt antall deltakere som mulig. Da deltakerne var sine egne kontroller og vi ville kontrollere for periode og rekkefølge, anså vi det heller ikke som et problem at vi måtte ta disse hensynene.

Studien var av naturlige grunner ikke blindet. Deltakerne visste hvilken behandling de fikk, og testerne visste at deltakerne hadde vært gjennom et behandlingsopphold og hvor de hadde vært. Dette kan ha påvirket resultatene på de fysiske testene, ved at testerne kan ha hatt forventninger om utfall. Vi tilstrebet imidlertid streng standardisering for gjennomføring av testene, og de fleste fysiske testene, deriblant hovedeffektmålet, fanget opp objektive mål (gangdistanse og ganghastighet).

Fra et etisk synspunkt anså vi det som uakseptabelt å hindre deltakerne i å starte med et nytt fysioterapitilbud poliklinisk etter behandlingsoppholdene og mellom testperiodene dersom de ønsket det. Slik vi så det, kunne behandlingsoppholdene gi en positiv ”spin-off”-effekt ved ønske om å ivareta egen funksjon videre. Alle de behandlende fysioterapeutene fikk imidlertid instruks om å ikke ta initiativ til å organisere et oppfølgingsopplegg. Det var opp til hver enkelt deltaker å eventuelt ta et slikt initiativ. På denne måten prøvde vi å unngå at det ble ulik oppfølging etter de ulike behandlingsoppholdene. For å få et estimat over mottatt fysioterapi i forkant av og mellom behandlingsperiodene, ble dette forsøkt registrert.
Behandlingsintensiteten utenom behandlingsoppholdene syntes å holde seg noenlunde stabil fra oppstart og gjennom studien selv om noen endret type opplegg og intensitet. Intensiteten syntes også å være jevnt fordelt etter behandling på de to stedene. Mange av deltakerne meldte tilbake at de hadde økt sitt aktivitetsnivå og

generelt var blitt flinkere å trene etter å ha vært med i studien, og dette bør sees som en positiv effekt av behandlingsoppholdene.

De to behandlingsstedene som ble valgt, er ulike med tanke på kompetanse innenfor MS. MS-Senteret Hakadal er det eneste landsdekkende rehabiliteringssenteret i Norge, og er spesialisert på MS. Clinica Vintersol på Tenerife behandler personer med revmatiske og nevrologiske sykdommer og har altså ikke samme spesialkompetanse innenfor MS. Ut fra dette kan en spørre seg om forskjellen i effekt av behandling ville vært enda større dersom effekt av behandlingsoppholdet i Spania ble sammenlignet med effekt av behandlingsopphold ved et rehabiliteringssenter for revmatologi og nevrologi i Norge.

4.1.1 Valg av hovedeffektmål; prosedyre og vurderinger

Deltakerne i studien hadde gangproblemer, og hovedmålet med behandlingen var å bedre gangfunksjon gjennom individuelt tilpasset fysioterapi. Vi la vekt på å finne et hovedeffektmål som syntes funksjonelt og klinisk relevant for gruppen og som fanger opp ulike aspekter av gange og balanse. For eldre personer synes 6-minutters gangtest (6MWT) å være et mål på generell mobilitet og fysisk funksjonsevne mer enn et spesifikt mål på kardiovaskulær kondisjon (Lord & Menz, 2002). 6MWT er antatt å bedre reflektere aktiviteter i dagliglivet (ADL) enn andre gangtester av kortere varighet (Solway et al., 2001). Hvor langt man kan gå i løpet av 6 minutter, kan fortelle mye om funksjon knyttet til krav i dagliglivet. Personer med cerebral parese (CP), som også har en skade i SNS, beskriver problemer med stivhet i beina mer enn kardiorespiratoriske problemer som hovedgrunn for redusert gangdistanse (Andersson et al., 2006). Testen stiller krav til balanse, både generelt i forhold til gange, og spesielt i forhold til krav om å skulle snu (skifte retning) for hver 30 meter. I tillegg forteller testen om utholdenhet, fysisk form og om det å kunne takle stress over tid. Vi antok derfor at en eventuell bedring i motorisk kontroll og fysisk funksjon generelt, ville kunne gjenspeiles i lengre gangdistanse på denne testen. Videre antok vi at problemet med takeffekt ville være minimal for den inkluderte gruppen. 6MWT synes også å være et objektivt mål, og målenivået er på intervall/ratio nivå, noe som i seg selv er en styrke. Med streng standardisering av testprosedyren, synes altså 6MWT å være en valid og velegnet målemetode for populasjonen i denne studien, og test-retest og intertester reliabilitet har vist seg å være tilfredsstillende for personer med MS (Paltamaa et al., 2005). På bakgrunn av disse vurderingene ble 6MWT valgt som hovedeffektmål.

6MWT ble gjennomført både ved pre-screening og screening for å søke å minimalisere en eventuell læringseffekt, som blant annet ble funnet for personer med CP (Andersson et al., 2006). I vår studie gikk deltakerne gjennomsnittlig 22 meter lenger ved andre test (screening) sammenlignet med resultatene ved pre-screening, og ytterligere 13 meter lenger ved baseline-I. Dette kan tyde på en læringseffekt, og vi ser det derfor som viktig at denne ble søkt minimalisert i forkant av oppstart.

4.1.2 Betydningen av endring på hovedeffektmålet

Størrelsen for hva som vurderes som klinisk viktig endring, vil naturlig avhenge av hvilken populasjon som er undersøkt. Vi har ikke funnet studier som har beregnet hvor stor endringen på 6MWT bør være for å regnes som klinisk viktig for personer

med MS tilsvarende populasjonen i vår studie. Gangdistanse for 6MWT blant friske i alderen 20-85 år er estimert til mellom 350-700 meter (Enright & Sherrill, 1998; Troosters et al., 1999). Tatt i betraktning at deltakerne i vår studie hadde en gjennomsnittlig gangdistanse på 316 m før behandling, synes størrelsen på den gjennomsnittlige endringen etter behandling begge steder å være betydelig (70 meter i Spania og 49 meter i Norge). Forbedringen avtok noe ved tre og seks måneders oppfølging begge steder, men effekten holdt seg lenger etter behandling i Spania sammenlignet med i Norge (en bedring på 43 m i Spania og 20 m i Norge seks måneder etter behandling) (Figur 2).

Basert på forskjeller i skårer mellom screening (seks uker før behandlingsstart) og baseline-I (oppstart på behandlingssted), ble måleusikkerheten (SDC) for enkeltindivider estimert. Vi fikk da et mål på hvor stor endringen måtte være, for å være rimelig sikker (95% konfidensintervall) på at registrert endring hos det enkelte individ ikke kunne tilskrives måleusikkerhet. SDC ble estimert til 77 m. Antall deltakere som hadde endret seg mer enn 77 m etter behandling i de to gruppene ble så beregnet. En større andel deltakere hadde forbedret seg mer enn dette etter behandling i Spania sammenlignet med i Norge. Den estimerte måleusikkerheten kan synes stor og bør sees i lys av at det hadde gått ca. seks uker mellom målingene som ligger til grunn for beregning av SDC og at situasjonen rundt de to målingene var noe ulike ved at siste måling ble utført etter reise til behandlingssted. Beregning av grensen for måleusikkerheten kan derfor være for streng, men forholdet mellom gruppene endret seg ikke ved lavere grenser.

4.1.3 Andre målemetoder og resultater

Andre fysiske tester
Tre og seks måneder etter behandling i Norge var tilbakegangen i verdiene for Timed Up&Go (TUG), Berg Balanseskala (BBS) og Trunk Impairment Scale (TIS) større sammenlignet med etter behandling i Spania. Ingen av forskjellene mellom behandlingsstedene var signifikante. Generelt viste alle de fysiske testene vedvarende positiv endring også tre og seks måneder etter behandling, samt over en total studieperiode på ca. 19 måneder.

På TUG ble det gjort en transformasjon til m/s (seks meter delt på antall sekunder), for å oppnå normalfordeling av data. Verdiene gjenspeiler derfor ikke reell ganghastighet, da aktiviteten som er målt, innebærer det å reise seg, snu og sette seg, i tillegg til å gå frem og tilbake tre meter. For BBS ble det funnet en takeffekt, noe som innebar at denne testen har begrenset verdi i denne studien. For TIS ble det vist en klar og vedvarende endring. Trunkal kontroll innebærer blant annet kjernestabilitet og er ansett å være en viktig faktor for stabilisering av kroppen og evnen til å utvikle kraft i fysiske aktiviteter (Kibler et al., 2006). Fokus i behandlingen var trunkal kontroll, og det er derfor interessant å se en tydelig bedring på denne testen.

Selvrapportering: oppgitt til testpersonalet
Opplevd endring i fysisk tilstand etter behandling. Å be pasienten skåre opplevd endring over tid kan være problematisk, da det kan være vanskelig å huske tilbake til

hvordan man var (Streiner & Norman, 2003). PGIC ble derfor kun rapportert rett etter de to behandlingsoppholdene, altså etter en behandlingsperiode på fire uker og ikke etter tre og seks måneder. Selv om de fleste deltakerne på hvert behandlingssted rapporterte å være veldig mye bedre eller mye bedre, var det signifikant bedre resultat i Spania enn i Norge.

Opplevd anstrengelse etter gjennomføring av 6MWT. Deltakerne ble bedt om å gå 6MWT så fort de klarte, men samtidig trygt, og om å angi hvor anstrengende de opplevde at testen var ved skåring på Borg's Rating Scale of Perceived Exertion (RPE) umiddelbart etter å ha gjennomført testen. Vi ønsket å undersøke om opplevelse av anstrengelse endret seg i løpet av studieperioden. En av hensiktene med å bruke skalaen er at den kan benyttes underveis i en treningsøkt for å sjekke hvilket anstrengelsesnivå pasientene ligger på. Dermed kan en vurdere om de trener på det nivået som er planlagt. Med en slik bruk av testen, kunne en tolket en reduksjon i RPE som at pasientene i mindre grad tok seg ut. Men RPE ble i denne studien benyttet for å fange opp opplevd anstrengelse etter gjennomført gangtest. Vi ser at de færreste har tatt seg helt ut ved testing, også ved oppstart av studien (mean 13.5, 95%CI: 12.7, 14.3). Under en gangtest på 6 minutters varighet, vil sannsynligvis de færreste ta seg helt ut. RPE skårene var signifikant lavere etter behandling i Spania sammenlignet med i Norge ved alle måletidspunkt (Figur 3). Slik vi tolker resultatene, ser det ut til at subjektiv opplevd anstrengelse er lavere etter behandling i Spania sammenlignet med i Norge. Når deltakere på gruppenivå går lenger og føler seg mindre anstrengt, tolker vi dette som et positivt resultat. Teoretisk kan en tenke seg at bedret motorikk etter behandling, fører til lengre gangdistanse, og samtidig at det å gå denne testen oppleves mindre anstrengende. Med en slik tolkning kan forskjellen vi ser i langtidseffekt mellom Spania og Norge forklares ved at bedringen i gangdistanse lettere kunne vedlikeholdes etter behandling i Spania siden det opplevdes mindre anstrengende å gå. Resultatene fra RPE må imidlertid tolkes med forsiktighet, da vi ikke har sett denne skalaen benyttet som effektmål på denne måten tidligere.

