

University of Groningen

Quantification of symptoms of movement disorders - towards support of clinical monitoring and diagnosis

Dominguez Vega, Zeus Tlaltecutili

DOI:
[10.33612/diss.204495521](https://doi.org/10.33612/diss.204495521)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2022

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Dominguez Vega, Z. T. (2022). *Quantification of symptoms of movement disorders - towards support of clinical monitoring and diagnosis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.204495521>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Evaluatie van symptomen bij patiënten met bewegingsstoornissen bestaat in het algemeen uit een subjectieve beoordeling op basis van observatie. Deze klinische observatie duurt meestal 30-60 minuten, waardoor slechts een deel van de toestand van de patiënt en daarmee een onvolledig beeld van de algehele ernst en impact van de ziekte kan worden verkregen.

Om de subjectiviteit die inherent is aan de klinische beoordeling te verminderen, hebben onderzoekers klinische protocollen ontwikkeld. Een goede evaluatie van patiënten met bewegingsstoornissen blijft echter zelfs met deze protocollen een uitdaging. Het gebruik van klinisch neurofysiologische evaluatietechnieken maakt het in principe mogelijk om de subjectiviteit bij de evaluatie van symptomen te beperken. Deze technieken omvatten het gebruik van instrumenten die in staat zijn om signalen van het menselijke lichaam te registreren, zoals bijvoorbeeld door middel van elektromyografie of accelerometrie (versnellingsmeting). De combinatie van klinische protocollen met deze technieken kan een belangrijk hulpmiddel zijn om de subjectiviteit van de beoordeling van symptomen bij patiënten met bewegingsstoornissen verder te verkleinen.

In dit proefschrift hebben we twee problemen onderzocht die in de literatuur zijn gerapporteerd en die bekend zijn bij deskundigen en bewegingsstoornissenonderzoekers: de eerder genoemde subjectiviteit bij de beoordeling van symptomen en de meestal beperkte duur van observatie. Door versnellingsmeters te gebruiken voor het registreren van de beweging van een patiënt, verwachten we dat op termijn zowel de klinische diagnostische work-up als de lange termijn monitoring (deels) thuis zouden kunnen worden verricht.

In dit proefschrift is geprobeerd om kinderen met Early Onset Ataxia (EOA: vroeg beginnende ataxie) of Developmental Coordination Disorder (DCD: ontwikkelings coördinatiestoornis) en gezonde kinderen beter van elkaar te onderscheiden, om zo de klinische diagnose vroeger en nauwkeuriger te kunnen stellen. EOA- en DCD-patiënten delen verschillende klinische kenmerken met elkaar, zoals slechte coördinatie, instabiliteit bij het lopen en evenwichtsstoornissen. Deze overlap in klinische kenmerken vormt een grote uitdaging bij het onderscheiden van deze twee groepen. Voor onze studies zijn hebben we patiënten en gezonde leeftijd-gematchte controle kinderen geïnccludeerd. We hebben hen gevraagd om verschillende taken uit te voeren die deel uitmaken van het SARA-protocol, terwijl versnellingsmeters op hun lichaam bevestigd waren.

In hoofdstuk 2 hebben we eerst onderzocht of de drie kinetische tests van de bovenste ledematen in het SARA-protocol beter zouden presteren dan alleen de 'finger-to-nose' test bij het onderscheiden van de drie doelgroepen. De drie testen betreffen de 'finger-to-nose' test waarbij de wijsvinger van de deelnemer beweegt tussen de neuspunt van de deelnemer en de stabiele vingertop van de observator, de 'finger chase' test waarbij de wijsvinger van de deelnemer de bewegende vingertop van de observator volgt en de 'fast alternating movements' test waarbij de deelnemer