Selv-rapportering: spørreskjema

Rett etter behandling var det en signifikant bedring i de selv-rapporterte målene for begge behandlingsstedene. Denne bedringen var signifikant større i Spania sammenlignet med i Norge for alle mål, med unntak av FSS. Dette indikerer at deltakerne har opplevd behandling i varmt klima som godt og positivt. Men for begge behandlingssteder gikk effekten tilbake etter tre og seks måneder, noe som ikke samsvarer med resultatene på de fysiske testene. En årsak kan kanskje være at bedringen i fysisk funksjon opplevdes tydelig og gav økt livskvalitet i det bedringen skjedde, og også som følge av deltakelse i et intensivt og sosialt program. Når hverdagen kommer tilbake, møter en problemer som gjør at opplevelse av livskvalitet kan gå tilbake, selv om bedringen i fysisk funksjon vedvarer. Begrepet ”response shift” handler om at individet endrer sin selvforståelse gjennom enten sine indre standarder, verdier og/eller forståelse av livskvalitet (Schwartz & Sprangers, 1999; Sprangers & Schwartz, 1999). Denne endringen kan føre til både en positiv og en negativ effekt. Deltakerne i denne studien kan muligens ha endret sin oppfattelse av livskvalitet fordi de hadde gjennomgått behandlingsopphold sammen med andre med

samme diagnose, noe som kan ha medført at de re-evaluerer hvordan de opplever sine begrensninger (Costelloe et al., 2007).

For måling av HRQoL ble Multiple Sclerosis Impact Scale, Norwegian Version (MSIS-29 NV) benyttet. Et sykdomsspesifikt spørreskjema er mest velegnet til bruk der en ønsker å se endring over tid for en spesiell populasjon (McColl E et al., 1997), og dette skjemaet ble derfor valgt.

Fatigue målt med Fatigue Severity Scale (FSS) fanger hovedsakelig opp fysiske aspekter av fatigue (Flachenecker et al., 2002) og evaluerer hvordan fatigue innvirker på dagliglivet (Comi et al., 2001). Denne måleskalaen for fatigue ble benyttet, da fokus i studien var fysisk funksjon.

For mål på aktiviteter i dagliglivet (ADL) ble Modified Health Assessment Scale (MHAQ) benyttet. Så vidt vi kjenner til, har denne ikke vært benyttet for pasienter med MS tidligere. Den ble valgt fordi den har vært mye benyttet i tidligere studier utført ved Seksjon for Behandlingsreiser til utlandet, og egner seg til å fange opp egen opplevelse av generelle funksjoner knyttet til ADL.

Deltakerne ble testet så mye som tre måneder etter behandlingsoppholdene, og vi kan derfor ikke si noe om i hvilken grad bedring av HRQoL, fatigue, ADL og grad av opplevde problemer vedvarte kortere tid utover selve behandlingsoppholdene. For å få et inntrykk av korttidseffekt, kunne det eksempelvis også vært gjennomført testing en måned etter avsluttet behandling.

Generell tilfredshet med behandlingsoppholdene målt med NRS, var høy og skilte seg ikke vesentlig fra hverandre de to stedene. Dette tyder på at deltakerne har opplevd begge behandlingsstedene positivt.

4.2 Reaksjon på varmen

Ingen deltakere fikk attakk mens de var i varmt klima eller like etterpå, og kun en fikk attakk under behandlingsoppholdet i Norge. Tataru et al. (Tataru et al., 2006) antyder i sin studie at det ikke var noen sammenheng mellom en spesielt varm sommer, sykehusinnleggelse og attakker, og diskuterer at dette kan skyldes at temperaturøkningen kom gradvis. Forfatterne konkluderer med at det må taes forsiktighetsregler for å minimalisere risiko for forverring i sommermånedene. I vår studie reiste deltakerne fra kaldt klima til varmt, og det så ikke ut til at dette forverret deres fysiske tilstand eller økte attakkraten. I Spania meldte de norske sykepleierne at noen deltakere tålte varmen og solen veldig godt. Noen tålte varmen, men følte det ikke bra å oppholde seg i solen, og andre søkte kjølige rom når dagen var på det varmeste. Varmeintoleranse var et eksklusjonskriterium og kan forklare at varmen stort sett ikke ble oppfattet som et problem for deltakerne, og at de fleste syntes det var godt med varmen. Ved generalisering av funnene må det også taes hensyn til at temperaturen under behandlingsoppholdene gjenspeilet et varmt sommerklima, men ikke tropevarme.

Et generelt inntrykk var at de fleste opplevde varmen som positiv. Det at deltakerne gikk lenger etter å ha blitt behandlet i Spania, kan blant annet skyldes varmens

lindrende effekt på smertefull, øm og stram muskulatur, samt en avspennende effekt, noe som kan bidra til at pasientene ble mer mottakelige for fysioterapi og trening. Varmen varer hele døgnet, og det er mulig at dette kan ha styrket effekten av behandlingsoppholdet i Spania. I varmen bruker en også lette klær, noe som gjør det lettere å bevege seg. En slipper å bruke tid og energi til av- og påkledning, noe som i seg selv kan være en positiv faktor.

For ytterligere å kunne kartlegge klimaets betydning alene, kunne det vært relevant å inkludere en tredje gruppe deltakere som kun oppholdt seg i varmt klima uten å få trening / behandling, men det var det ikke rom for i denne studien.

4.3 Behandlingsreiser - en hel pakke; hva evalueres?

Hensikten med studien var å evaluere om det var en forskjell, både på kort- og langtidseffekt, av fysioterapi ved opphold i varmt klima sammenlignet med effekt av opphold ved behandlingsinstitusjon i Norge for personer med gangproblemer som følge av MS. Vi tilstrebet å gjøre behandlingsoppholdene så like som mulig med tanke på intensitet i behandlingen og gav lik opplæring av behandlende fysioterapeuter. Deltakelse på annet frivillig tilbud under oppholdene ble registrert og viste seg å være av omtrent likt omfang, selv om tilbudene var noe ulike på de to stedene. Tolkningen av resultatene må likevel sees i lys av at andre faktorer enn klima kan ha virket inn. Det har tidligere vært diskutert at effekten av behandlingsreiser til Syden kan skyldes en kombinasjon av varmt klima, intensiv trening/behandling, avbrudd i hverdagen med hyggelige sosiale omgivelser og møte med likesinnede (Forseth, 2007; Kapstad & Noreik, 1994). I vår studie rapporterte deltakerne like stor tilfredshet med behandlingen, behandlingsstedene og sosialt liv på begge behandlingsstedene. Uansett vil det være en forskjell i to ulike ”pakker” som evalueres, og der klima antaes å være hovedforskjellen. I en studie som beskriver positiv effekt av behandling med fokus på fysioterapi i varmt klima for personer med revmatiske sykdommer, konkluderes det med at bedringen kan skyldes kombinasjonen av intensiv trening og varmt klima (Hafstrom, 1997). Videre diskuteres at grunnene til bedring kan være minst tre: klima, miljøbytte og intensiv fysioterapi. Alle deltakerne i vår studie mottok intensiv kompetent fysioterapi i forbindelse med miljøbytte (behandlingssted) på begge behandlingsoppholdene, og en bør derfor kunne definere klima som den viktigste uavhengige variabelen, men med de forbehold som er nevnt over.

4.4 Studiens relevans; aktuelle deltakere for behandlingsreiser

I NOU-rapporten ”Behandlingsreiser til utlandet”, (NOU, 2000), fremkommer det at tilbud om behandlingsreiser må sees i sammenheng med den mangel det er på opptreningsplasser (her: for revmatikere) i Norge. Det diskuteres at behandlingsreiser derfor synes å være et godt supplement, og dessuten et rimelig behandlingstilbud i forhold til opphold ved norske helseinstitusjoner. Dette synes også i høy grad å være tilfelle for pasienter med MS. I NOU- rapporten konkluderes det med at ”behandlingsreiser bør tilbys pasientgrupper for hvilke behandlingsreiser er mer gunstig enn innenlandske tilbud ved en vurdering av forholdet mellom tiltakets effekt

og kostnader." Tiltakets effekt skal altså stå i et rimelig forhold til tiltakets kostnader. Selv om de økonomiske kostnadene ikke er vurdert i denne studien, synes det som om pasienter med MS som fyller kriteriene for å kunne motta behandling i varmt klima, vil være egnet til å inngå i Behandlingsreiser til utlandet sitt program. Når det gjelder hvem i MS-populasjonen resultatene kan generaliseres til, må det presiseres at personer som hadde varmeintoleranse, ble ekskludert fra studien, og disse bør ikke inngå i programmet. Antall pasienter i Norge med EDSS mellom 4.0 og 6.5, er estimert til ca. 2300. Antall aktuelle deltakere innenfor denne gruppen, vil imidlertid være noe færre, da pasienter med varmeintoleranse og uttalt fatigue ikke bør inkluderes. Slik vi ser det, bør også personer med lavere EDSS enn 4 kunne innlemmes i et eventuelt program, men da avhengig av problemstilling og hvilket tilbud som vil bli gitt på behandlingsstedet. Det var deltakerne selv som definerte om de hadde varmeintoleranse, da de best kan evaluere dette på bakgrunn av egne erfaringer. Det samme var tilfellet når det gjaldt spørsmålet om uttalt fatigue. Personer med stor grad av utmattelse vil ofte også bli mer utmattet i varme (Bakshi, 2003) og neppe ønske å reise langt for behandling. Uttalt kognitiv svikt var et eksklusjonskriterium fordi vi så det som en forutsetning at deltakerne kunne følge oppsatt behandlingsopplegg og også kunne delta i studien med tanke på gjentatte testinger over en lengre tidsperiode samt kunne gjennomføre utfylling av diverse skjema.

4.5 Hva bør et eventuelt program inneholde

I studien fikk deltakerne daglig individuell fysioterapi basert på Bobathkonseptet i en time på begge behandlingsstedene. Det ble gitt økte ressurser begge steder for at deltakerne kunne få et såpass omfattende fysioterapitilbud. Behandlingen ble standardisert for å tilstrebe å eliminere andre faktorer enn klima som uavhengig variabel. Flere deltakere uttrykte at de opplevde nytte av å ha fokus på rygg/mage/bekken og at dette var noe de ikke på samme måte hadde erfart i behandling tidligere. Hvilken fysioterapi som egner seg best for gruppen, kan vi imidlertid ikke si noe om ut fra denne studien. Det at den signifikante bedringen i helserelatert livskvalitet og opplevelse av fatigue ikke vedvarte over tid, kan kanskje tyde på at deltakerne opplevde overgangen til hjemmet, uavhengig av hvor de har hatt behandlingen, som vanskelig og utfordrende. Resultatene kan tyde på at en utfordring for fremtidige behandlingsopphold vil kunne være å også ha større fokus på helhet og mestringsstrategier med mål om å også bedre livskvalitet og opplevelsen av fatigue på lengre sikt (Sauter et al., 2008). Effekt av slik intervensjon bør evalueres i videre studier og med andre målemetoder. Målet med intervensjonen i denne studien var å bedre fysisk funksjon med hovedfokus på gangfunksjon og balanse, og det var også gangfunksjon som viste størst bedring.

4.6 Andre vurderinger

4.6.1 Klinisk viktig endring etter behandling

Resultatene tyder på at det har skjedd en bedring i fysisk funksjon generelt for deltakerne uavhengig av behandlingssted. Selv om vi ikke har kontrollgruppe, mener vi å kunne antyde at behandlingsoppholdene har hatt god effekt på fysisk funksjon. I

behandlingen var det fokusert på bedring av nettopp dette aspektet, og selv om det ble vist bedring både på de fysiske testene, samt på livskvalitet, fatigue, ADL og grad av opplevde problemer, viste det seg at kun bedringen av fysisk funksjon vedvarte, mens de andre gikk tilbake. Dette kan tyde på et det har skjedd en reell fysisk endring, som ikke var avhengig av andre faktorer som trivsel og psykososiale forhold. Resultatene bør sees i lys av at pasientgruppen har en progredierende sykdom, som tilsier at en kunne forventet noe forverring av tilstanden over den perioden studien pågikk. Dette var ikke tilfelle for de fysiske testene, noe som også tyder på effekt av behandlingsoppholdene. Wiles et al. (2001) fant i sin studie kun en korttidseffekt av fysioterapi og diskuterer at en ikke kan forvente bedring på lang sikt dersom det ikke har skjedd en endring i motorisk atferd. Ut fra resultatene i studien, der det antydes langtidseffekt, kan det se ut til at fysioterapi basert på Bobathkonseptet har ført til læring av nye motoriske strategier. Gjennomsnittsverdiene for alle de fem fysiske testene seks måneder etter behandlingsopphold-II ligger over verdiene ved baseline før oppstart av behandling ca. 19 måneder tidligere. I en studie ble 118 personer med MS fulgt over to år uten behandling (Paltamaa et al., 2008). Gruppen hadde høyere funksjonsnivå sammenlignet med deltakerne i denne studien (mean EDSS på 2.0). Disse gikk i gjennomsnitt 484 meter på 6MWT og reduserte sin gangdistanse med ca. 10 meter i løpet av to år. Generelt kan en anta at for MS-populasjonen som har en progredierende sykdom, vil ingen endring over tid (det vil si ingen forverring) også kunne være klinisk viktig. Ut fra dette kan det synes som at behandlingsoppholdene har hatt klinisk viktig effekt, da vi ser at de deltakerne som fullførte studien, hadde en statistisk signifikant lengre gangdistanse på 6MWT ca. 19 måneder etter oppstart, sammenlignet med start. Også Trunk Impairment Scale viste statistisk signifikant bedring for samme periode (Tabell 18).

Når effekt av intervensjon skal evalueres, bør en mulig Hawthorn effekt også taes i betraktning (De et al., 2000). Denne innebærer at det å delta i en studie i seg selv kan gi bedring, uavhengig av intervensjonen som er gitt. Både fysisk og psykologisk forbedring kan være påvirket av en slik effekt, og vi kan ikke utelukke at Hawthorn effekten også har spilt en viss rolle. Imidlertid mener vi at dette ikke svekker resultatene, da målet med studien uansett var å undersøke og å sammenligne bedring over tid ved de to behandlingsstedene.

4.6.2 Soleksponering og vitamin D

Vitamin D i form av soleksponering har vært assosiert med lavere risiko for å utvikle MS (van der Mei et al., 2003), men om korte opphold i sol er med på å redusere attakk frekvensen, er usikkert. På bakgrunn av en studie fra 2008 (Tremlett et al., 2008), antyder Kesselring (Kesselring, 2008) at lav eksponering av sollys og lavt vitamin D i blodet er assosiert med klinisk sykdomsaktivitet og at det derfor er en plausibel tanke at vitamin D kan modifisere forverringsfrekvensen ved MS. På bakgrunn av flere tidligere studier, kan det være aktuelt å sette i gang studier der en evaluerer effekt av inntak av vitamin D (Myhr, 2009; Smolders et al., 2008). Behandlingsreiser til solfylte steder kan altså tenkes å ha en positiv tilleggseffekt for pasienter med MS som ikke har varmeintoleranse, og kanskje spesielt dersom reise til varmt klima finner sted i løpet av de mørke vintermånedene i Norge, men dette må undersøkes videre i andre studier.

5. KONKLUSJON

På hovedeffektmålet (6MWT) varte bedringen lenger etter behandling i varmt klima sammenlignet med behandling i Norge. Dette resultatet sammenholdt med de andre resultatene fra studien, tyder på at behandlingsopphold med fysioterapi i varmt klima er et godt behandlingstilbud og et verdifullt supplerende tilbud for personer med MS som fyller kriteriene for å motta slik behandling.

Det ble funnet signifikant bedring på alle testene rett etter behandling sammenlignet med verdier før behandling ved begge behandlingssteder, noe som tyder på at deltagerne hadde godt utbytte av behandling både i Spania og i Norge. Med en progredierende sykdom som MS kunne en forvente forverring av fysisk funksjon i løpet av de 19 månedene studien varte. Fysiske funksjonsskår for gruppen som helhet var imidlertid noe bedre ved avslutning av studien sammenlignet med ved oppstart, og signifikant bedre for hovedeffektmålet.

Rett etter behandling var det en signifikant bedring på de selv-rapporterte målene for begge behandlingsstedene. Denne bedringen var signifikant større i Spania sammenlignet med i Norge for de fleste mål. Dette indikerer at deltakerne har opplevd behandling i varmt klima som godt og positivt.
For ingen av behandlingsstedene ble det funnet langtidseffekt for selv-rapporterte mål. Større fokus på mestringsstrategier og en mer helhetlig tilnærming under behandlingsoppholdene vil kanskje kunne gi bedre effekt også av disse aspekter på lengre sikt, men dette må undersøkes i videre studier.

.

6. TABELLER

Tabell 1. Testtidspunkt og hvilke data som ble samlet inn de ulike periodene

Gangen i studien	Pre-screening Juni 2006	Screening august 2006	Baseline-I (Mnd. 0) 2006	Mnd. 1 2006	Mnd. 4 2007	Mnd. 7 2007	Baseline-II (Mnd. 12) 2007	Mnd. 13 2007	Mnd. 16 2008	Mnd. 19 2008
Informert samtykke (N)	X									
Demografiske data (N)	X	X								
Inklusjonskriterier (N)	X	X	X							
Eksklusjonskriterier (N)	X	X	X							
Sykehistorie, ikke relatert til MS (N)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nevrologisk sykehistorie relatert til MS (N)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital status (N)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fysisk undersøkelse (N)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Medikamentell behandling (N)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Expanded Disability Status Scale (N)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Randomisering (ST)			X							
6-minutters gangtest (F)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Timed Up & Go (F)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
10-meter gangtest (F)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Berg Balanse Skala (F)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Trunk Impairment Scale (F)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Borg`s Rating Scale of Perceived Exertion (F)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
The Multiple Sclerosis Impact Scale, Norwegian Version (MSIS-29 NV) (S)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fatigue Severity Scale (S)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ) (S)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Numerical Rating Scale; gange, balanse, smerte (S)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Patient Global Impression of Change (S)				X				X		
Evaluering av behandlingsoppholdet (S)				X				X		
Refleksjoner etter deltakelse										X

N = Nevrolog; ST = Statistiker; F = Fysioterapeut; S = Sykepleier

Tabell 2. Baseline-I data for pasienter med MS, randomisert til fysioterapi i Spania eller i Norge og krysset over til motsatt sted året etter (N=60)

	Samlet gruppe (n=60)	Start i Spania (n=30)	Start i Norge (n=30)	Forskjell mellom gruppene (p-verdi)
Demografiske data				
Kvinner/menn, n (%)	36/24 (60/40)	16/14 (53.3/46.7)	20/10 (66.7/33.3)	0.430
Alder, mean (SD; 95%CI)	48.5 (9.0; 46.1-50.8)	47.0 (9.8; 43.4-50.7)	49.9 (8.0; 46.9-52.9)	0.213
Alder sykdomsdebut, mean (SD; 95%CI)	31.3 (9.5; 28.8-33.8)	29.6 (9.8; 26.0-33.2)	33.0 (9.2; 29.6-36.4)	0.170
Mottatt fysioterapi siste tiden n (%)	32 (53.3)	16 (53.3)	16 (53.3)	1.000
Arbeidsstatus, ikke i arbeid n (%)	43 (71.7)	21 (70)	22 (73.3)	1.000
Kliniske data				
EDSS, median (Interquartil Range), range	4.5 (1.5) 4.0-6.5	4.75 (1.5) 4.0-6.5	4.5 (1.5) 4.0-6.5	0.422
Type MS				0.076
RRMS (%)	38 (63.3)	15 (50)	23 (76.7)	
SPMS (%)	19 (31.7)	13 (43.3)	6 (20)	
PPMS (%)	3 (5.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	
Sykdomsmodifiserende behandling (%)	35 (58.3)	16 (45.7)	19 (54.3)	0.601
Fysiske tester, mean (SD; 95%CI)				
6MWT; m	316 (118; 286-347)	287 (138; 235-338)	346 (88; 313-379)	0.053
TUG; m/s	0.58 (0.18; 0.53-0.62)	0.55 (0.21; 0.47-0.63)	0.60 (0.14; 0.55-0.66)	0.240
10MTW; m/s	1.14 (0.37; 1.05-1.24)	1.09 (0.43; 0.93-1.25)	1.19 (0.30; 1.08-1.30)	0.306
BBS; skala 0-56	45.3 (10.6; 42.5-48.0)	43.5 (12.8; 38.7-48.2)	47.0 (7.6; 44.2-50.0)	0.196
TIS; skala 0-23	13.5 (2.0; 13.0-14.0)	13.6 (2.0; 12.9-14.4)	13.4 (2.1; 12.6-14.1)	0.611
Selvrapportering, mean (SD; 95%CI)				
RPE; skala 6-20	13.5 (3.0; 12.7-14.3)	14.3 (2.9; 13.2-15.4)	12.7 (2.9; 11.6-13.8)	0.036
MSIS-29 NV Fysisk; skala 0-100	39.8 (16.9; 35.4-44.1)	43.2 (15.6; 37.4-49.0)	36.3 (17.7; 29.7-42.9)	0.113
MSIS-29 NV Psykologisk; skala 0-100	26.6 (16.7; 22.2-30.9)	28.5 (17.1; 22.1-34.9)	24.6 (16.3; 18.5-30.7)	0.377
FSS; skala 1-7	4.8 (1.5; 4.4-5.1)	5.1 (1.4; 4.6-5.6)	4.5 (1.5; 3.9-5.0)	0.104
MHAQ; skala 0-3	0.46 (0.39; 0.36-0.56)	0.55 (0.35; 0.41-0.68)	0.37 (0.40; 0.22-0.52)	0.079
NRS; gange; skala 0-10	5.4 (2.2; 4.9-6.0)	5.8 (2.2; 5.0-6.7)	5.0 (2.1; 4.2-5.8)	0.140
NRS; balanse; skala 0-10	5.2 (2.4; 4.6-5.8)	5.6 (2.4; 4.7-6.5)	4.9 (2.3; 4.0-5.7)	0.254
NRS; smerte; skala 0-10	3.1 (2.6; 2.4-3.8)	2.9 (2.7; 1.9-3.9)	3.3 (2.6; 2.4-4.3)	0.498

EDSS = Expanded Disability Status Scale; RRMS = Relapsing Remitting Multippel Sklerose; SPMS = Sekundær Progressiv Multippel Sklerose; PPMS = Primær Progressiv Multippel Sklerose; 6MWT = 6-minutters gangtest; TIS = Trunk Impairment Scale; BBS = Berg Balanse Skala; TUG = Timed Up&Go; 10MTW = 10-meter gangtest; RPE = Borg's Rating Scale of Perceived Exertion; MSIS-29 NV = Multiple Sclerosis Impact Scale, Norwegian Version; FSS = Fatigue Severity Scale; MHAQ = Modified Health Assessment Questionnaire; NRS = Numerical Rating Scale

Tabell 3. Baseline-I data for de som fullførte studien sammenlignet med de som falt fra

Variabel	Fullførte n=51	Frafall n=9	p-verdi
Kjønn; kvinner/menn	32/19	4/5	0.462
Alder; mean (SD; 95%CI)	49.8 (7.6; 47.6, 51.9)	41.1 (12.8; 31.3, 50.9)	0.081
Alder ved sykdomsdebut; mean (SD; 95%CI)	32.0 (8.9; 29.5, 34.5)	27.6 (12.6; 17.8, 37.3)	0.204
Type MS; n	RRMS: 31 SPMS: 18 PPMS: 2	RRMS: 7 SPMS: 1 PPMS: 1	0.169
EDSS; median (Interquartilrange)	4.5 (1.5)	4.5 (1.5)	0.87
6MWT; mean (SD; 95%CI)	312 (125; 277, 346)	343 (72; 287, 298)	0.472

RRMS = Relapsing Remitting Multippel Sklerose; SPMS = Sekundær Progressiv Multippel Sklerose; PPMS = Primær Progressiv Multippel Sklerose; EDSS = Expanded Disability Status Scale; 6MWT = 6-minutters gangtest

Tabell 4. 6-minutters gangtest (6MWT)

6MWT; meter, høye skårer er best	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	224	(112, 335)	
Sekvens	62	(-9, 133)	0.085
Periode	-15	(-33, 4)	0.115
Effekt Spania etter behandling	70	(53, 88)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	-21	(-43, 1)	**0.060**
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	45	(27, 63)	< 0.001
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	-12	(-35, 10)	**0.276**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	43	(25, 61)	< 0.001
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	-23	(-45, -0.2)	**0.048***
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	19	(-3, 42)	0.086
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	7	(-24, 39)	0.651

* = statistisk signifikant forskjell (p≤0.05) mellom endring i Spania og i Norge
Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
2 enkeltskårer utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Tabell 5. Borg's Rating Scale of Perceived Exertion (RPE)

RPE; skala 6-20, lave skårer er best	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	15.3	(13.1, 17.5)	
Sekvens	-1.2	(-2.6, 0.2)	0.087
Periode	-0.3	(-1.0, 0.5)	0.468
Effekt Spania etter behandling	-1.3	(-2.0, -0.6)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	1.0	(0.1, 1.9)	**0.025***
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	-1.1	(-1.8, -0.4)	0.003
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	1.4	(0.6, 2.3)	**0.002***
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	-0.3	(-1.0, 0.4)	0.375
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	1.2	(0.3, 2.1)	**0.010***
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	-0.0	(-0.9, 0.9)	0.987
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	2.3	(1.0, 3.6)	< 0.001

* = statistisk signifikant forskjell (p≤0.05) mellom endring i Spania og i Norge
Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
Ingen enkeltskårer utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Andre fysiske tester (høye skårer er best).

Tabell 6. Timed Up&Go (TUG)

TUG; m/s	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	0.48	(0.31, 0.64)	
Sekvens	0.07	(-0.04, 0.17)	0.213
Periode	-0.01	(-0.04, 0.02)	0.482
Effekt Spania etter behandling	0.09	(0.06, 0.12)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	-0.01	(-0.05, 0.02)	**0.464**
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	0.06	(0.03, 0.09)	< 0.001
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	-0.04	(-0.07, 0.00)	**0.062**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	0.05	(0.02, 0.08)	0.003
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	-0.02	(-0.06, 0.02)	**0.284**
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	0.01	(-0.03, 0.05)	0.654
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	0.01	(-0.05, 0.06)	0.815

Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
2 enkeltskårer utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Tabell 7. 10-meter gangtest (10MTW)

10MTW; m/s	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	1.10	(0.65, 1.35)	
Sekvens	0.10	(-0.13, 0.32)	0.397
Periode	-0.03	(-0.10, 0.03)	0.322
Effekt Spania etter behandling	0.17	(0.11, 0.24)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	-0.05	(-0.13, 0.03)	**0.249**
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	0.08	(0.01, 0.14)	0.021
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	0.03	(-0.05, 0.12)	**0.421**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	0.07	(0.01, 0.14)	0.037
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	0.00	(-0.08, 0.09)	**0.921**
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	-0.02	(-0.10, 0.06)	0.584
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	0.18	(0.06, 0.30)	0.002

Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
2 enkeltskårer utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Tabell 8. Berg Balanse Skala (BBS)

BBS; skala 0-56	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	39.2	(31.0, 47.4)	
Sekvens	4.2	(-0.9, 9.4)	0.108
Periode	-1.6	(-2.9, -0.4)	0.011
Effekt Spania etter behandling	2.8	(1.6, 4.1)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	0.4	(-1.1, 1.9)	**0.626**
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	2.6	(1.3, 3.8)	< 0.001
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	-0.9	(-2.4, 0.7)	**0.272**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	2.4	(1.2, 3.6)	< 0.001
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	-1.0	(-2.6, 0.5)	**0.201**
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	0.2	(-1.3, 1.7)	0.786
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	1.2	(-1.0, 3.3)	0.299

Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
En enkeltskår er utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Tabell 9. Trunk Impairment Scale (TIS)

TIS; skala 0-23	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	12.8	(10.7, 14.9)	
Sekvens	0.5	(-0.9, 1.8)	0.497
Periode	-1.8	(-2.5, -1.0)	< 0.001
Effekt Spania etter behandling	4.4	(3.7, 5.1)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	0.6	(-0.3, 1.5)	**0.202**
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	4.0	(3.3, 4.7)	< 0.001
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	0.2	(-0.7, 1.1)	**0.610**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	4.2	(3.5, 4.9)	< 0.001
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	-0.3	(-1.2, 0.7)	**0.586**
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	0.0	(-0.9, 0.9)	0.981
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	0.3	(-0.9, 1.6)	0.615

Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
Ingen enkeltskårer utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Egenrapporterte tester (Lave skårer er best)

Tabell 10. Multiple Sclerosis Impact Scale, Norwegian version (MSIS-29 NV) Fysisk subskala

MSIS-29 NV Fysisk; skala 0-100	Mean Skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	49.0	(35.8, 62.1)	
Sekvens	-6.0	(-14.3, 2.3)	0.159
Periode	0.8	(-3.0, 4.6)	0.686
Effekt Spania etter behandling	-21.5	(-25.2, -17.7)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	9.4	(4.7, 14.0)	**< 0.001***
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	-2.7	(-6.5, 1.0)	0.157
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	3.5	(-1.2, 8.2)	**0.141**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	-0.3	(-4.1, 3.4)	0.862
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	2.5	(-2.2, 7.2)	**0.294**
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	1.8	(-2.8, 6.5)	0.445
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	2.9	(-3.7, 9.5)	0.394

* = statistisk signifikant forskjell (p≤0.05) mellom endring i Spania og i Norge
Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
3 enkeltskårer utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Tabell 11. Multiple Sclerosis Impact Scale, Norwegian version (MSIS-29 NV) Psykologisk subskala

MSIS-29 NV Psykologisk; skala 0-100	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	33.8	(20.8, 46.7)	
Sekvens	-4.7	(-12.9, 3.5)	0.262
Periode	0.6	(-3.4, 4.5)	0.781
Effekt Spania etter behandling	-15.6	(-19.5, -11.8)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	6.1	(1.3, 10.9)	**0.013***
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	2.4	(-1.5, 6.2)	0.224
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	-2.9	(-7.7, 1.9)	**0.239**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	3.5	(-0.3, 7.3)	0.072
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	-2.1	(-7.0, 2.7)	**0.382**
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	1.0	(-3.8, 5.8)	0.688
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	1.8	(-4.9, 8.6)	0.594

* = statistisk signifikant forskjell (p≤0.05) mellom endring i Spania og i Norge
Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
3 enkeltskårer utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Tabell 12. Fatigue Severity Scale (FSS)

FSS: skala 1-7	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	5.3	(4.2, 6.4)	
Sekvens	-0.3	(-1.0, 0.4)	0.383
Periode	0.1	(-0.3, 0.4)	0.704
Effekt Spania etter behandling	-0.6	(-1.0, -0.3)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	0.3	(-0.1, 0.7)	**0.144**
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	0.2	(-0.1, 0.6)	0.173
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	-0.1	(-0.5, 0.3)	**0.609**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	0.1	(-0.2, 0.5)	0.379
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	-0.0	(-0.4, 0.4)	**0.944**
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	0.1	(-0.3, 0.5)	0.599
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	0.0	(-0.6, 0.6)	0.929

Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
3 enkeltskårer utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Tabell 13. Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ)

MHAQ; skala 0-3	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	0.78	(0.47, 1.09)	
Sekvens	-0.22	(-0.42, -0.02)	0.028
Periode	0.03	(-0.05, 0.11)	0.421
Effekt Spania etter behandling	-0.28	(-0.36, -0.20)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	0.21	(0.11, 0.31)	**< 0.001***
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	-0.02	(-0.11, 0.06)	0.545
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	0.07	(-0.03, 0.17)	**0.152**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	0.02	(-0.06, 0.10)	0.629
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	0.06	(-0.05, 0.16)	**0.284**
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	-0.00	(-0.10, 0.10)	0.949
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	0.06	(-0.08, 0.20)	0.378

* = statistisk signifikant forskjell (p≤0.05) mellom endring i Spania og i Norge
Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
3 enkeltskårer utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Tabell 14. Numerical Rating Scale (NRS); gange

NRS; gange; skala 0-10	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	7.0	(5.3, 8.8)	
Sekvens	-1.0	(-2.2, 0.1)	0.070
Periode	0.2	(-0.4, 0.8)	0.470
Effekt Spania etter behandling	-2.1	(-2.7, -1.5)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	1.2	(0.5, 2.0)	**0.001***
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	-0.5	(-1.1, 0.1)	0.123
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	0.2	(-0.6, 1.0)	**0.606**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	-0.3	(-0.9, 0.3)	0.369
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	0.4	(-0.4, 1.1)	**0.321**
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	-0.1	(-0.8, 0.7)	0.834
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	0.6	(-0.5, 1.7)	0.281

* = statistisk signifikant forskjell (p≤0.05) mellom endring i Spania og i Norge
Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
1 enkeltskår utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Tabell 15. Numerical Rating Scale (NRS); balanse

NRS; balanse; skala 0-10	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	6.2	(4.3, 8.1)	
Sekvens	-0.6	(-1.8, 0.6)	0.323
Periode	0.3	(-0.2, 0.9)	0.254
Effekt Spania etter behandling	-2.0	(-2.5, -1.4)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	0.8	(0.1, 1.5)	**0.021***
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	-0.3	(0.9, 0.2)	0.270
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	-0.3	(-1.1, 0.4)	**0.344**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	-0.3	(-0.9, 0.3)	0.299
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	-0.2	(-0.9, 0.5)	**0.524**
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	0.3	(-0.4, 1.0)	0.460
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	-0.3	(-1.3, 0.7)	0.525

* = statistisk signifikant forskjell (p≤0.05) mellom endring i Spania og i Norge
Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
1 enkeltskår utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Tabell 16. Numerical Rating Scale (NRS); smerte

NRS; smerte; skala 0-10	Mean skår	(95 % CI)	p-verdi
Konstant	2.8	(0.8, 4.9)	
Sekvens	0.2	(-1.1, 1.5)	0.795
Periode	0.2	(-0.4, 0.8)	0.601
Effekt Spania etter behandling	-1.5	(-2.1, -0.9)	< 0.001
Tillegg Norge etter behandling	0.8	(0.1, 1.5)	**0.035***
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	0.1	(-0.5, 0.7)	0.649
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	-0.0	(-0.8, 0.7)	**0.918**
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	0.2	(-0.4, 0.8)	0.488
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	0.3	(-0.4, 1.0)	**0.429**
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	0.1	(-0.6, 0.8)	0.759
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	0.1	(-0.9, 1.2)	0.783

* = statistisk signifikant forskjell (p≤0.05) mellom endring i Spania og i Norge
Uthevet skrift er sammenlikning mellom landene
2 enkeltskårer utelatt på grunn av residual større enn +/-3

Tabell 17. Opplevd endring i fysisk tilstand rett etter behandling målt med Patient Global Impression of Change (PGIC). Forskjell mellom behandlingsstedene, p = 0.006 i favør av Spania

Spania	Norge
Veldig mye bedre: 15 (27%)	Veldig mye bedre: 5 (9%)
Mye bedre: 30 (54%)	Mye bedre: 30 (56%)
Minimalt bedre: 9 (16%)	Minimalt bedre: 12 (22%)
Uforandret: 2 (4%)	Uforandret: 5 (9%)
Minimalt verre: 0 (0%)	Minimalt verre: 2 (4%)

Tabell 18. Skårer og forskjell i skårer fra før behandlingsopphold-I til seks måneder etter behandlingsopphold-II for samtlige deltakere som fullførte hele studien, n=50

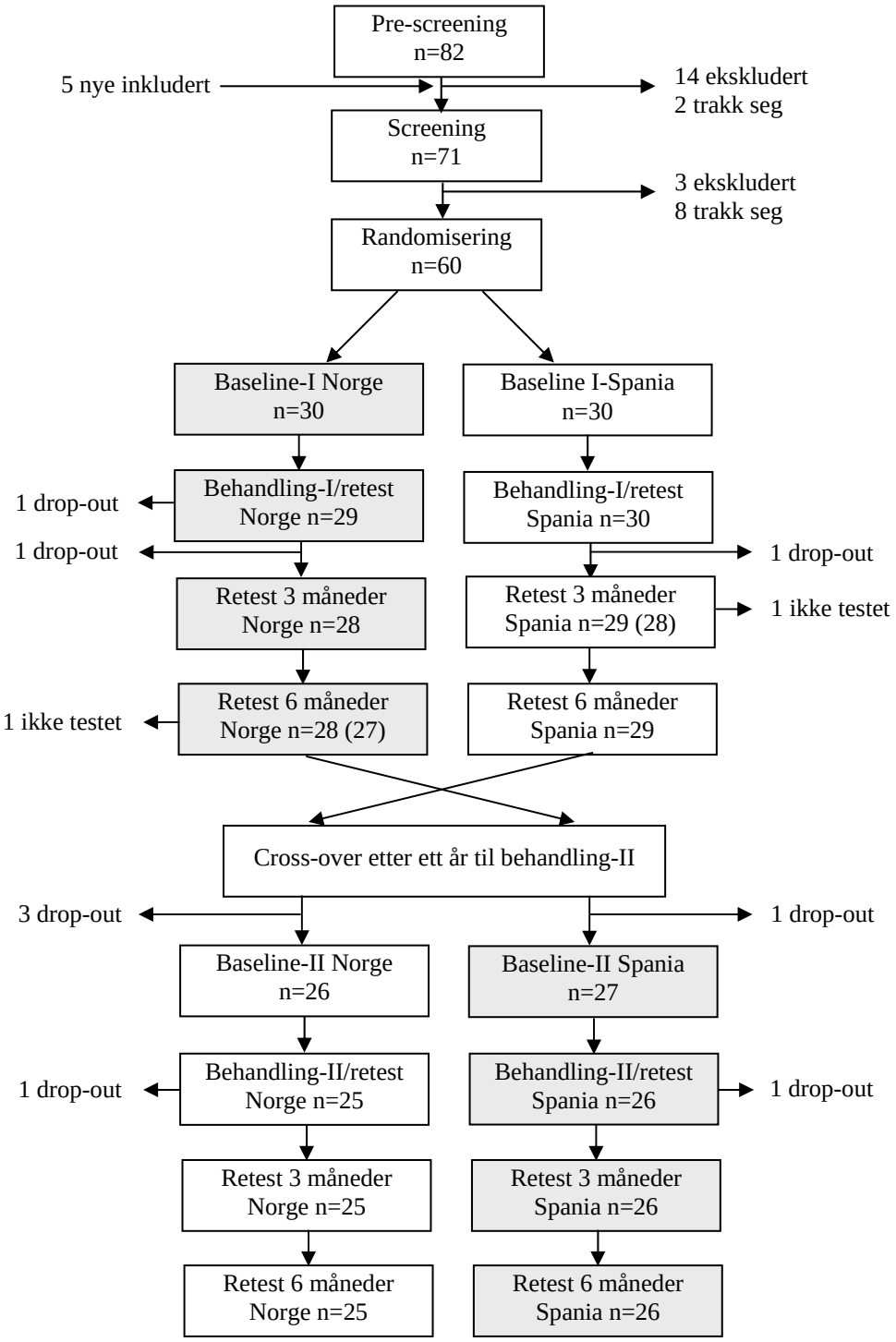
Test	Før behandlings-opphold-I Mean skår	6 mnd etter behandlings-opphold-II Mean skår	Differanse (95%CI)
Høye skårer er best			
6MWT; meter	314	345	31 (8, 55)*
BBS; skala 0-56	45.2	45.8	0.6 (-1.0, 2.3)
TIS; skala 0-23	13.7	15.7	2.0 (1.3, 2.7)*
TUG; m/s	0.56	0.59	0.03 (-0.01, 0.07)
10MTW; m/s	1.12	1.18	0.06 (-0.02, 0.15)
Lave skårer er best			
RPE; skala 6-20	13.4	14.5	1.1 (0.2, 2,0)*
MSIS-29 NV, Fysisk; skala 0-100	39.9	45.3	5.4 (1.0, 9.9)*
MSIS-29 NV, Psykologisk; skala 0-100	25.6	31.2	5.6 (1.6, 9.6)*
FSS; skala 1-7	4.89	5.22	0.33 (-0.05, 0.70)
MHAQ; skala 0-3	0.45	0.58	0.13 (0.01, 0.25)*
NRS; gange; skala 0-10	5.6	5.9	0.3 (-0.3, 1.0)
NRS; balanse; skala 0-10	5.2	5.3	0.01 (-0.6, 0.7)
NRS; smerte; skala 0-10	3.2	3.8	0.6 (0.01, 1.3)*

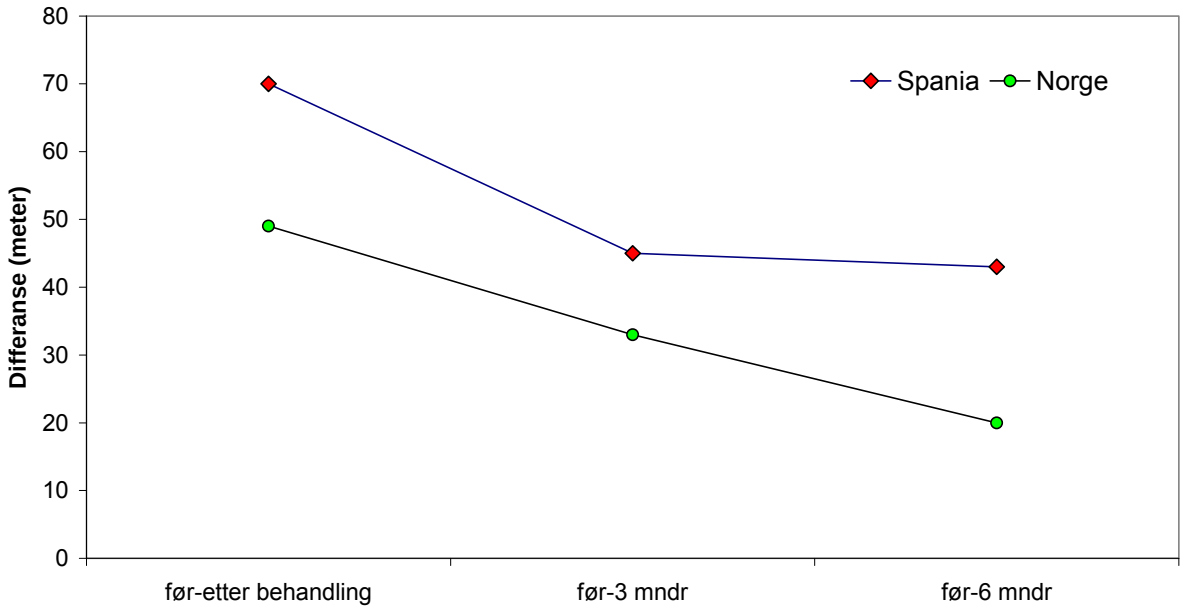
6MWT = 6-minutters gangtest; BBS = Berg Balanse Skala TIS = Trunk Impairment Scale; TUG = Timed Up&Go; 10MTW = 10-meter gangtest; RPE = Borg's Rating Scale of Perceived Exertion; MSIS-29 NV = Multiple Sclerosis Impact Scale, Norwegian Version; FSS = Fatigue Severity Scale; MHAQ = Modified Health Assessment Questionnaire; NRS = Numerical Rating Scale

* = statistisk signifikant forskjell (p≤0.05) fra før behandlingsopphold-I til 6 måneder etter behandlingsopphold-II

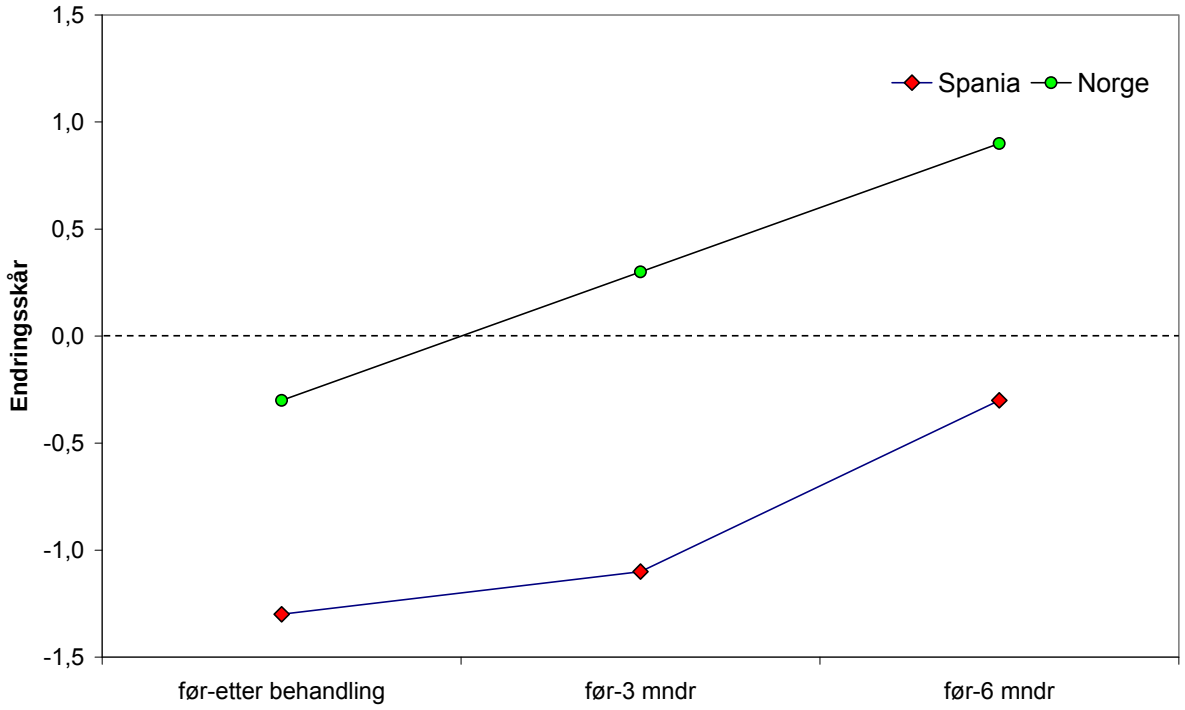
7. FIGURER

Figur 1. Studiedesign og oversikt over deltakere i de ulike fasene av studien





Figur 2. Endring på 6-minutters gangtest. Figuren viser hvor mye lengre deltakerne gikk rett etter behandling, samt etter 3 og 6 måneder, sammenlignet med baseline (før). Høye skårer er best.



Figur 3. Endring i grad av opplevd anstrengelse etter å ha gått 6-minutters gangtest, målt med Borg's Rating Scale of Perceived Exertion. Figuren viser størrelsen på endring i skårer rett etter behandling, samt etter 3 og 6 måneder, sammenlignet med baseline (før). Lave skårer er best.

8. REFERANSER

Alter, M., Kahana, E., & Loewenson, R. (1978). Migration and risk of multiple sclerosis. *Neurology, 28,* 1089-1093.

Anderssen, S. A. & Stromme, S. B. (2001). [Physical activity and health--recommendations]. *Tidsskr.Nor Laegeforen., 121,* 2037-2041.

Andersson, C., Asztalos, L., & Mattsson, E. (2006). Six-minute walk test in adults with cerebral palsy. A study of reliability. *Clin.Rehabil., 20,* 488-495.

Asano, M., Dawes, D. J., Arafah, A., Moriello, C., & Mayo, N. E. (2009). What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? *Mult.Scler., 15,* 412-421.

Ascherio, A. & Munger, K. L. (2007a). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann.Neurol., 61,* 288-299.

Ascherio, A. & Munger, K. L. (2007b). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann.Neurol., 61,* 504-513.

ATS, Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am.J.Respir.Crit Care Med., 166,* 111-117.

Auer, D. P., Schumann, E. M., Kumpfel, T., Gossl, C., & Trenkwalder, C. (2000). Seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann.Neurol., 47,* 276-277.

Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult.Scler., 9,* 219-227.

Bamford, C. R., Sibley, W. A., & Thies, C. (1983). Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in Arizona. *Neurology, 33,* 697-701.

Beaton, D. E., Bombardier, C., Guillemin, F., & Ferraz, M. B. (2000). Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine, 25,* 3186-3191.

Berg, K. O., Wood-Dauphinee, S. L., Williams, J. I., & Gayton, D. (1989). Measure of balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada, 41,* 304-311.

Bland, J. M. & Altman, D. G. (1995). Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ, 310,* 170.

Bland, J. M. & Altman, D. G. (1996). Measurement error. *BMJ, 313,* 744.

Bogle Thorbahn, L. D. & Newton, R. A. (1996). Use of the Berg Balance Test to predict falls in elderly persons. *Phys.Ther., 76,* 576-583.

Boissy, A. R. & Cohen, J. A. (2007). Multiple sclerosis symptom management. *Expert.Rev.Neurother., 7,* 1213-1222.

Borg, G. (1970). Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand.J.Rehabil.Med., 2,* 92-98.

Brown, H. & Prescott, R. (2006). *Applied mixed models in medicine*. (2nd ed.) Chichester: Wiley.

Celius, E. G. & Vandvik, B. (2001). Multiple sclerosis in Oslo, Norway: prevalence on 1 January 1995 and incidence over a 25-year period. *Eur.J.Neurol., 8,* 463-469.

Cermelli, C. & Jacobson, S. (2000). Viruses and multiple sclerosis. *Viral Immunol., 13,* 255-267.

Comi, G., Leocani, L., Rossi, P., & Colombo, B. (2001). Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J.Neurol., 248,* 174-179.

Compston, A. & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet, 372,* 1502-1517.

Costelloe, L., O'Rourke, K., Kearney, H., McGuigan, C., Gribbin, L., Duggan, M. et al. (2007). The patient knows best: significant change in the physical component of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29 physical). *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 78,* 841-844.

Dahl, O. P., Aarseth, J. H., Myhr, K. M., Nyland, H., & Midgard, R. (2004). Multiple sclerosis in Nord-Trondelag County, Norway: a prevalence and incidence study. *Acta Neurol.Scand., 109,* 378-384.

De, A. D., Klersy, C., Ramajoli, F., Brustia, L., & Politi, P. (2000). Impact of the Hawthorne effect in a longitudinal clinical study: the case of anesthesia. *Control Clin.Trials, 21,* 103-114.

Dean, G. & Kurtzke, J. F. (1971). On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *Br.Med.J., 3,* 725-729.

Domholdt E (2005). Measurement theory. In Domholdt E (Ed.), *Rehabilitation research: principles and applications* (3rd ed., pp. 245-264). St. Louis, Miss: Elsevier Saunders.

Einarsson, U., Gottberg, K., von, K. L., Fredrikson, S., Ytterberg, C., Jin, Y. P. et al. (2006). Cognitive and motor function in people with multiple sclerosis in Stockholm County. *Mult.Scler., 12,* 340-353.

Enright, P. L. (2003). The six-minute walk test. *Respir.Care, 48,* 783-785.

Enright, P. L. & Sherrill, D. L. (1998). Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am.J Respir.Crit Care Med., 158,* 1384-1387.

Farrar, J. T., Young, J. P., Jr., LaMoreaux, L., Werth, J. L., & Poole, R. M. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain, 94,* 149-158.

Filippini, G., Brusaferri, F., Sibley, W. A., Citterio, A., Ciucci, G., Midgard, R. et al. (2000). Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.,* CD001331.

Flachenecker, P., Kumpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P. et al. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult.Scler., 8,* 523-526.

Forseth, K. O. (2007). [Treatment of rheumatic patients in a warm climate abroad]. *Tidsskr.Nor Laegeforen., 127,* 449-452.

Freeman, J. A., Langdon, D. W., Hobart, J. C., & Thompson, A. J. (1997). The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann.Neurol., 42,* 236-244.

Freeman, J. A., Thompson, A. J., & Freeman, J. A. (2001). Building an evidence base for multiple sclerosis management: support for physiotherapy. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 70,* 147-148.

Gjelsvik, B. (2008). *The Bobath Concept in Adult Neurology*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag.

Graham, J. V., Eustace, C., Brock, K., Swain, E., & Irwin-Carruthers, S. (2009). The bobath concept in contemporary clinical practice. *Top.Stroke Rehabil., 16,* 57-68.

Grytten, N., Glad, S. B., Aarseth, J. H., Nyland, H., Midgard, R., & Myhr, K. M. (2006). A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway. *Neurology, 66,* 182-186.

Grytten, N. & Maseide, P. (2005). 'What is expressed is not always what is felt': coping with stigma and the embodiment of perceived illegitimacy of multiple sclerosis. *Chronic.Illn., 1,* 231-243.

Grytten, N. & Maseide, P. (2006). 'When I am together with them I feel more ill.' The stigma of multiple sclerosis experienced in social relationships. *Chronic.Illn., 2,* 195-208.

Grytten, T. N., Lie, S., Aarseth, J., Nyland, H., & Myhr, K. (2008). Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult.Scler., 14,* 1191-1198.

Guthrie, T. C. & Nelson, D. A. (1995). Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J.Neurol.Sci., 129,* 1-8.

Hafstrom, I. (1997). [Care in warm climate is good for patients with rheumatism. Both the functional ability and well-being is improved]. *Lakartidningen, 94,* 1094-1096.

Hakim, E. A., Bakheit, A. M., Bryant, T. N., Roberts, M. W., Intosh-Michaelis, S. A., Spackman, A. J. et al. (2000). The social impact of multiple sclerosis--a study of 305 patients and their relatives. *Disabil.Rehabil., 22,* 288-293.

Hammond, S. R., English, D. R., & McLeod, J. G. (2000). The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain, 123 (Pt 5),* 968-974.

Heesen, C., Romberg, A., Gold, S., & Schulz, K. H. (2006). Physical exercise in multiple sclerosis: supportive care or a putative disease-modifying treatment. *Expert.Rev.Neurother., 6,* 347-355.

Hobart, J., Lamping, D., Fitzpatrick, R., Riazi, A., & Thompson, A. (2001). The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain, 124,* 962-973.

Jensen MP & Karoly P (2001). Self-Report Scales and Procedures for Assessing Pain in Adults. In Turk DC & Melzack R (Eds.), *Handbook of Pain Assessment* (2nd ed., pp. 15-34). London: Guilford Press.

Jones, B. & Kenward, M. G. (2003). *Design and analysis of cross-over trials*. (2 ed.) Boca Raton, Fla.: Chapman & Hall/CRC.

Kampman, M. T. & Brustad, M. (2008). Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis - observations from Norway. *Neuroepidemiology, 30,* 140-146.

Kampman, M. T., Wilsgaard, T., & Mellgren, S. I. (2007). Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J.Neurol., 254,* 471-477.

Kapstad, B. & Noreik, K. (1994). [Therapeutic journeys to the South for patients with rheumatism--medical treatment alternative or alternative medicine?]. *Tidsskr.Nor Laegeforen., 114,* 187-189.

Kesselring, J. (2008). Sunshine on MS. *Neuroepidemiology, 31,* 280-281.

Kibler, W. B., Press, J., & Sciascia, A. (2006). The role of core stability in athletic function. *Sports Med., 36,* 189-198.

Killestein, J., Rep, M. H., Meilof, J. F., Ader, H. J., Uitdehaag, B. M., Barkhof, F. et al. (2002). Seasonal variation in immune measurements and MRI markers of disease activity in MS. *Neurology, 58,* 1077-1080.

Ko, K. C. (1999). Effectiveness of rehabilitation for multiple sclerosis. *Clin.Rehabil., 13 Suppl 1,* 33-41.

Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch.Neurol., 46,* 1121-1123.

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology, 33,* 1444-1452.

Lord, S. E., Wade, D. T., & Halligan, P. W. (1998). A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study. *Clin.Rehabil., 12,* 477-486.

Lord, S. R. & Menz, H. B. (2002). Physiologic, psychologic, and health predictors of 6-minute walk performance in older people. *Arch.Phys.Med.Rehabil., 83,* 907-911.

McColl E, Christiansen T, & König-Zahn C (1997). Making the right choice of outcome measure. In Hutchinson A, Bentzen N, & König-Zahn C (Eds.), *Cross Cultural Health Outcome Assessment: a user's guide* (pp. 12-26). Groningen: European Research Group on Health Outcomes.

McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D. et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann.Neurol., 50,* 121-127.

Meadows, K., Bentzen, N., & Touw-Otten, F. (1997). Cross-cultural issues: an outline of the important principles in establishing cross-cultural validity in health outcome assessment. In Hutchinson A, Bentzen N, & König-Zahn C (Eds.), *Cross Cultural Health Outcome Assessment: a user's guide* (pp. 34-40). Groningen: European Research Group on Health Outcomes.

Midgard, R., Riise, T., & Nyland, H. (1996). Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis. A cross-sectional study in an incident cohort in More and Romsdal County, Norway. *J.Neurol., 243,* 337-344.

Murray, T. J. (2006). Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ, 332,* 525-527.

Myhr, K. M. (2008). Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol.Scand.Suppl, 188,* 12-21.

Myhr, K. M. (2009). Vitamin D treatment in multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.*.

Myhr, K. M. & Mellgren, S. I. (2009). Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol.Scand.Suppl,* 73-80.

Myhr, K. M., Riise, T., Barrett-Connor, E., Myrmel, H., Vedeler, C., Gronning, M. et al. (1998). Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpesviruses in multiple sclerosis: a population based case-control study from western Norway. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 64,* 539-542.

Myhr, K. M., Riise, T., Vedeler, C., Nortvedt, M. W., Gronning, R., Midgard, R. et al. (2001). Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult.Scler., 7,* 59-65.

Nielsen, T. R., Rostgaard, K., Nielsen, N. M., Koch-Henriksen, N., Haahr, S., Sorensen, P. S. et al. (2007). Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch.Neurol., 64,* 72-75.

Nilsagard, Y., Lundholm, C., Gunnarsson, L. G., & Dcnison, E. (2007). Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go' testing in persons with multiple sclerosis. *Physiother.Res.Int., 12,* 105-114.

Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med., 343,* 938-952.

NOU (2000). *Behandlingsreiser til utlandet. Et offentlig ansvar?* (Rep. No. 2). Sosial- og helsedepartementet.

Nudo, R. J. (2003). Adaptive plasticity in motor cortex: implications for rehabilitation after brain injury. *J.Rehabil.Med.,* 7-10.

Ogawa, G., Mochizuki, H., Kanzaki, M., Kaida, K., Motoyoshi, K., & Kamakura, K. (2004). Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in Japan. *Neurol.Sci., 24,* 417-419.

Paltamaa, J., Sarasoja, T., Leskinen, E., Wikstrom, J., & Malkia, E. (2008). Measuring deterioration in international classification of functioning domains of people with multiple sclerosis who are ambulatory. *Phys Ther, 88,* 176-190.

Paltamaa, J., West, H., Sarasoja, T., Wikstrom, J., & Malkia, E. (2005). Reliability of physical functioning measures in ambulatory subjects with MS. *Physiother.Res.Int., 10,* 93-109.

Pincus, T., Summey, J. A., Soraci, S. A., Jr., Wallston, K. A., & Hummon, N. P. (1983). Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum., 26,* 1346-1353.

Podsiadlo, D. & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J.Am.Geriatr.Soc., 39,* 142-148.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L. et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann.Neurol., 58,* 840-846.

Ponichtera-Mulcare, J. A. (1993). Exercise and multiple sclerosis. *Med.Sci.Sports Exerc., 25,* 451-465.

Pugliatti, M., Harbo, H. F., Holmoy, T., Kampman, M. T., Myhr, K. M., Riise, T. et al. (2008). Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Acta Neurol.Scand.Suppl, 188,* 34-40.

Pugliatti, M., Riise, T., Sotgiu, M. A., Sotgiu, S., Satta, W. M., Mannu, L. et al. (2005). Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia. *Neuroepidemiology, 25,* 129-134.

Rasminsky, M. (1973). The effects of temperature on conduction in demyelinated single nerve fibers. *Arch.Neurol., 28,* 287-292.

Rietberg, M. B., Brooks, D., Uitdehaag, B. M. J., & Kwakkel, G. (2004). Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Rodgers, M. M., Mulcare, J. A., King, D. L., Mathews, T., Gupta, S. C., & Glaser, R. M. (1999). Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program. *J.Rehabil.Res.Dev., 36,* 183-188.

Rovaris, M., Comi, G., Sormani, M. P., Wolinsky, J. S., Ladkani, D., & Filippi, M. (2001). Effects of seasons on magnetic resonance imaging--measured disease activity in patients with multiple sclerosis. *Ann.Neurol., 49,* 415-416.

Sauter, C., Zebenholzer, K., Hisakawa, J., Zeitlhofer, J., & Vass, K. (2008). A longitudinal study on effects of a six-week course for energy conservation for multiple sclerosis patients. *Mult.Scler.*.

Schwartz, C. E. & Sprangers, M. A. (1999). Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research. *Soc.Sci.Med., 48,* 1531-1548.

Schwid, S. R., Petrie, M. D., Murray, R., Leitch, J., Bowen, J., Alquist, A. et al. (2003). A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology, 60,* 1955-1960.

Smedal, T*., Johansen, H. H*., Myhr, K. M., & Strand, L. I. (2009). Psychometric properties of a Norwegian version of Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29). *Acta Scand Neurol, in press* *****These authors contributed equally to this work.

Smolders, J., Damoiseaux, J., Menheere, P., & Hupperts, R. (2008). Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J.Neuroimmunol., 194,* 7-17.

Solway, S., Brooks, D., Lacasse, Y., & Thomas, S. (2001). A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest, 119,* 256-270.

Sprangers, M. A. & Schwartz, C. E. (1999). Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc.Sci.Med., 48,* 1507-1515.

Staalesen Strumse, Y. A., Nordvag, B. Y., Stanghelle, J. K., Rosland, M., Winther, A., Pajunen, P. A. et al. (2009). The efficacy of rehabilitation for patients with rheumatoid arthritis: comparison between a 4-week rehabilitation programme in a warm and cold climate. *Scand.J Rheumatol., 38,* 28-37.

Streiner, D. L. & Norman, G. R. (2003). *Health measurement scales a practical guide to their development and use*. (3rd ed.) Oxford: Oxford University Press.

Strumse, Y. A., Stanghelle, J. K., Utne, L., Ahlvin, P., & Svendsby, E. K. (2003). Treatment of patients with postpolio syndrome in a warm climate. *Disabil.Rehabil., 25,* 77-84.

Swingler, R. J. & Compston, D. A. (1992). The morbidity of multiple sclerosis. *Q.J.Med., 83,* 325-337.

Tataru, N., Vidal, C., Decavel, P., Berger, E., & Rumbach, L. (2006). Limited impact of the summer heat wave in France (2003) on hospital admissions and relapses for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology, 27,* 28-32.

Thompson, A. J. (2001). Symptomatic management and rehabilitation in multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 71 Suppl 2,* ii22-ii27.

Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D. H. et al. (2000). Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann.Neurol., 47,* 831-835.

Torkildsen, O., Grytten, N., & Myhr, K. M. (2007). Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in Norway. *Acta Neurol.Scand.Suppl, 187,* 46-50.

Tremlett, H., van, d. M., I, Pittas, F., Blizzard, L., Paley, G., Mesaros, D. et al. (2008). Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology, 31,* 271-279.

Troosters, T., Gosselink, R., & Decramer, M. (1999). Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur.Respir.J., 14,* 270-274.

Uhlig, T., Haavardsholm, E. A., & Kvien, T. K. (2006). Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford), 45,* 454-458.

Uhthoff W (1890). Untersuchungen uber die bei der Multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstorungen. *Arch Psychiat Nervenkrankh, 21,* 55-116, 305-410.

van der Mei I.A., Ponsonby, A. L., Dwyer, T., Blizzard, L., Simmons, R., Taylor, B. V. et al. (2003). Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ, 327,* doi: 10.1136/bmj.327.7410.316.

Verheyden, G., Nieuwboer, A., Mertin, J., Preger, R., Kiekens, C., & De, W. W. (2004). The Trunk Impairment Scale: a new tool to measure motor impairment of the trunk after stroke. *Clin.Rehabil., 18,* 326-334.

Verheyden, G., Nuyens, G., Nieuwboer, A., Van, A. P., Ketelaer, P., & De, W. W. (2006). Reliability and validity of trunk assessment for people with multiple sclerosis. *Phys.Ther., 86,* 66-76.

Wade, D. T. (1992a). Measures of "focal" disability. In D.T.Wade (Ed.), *Measurement in Neurological Rehabilitation* (pp. 166-174). Oxford: Oxford University Press.

Wade, D. T. (1992b). Personal physical disability. In D.T.Wade (Ed.), *Measurement in Neurological Rehabilitation* (pp. 70-82). Oxford: Oxford University Press.

Wang, D., Lorch, U., & Bakhai, A. (2006). Crossover Trials. In D.Wang & A. Bakhai (Eds.), *Clinical trials : a practical guide to design, analysis and reporting* (pp. 91-99). London: London : Remedica.

Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J. et al. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain, 112 (Pt 1),* 133-146.

White, A. T., Wilson, T. E., Davis, S. L., & Petajan, J. H. (2000). Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Mult.Scler., 6,* 176-180.

WHO (2001). *WHO; World Health Organisation. International classification of functioning, disability and health: ICF, Geneva*.

Wiles, C. M. (2008). Physiotherapy and related activities in multiple sclerosis. *Mult.Scler.*.

Wiles, C. M., Newcombe, R. G., Fuller, K. J., Shaw, S., Furnival-Doran, J., Pickersgill, T. P. et al. (2001). Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 70,* 174-179.

Wuthrich, R. & Rieder, H. P. (1970). The seasonal incidence of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur.Neurol., 3,* 257-264.

9. VEDLEGG

Vedlegg 1: Utfyllende informasjon om annet aktivitetstilbud ved de to behandlingssentrene

Vedlegg 2: Definisjon av de ulike variablene som inngikk i mixed model analysene

Vedlegg 3: Morgentemperatur, relativ luftfuktighet og vær på Tenerife og i Hakadal under behandlingsoppholdene

Vedlegg 4: Været og morgentemperaturer på testdagene i Norge utenom behandlingsoppholdene

Vedlegg 5: Skår for tilfredshet med ulike aspekter av behandlingsoppholdene

Vedlegg 1.

Utfyllende informasjon om annet aktivitetstilbud ved de to behandlingssentrene

Clinica Vintersol, Tenerife

Pinnegruppe - sittende på krakk eller i egen rullstol - trening av hele kroppen, dvs. alt man kan gjøre i sittende stilling. Til en del øvelser anvendes kjepper, derfor navnet "pinnegruppe". Arrangeres daglig på hverdager.
Mattegruppe - gruppeaktiviteter på matte ca 25-30 minutter. Ulike innretninger avhengig av pasientens behov; tøyegruppe inneholder blant annet egentøying av store muskelgrupper; balansegruppe inneholder balansetrening ca 25-30 minutter med trening av balanse i ulike utgangsstillinger, for eksempel stående, knestående, firfotstående etc; matte sitt-ligg inneholder bevegelses- og styrketrening i sittende og liggende. Daglig på hverdager.
Bassenggruppe - ca 30 minutters trening i basseng, tre grupper med ulik vanskelighetsgrad, ett basisprogram (lett) – langsommere takt, flere repetisjoner, hovedsaklig trening av bevegelighet og styrke. Daglig tilbud på hverdager. Middelsprogram – økt vanskelighetsgrad med trening av styrke, bevegelighet og kondisjon. Daglig tilbud på hverdager. Kondisjonsbasseng – fortrinnsvis kondisjonstrening, og dessuten styrke og bevegelighetstrening, 4 ganger i uken.
Fotgruppe - ca 25-30 minutters trening av føtter/bein i sittende på krakker eller i egen rullstol, bl.a. med bruk av baller. Daglig på hverdager.
Avspenning / Qi-gong - ca 25-30 minutters muskulær avspenning. Qi-gong når det er fysioterapeuter ved senteret som jobber med dette, da hovedsaklig i sittende. Men oftest anvendes ren muskulær avspenning til musikk. 2-3 ganger per uke.
Selvtrening i gymsal / selvtrening i basseng - ut fra program som har blitt delegert til fysioterapiassistent som kan være behjelpelig i de tilfeller pasienten ikke klarer å trene på egenhånd, vanligvis 30 minutter. Varierer fra 3-5 ganger per uke.
Individuell ergoterapi – 30 minutter med fortrinnsvis trening av håndfunksjon, som for eksempel bevegelighet, styrke, finmotorikk, smertelindring; i en del tilfeller i voksbad. 2-3 ganger per uke per pasient.
Håndgruppe - trening ca 30 minutter i gruppe der man trener hånd/armfunksjon, for eksempel styrke, bevegelighet og finmotorikk, avhengig av hva deltakerne har som problem. Daglig på hverdager. Oppdelt etter diagnoser.
Selvtrening i ergoterapi - kan innebære voksbad for smertelindring, spill for å trene finmotorikk, trene styrke med ulike hjelpemiddel. Daglig på hverdager eller tre dager i uken.
MS-forum / Artrittforum - ca 1 times diagnoseinformasjon i gruppe. En gang per gruppe.
Rullstoltrening – ca 1 times teknikktrening med rullstol, hvordan man håndterer stolen, prøve ulike stoler, trening opp og ned i helninger, opp og ned fortauskanter. Ulike ballspill sittende i rullestol. En gang per uke.
Kondisjonskjøring rullestol - ca 30-60 min – man kjører et strekk på strandpromenaden, hver og en etter eget ønske for å trene seg i å kjøre på en funksjonell og energibesparende måte. Muskeltøyning av adekvat muskulatur i etterkant. Hver morgen på hverdager.
Stavgang / promenade - tid og strekning varierer, av og til ledet av fysioterapeut opp og ned berget ovenfor Vintersol, av og gange langs havet eller på strandpromenaden på egenhånd. Mulighet for lån av staver på Vintersol.
Playabesøk - åpent fra ca 9.30-14.30, fortrinnsvis for dem som vil bade i havet og trenger hjelp til å bli kjørt ut i vannet med stol beregnet for dette, eller som trenger to stødige armer å holde seg i samt noen som er med i vannet. Dessuten ulike aktiviteter som boccia, kubbe og stavgang på stranden. Tre personer deltar som hjelpere. En gang per uke.
Vandring - en vandringstur i kupert terreng et stykke opp i berget. Man går etter eget ønske, alt fra 1 km til 5-6 km i ulendt terreng. To – tre personer med som hjelpere. En gang hver tredje eller fjerde uke avhengig av interesse.

MS-Senteret Hakadal

Morgentrim - 30 minutter med generelle øvelser på matte eller på benk for de som ikke kan komme seg på gulv, etterpå 15 minutter. avslapning / evt. avspenning med instruksjon. 5 dager per uke.
Stoltrim - 30 minutter. Øvelser sittende i stol/eller evt. egen rullestol. 4 dager per uke.
Avspenning med musikk - 1 gang per uke ca. 20 minutter.

Basseng- Kjører til Glittre. Ca. 45 minutter. I basseng (ca. 30 °C). Fellesøvelser og etterpå fri aktivitet/svømning. De som har lyst og greier varmen, kan ta boblebad opp til 10 minutter. Det er en begrensning på hvem som kan delta i forhold til funksjonsnivå og eventuelle infeksjoner. 1 gang per uke.
Sirkeltrening - For de som kan gå noe. En må kunne flytte seg rimelig greit fra "stasjon" til "stasjon". Trening 2 minutter. – Pause 2 minutter. Så ny stasjon (apparat eller øvelse, strikk ol.) ca 30 minutter. Eventuelt balansetrening i stedet for sirkel eller en annen gruppetrening. 1 gang per uke.
Trim til musikk - Ca 30 minutter med trim til musikk, en mer krevende trim for de med høyest funksjonsnivå. Krevende for koordinasjon, kondisjon og balanse. Varierer hvor ofte; kanskje 2 ganger på et opphold.
Egentrening - i apparater eller med øvelser som den enkelte har fått utarbeidet av fysioterapeuten. Hvor ofte og hvor lenge vil variere for den enkelte.
Tur- Kan variere mye. En god del har nærbutikk som mål. (850 m slakk oppoverbakke) andre går lengre turer.
Ergoterapi - Ikke trening, men samtaler evt. test i forhold til ADL, snakk om hjelpemidler ol.
Sykepleie - Kan være i forhold til inkontinens: samtaler, utprøvning av hjelpemidler, lære kateterisering ol.
Undervisning - i de tema som står på ukeplanen. Diverse i forhold til MS-sykdom. Varighet: ca. 1 time.

Vedlegg 2.

Definisjon av de ulike variablene som inngikk i mixed model analysene, med eksempel for 6-minutters gangtest (6MWT)

Variabel	Beskrivelse	Verdier	Type
p_nr	Nummeret til hver enkelt pasient.	1-60	Random
6MWT	Gangtesten (hovedeffektmål)	De målte verdiene	Fixed
tid	Målingsnummer	1=baseline-I 2=etter behandling-I 3=3 mnd etter behandling-I 4=6 mnd etter behandling-I 5=(12 mnd) baseline-II 6=etter behandling-II 7=3 mnd etter behandling-II 8=6 mnd etter behandling-II	Fixed
Sekvens	Hvor får de behandling først (samme som gruppe)	1 - Spania først (TH) 2 - Norge først (HT)	Fixed
Periode	Måler periodeeffekten	1 - tid=6 til 8 0 - ellers	Fixed
Effekt Spania etter behandling	Effekt av å være i Spania	1 - tid=2 eller 6 0 - ellers	Fixed
Tillegg Norge etter behandling	Effekt i Norge i tillegg til den effekten man har i Spania (Hvis negativ, har Spania best effekt for de fysiske testene og motsatt for de selv-rapporterte)	1- tid=2 og sekvens=2, eller tid=6 og sekvens=1 0 - ellers	Fixed
Effekt Spania 3 mnd etter behandling	Effekten etter 3 mnd i Spania	1 - tid=3 eller 7 0 - ellers	Fixed
Tillegg Norge 3 mnd etter behandling	Tilleggseffekten i Norge etter 3 mnd	1 - tid=3 og sekvens=2, eller tid=7 og sekvens=1 0 - ellers	Fixed
Effekt Spania 6 mnd etter behandling	Effekten etter 6mnd i Spania	1 - tid=4 eller 8 0 - ellers	Fixed
Tillegg Norge 6 mnd etter behandling	Tilleggseffekten i Norge etter 6 mnd	1 - tid=4 og sekvens=2, eller tid=8 og sekvens=1 0 - ellers	Fixed
Carry-over effekt Spania 12 mnd etter behandling-I	Effekten etter 12mnd i Spania (måler carry-over/wash-out)	1 - tid>=5 0 - ellers	Fixed
Tillegg Norge 12 mnd etter behandling-I	Tilleggseffekten i Norge etter 12 mnd (måler forskjell i carry-over/wash-out)	1 - tid>=5 og sekvens=2 0 - ellers	Fixed
Periode x sekvens	Samspill mellom periode og gruppe (tas ut hvis ikke sign)	1 - tid=6 til 8 og sekvens=1 0 - ellers	Fixed

For å beregne gangdistanse ved oppstart første behandlingssted for de to ulike gruppene, beregnes konstant + sekvens for Spania og konstant + sekvens x 2 for Norge

Vedlegg 3.

Morgentemperatur (ºC), relativ luftfuktighet og vær (angitt i antall dager) på Tenerife og i Hakadal under behandlingsoppholdene (målt ca. kl 08)

Sted	Temperatur mean (SD)	Relativ luftfuktighet mean (SD)	Vær
Tenerife 2006	24.6 (1.1)	74.8 (3.1)	Sol: 1 Delvis skyet: 23 Regn: 1
Hakadal 2006	2.8 (4.3)	77.8 (5.8)	Sol: 7 Delvis skyet: 8 Skyet: 4 Regn: 7
Tenerife 2007	21.2 (1.3)	74.2 (5.0)	Sol: 15 Delvis skyet: 10 Skyet: 1
Hakadal 2007	3.2 (4.0)	76.3 (5.2)	Sol: 5 Delvis skyet: 4 Skyet: 14 Regn: 3

Vedlegg 4.

Været og morgentemperaturer (Celcius) på testdagene i Norge utenom behandlingsoppholdene
HUS = Haukeland universitetssjukehus
AHUS = Akershus universitetssykehus

Screening i Norge, august/september, 2006
HUS: Varmt sommervær. 21.08.06: +15,2^{o}, 25.08.06: +16,8^{o}, 04.09.06: +11,9^{o}
AHUS: Regn, mildt. 24.08.06: +14,6^{o}, 25.08.06: +14,0^{o}

Retest 3 måneder etter behandlingsopphold 1:
AHUS, Tenerife gruppen, 19.01.07: Kjølig, snø, klart vintervær, første vinterdag. –3,3^{o}
HUS, Tenerife gruppen, 22.01.07: Kjølig, snøvær utover dagen, første vinterdag etter lang og mild høst/vinter så langt. –2,5^{o}

AHUS, Hakadal gruppen, 09.02.07: Stille, lett snøvær med oppklarning innimellom. –8,3^{o}
HUS, Hakadal gruppen, 12.02.07: Lettskyet, kjølig vintervær siste uken, med mildvær i mellomperioden etter snø 21-22 januar. 0°

Retest 6 måneder etter behandlingsopphold 1:
HUS, Tenerife gruppen, 19.04.07: Kald nordavind, lett snødrev, men ikke glatt. +5,5^{o}
AHUS, Tenerife gruppen, 20.04.07: Sol, blå himmel, nordavind, kjølig. +1,2^{o}

AHUS, Hakadal gruppen, 11.05.07: Kjølig, lettskyet, lett vind. +1,6^{o}
HUS, Hakadal gruppen, 14.05.07: Lettskyet, kjølig. +7,7^{o}

Retest 3 måneder etter behandlingsopphold 2
AHUS, Tenerife gruppen, 25.01.08: Kjølig, vind. +0,7^{o}
HUS, Tenerife gruppen, 28.01.08: Mildt, lettskyet, stille. +6,9^{o}

AHUS, Hakadal gruppen: 08.02.08: Stille, lettskyet, tåke utover dagen. –1,3^{o}
HUS, Hakadal gruppen: 11.02.08: Lettskyet, stille. –0,9^{o}

Retest 6 måneder etter behandlingsopphold 2
AHUS, Tenerife gruppen, 25.04.08: Lettskyet, tåke fra morgenen, fuktig, mildt. +1,1^{o}
HUS, Tenerife gruppen, 28.04.08: Mildt, fuktig, lettskyet. +12,6^{o}

AHUS, Hakadal gruppen, 09.05.08: Sol, stille, varmt. +10,6^{o}
HUS, Hakadal gruppen, 08.05.08: Varmt, sol, skyfritt, stille. +9,4^{o}

Vedlegg 5.

Skårer for tilfredshet med ulike aspekter av behandlingsoppholdene fordelt på de to årene, mean (SD)*

Spørsmål	Spania 2006	Norge 2006	Spania 2007	Norge 2007
Rehabiliteringssenteret generelt	8.9 (1.2) n=30	9.7 (0.8) n=29	8.9 (1.4) n=26	8.2 (2.0) n=25
Fysioterapi	9.7 (1.0) n=30	9.8 (0.6) n=29	9.7 (0.7) n=26	9.4 (0.8) n=25
Annet behandlingstilbud	8.8 (1.6) n=30	9.1 (1.5) n=28	9.0 (1.6) n=23	7.5 (2.1) n=25
Sosialt liv	8.5 (1.9) n=30	9.4 (1.1) n=29	9.2 (1.5) n=26	7.8 (2.3) n=25

*Deltakerne skåret på en 11-punkts skala (Numerical Rating Scale; NRS) fra 0-10, der 0 betyr så lite tilfreds som det er mulig å bli og 10 betyr så tilfreds som det er mulig å bli.

Forskjeller i skårer for tilfredshet med ulike aspekter av behandlingsoppholdene mellom de to behandlingsstedene*

Spørsmål	Spania mean (SD)	Norge mean (SD)	Forskjell (p-verdier)
Rehabiliteringssenteret generelt	8.9 (1.4)	9.0 (1.6)	-0.16 (p=0.56)
Fysioterapi	9.7 (0.9)	9.6 (0.8)	0.10 (p=0.52)
Annet behandlingstilbud	8.9 (1.7)	8.4 (2.0)	0.50 (p=0.13)
Sosialt liv	8.9 (1.7)	8.8 (1.9)	0.12 (p=0.65)

*Deltakerne skåret på en 11-punkts skala (Numerical Rating Scale; NRS) fra 0-10, der 0 betyr så lite tilfreds som det er mulig å bli og 10 betyr så tilfreds som det er mulig å bli.