snelle bewegingen maakt waarbij de handpalm en de handrug afwisselend op het bovenbeen worden geplaatst. Hierbij werden drie zogenaamde ‘inertial measurement units’ (IMU’s) bevestigd aan de dominante bovenarm, onderarm en pols om bewegingsgegevens tijdens de uitvoering van de test te verkrijgen. In een IMU zitten een driedimensionale versnellingsmeter, magnetisch veldmeter (magnetometer) en een hoeksnelheidsmeter (gyroscop). Door een Kalman-filter toe te passen, konden we een model van de arm maken en daaruit konden we de positie en oriëntatie van de bovenarm, onderarm en hand afleiden. Uit deze driedimensionale positie gegevens, en door gebruik te maken van kennis over ataxische bewegingen, hebben we objectieve bewegingsmaten afgeleid met betrekking tot bijvoorbeeld kromming en snelheid. Vervolgens hebben we deze informatie gebruikt om onderscheid te maken tussen EOA- en DCD-patiënten en gezonde deelnemers met behulp van een random-forest classificatie methode. De resultaten toonden aan dat de meest relevante onderscheidende kenmerken maten van vloeiendheid en snelheid van de bewegingen waren, waarbij een algemene classificatie nauwkeurigheid van 85,8% werd verkregen. Hieruit bleek dat door de gezamenlijke informatie van alle drie de kinetische tests van de bovenste ledematen in het SARA-protocol te gebruiken de classificatie van alle diagnostische groepen, en in het bijzonder van de DCD-groep, verbeterde in vergelijking met het gebruik van alleen de ‘finger-to-nose’ test, die 73,7% nauwkeurigheid haalde.

In hoofdstuk 3 hebben we vervolgens een vergelijkbare aanpak gebruikt om de drie groepen te classificeren op basis van de (normale en tandem) looptests in het SARA-protocol. Deelnemers werden gevraagd om deze SARA-tests uit te voeren met IMU’s bevestigd aan de beide boven- en onderbenen. Vervolgens hebben we met behulp van de verkregen versnellingsgegevens een mechanisch model geïmplementeerd, om looppatronen te reconstrueren en spatiotemporele loopkarakteristieken te kunnen afleiden. Ook leidden we statistische kenmerken af uit de lineaire versnellings- en hoeksnelheidssignalen om de regelmaat van beweging te kwantificeren. Vervolgens gebruikten we al die karakteristieken om opnieuw onderscheid te maken tussen EOA- en DCD-patiënten en gezonde deelnemers met behulp van een random forest classificatie methode. Volgens de classificatie resultaten waren de variabiliteit van de beweging bij normaal en tandemlopen de meest relevante kenmerken; dit leverde een gemiddelde classificatie nauwkeurigheid van 82,0% op. Op basis hiervan concludeerden we dat classificatie op basis van een combinatie van kenmerken die de variabiliteit van beweging bij normaal en tandem lopen vertegenwoordigen, kan worden gebruikt als een ondersteunend hulpmiddel bij de differentiële diagnose van EOA en DCD.

In het tweede deel van het proefschrift onderzochten we het gebruik van accelerometrie voor langdurige tremorregistratie en de toepasbaarheid ervan voor tremorkwantificatie op basis van thuismetingen. We vroegen organische en functionele tremor patiënten om gedurende 30 dagen een IMU te dragen om de pols van de meest aangedane arm tijdens dagelijkse activiteiten en in de thuisomgeving.

In hoofdstuk 4 hebben we deze versnellingsgegevens gebruikt om het optimale aantal dagen te bepalen dat nodig is om betrouwbare schattingen te verkrijgen van tremor percentage (maat voor aanwezigheid van de tremor), tremor frequentievariabiliteit en tremor intensiteit tijdens langdurige registratie. We hebben die variabelen gekozen omdat ze vaak worden gebruikt om tremor bij tremorpatiënten te karakteriseren. Om deze minimale registratieperiode te bepalen die nog steeds betrouwbare gegevens zou opleveren, werd eerst een tremor identificatie algoritme gebruikt om tremor te vinden in de verkregen gegevens en werden daarna tremor percentage, frequentievariabiliteit en intensiteit per dag berekend. Vervolgens gebruikten we betrouwbaarheidsanalysetechnieken om het minimale aantal dagen te bepalen dat nodig was om betrouwbare schattingen van deze tremorkenmerken te verkrijgen. Onze resultaten geven aan dat bij gebruik van vijf uur per dag aan tremorgegevens, één dag meten voldoende is, behalve voor het bepalen van tremor frequentievariabiliteit bij organische tremor patiënten, waarvoor drie dagen nodig zijn en in het geval van tremor intensiteit, waarvoor altijd twee dagen nodig zijn. We concludeerden uiteindelijk dat drie dagen met ten minste drie uur aan tremor gegevens schattingen geven van tremor percentage, frequentievariabiliteit en intensiteit met een goede tot uitstekende betrouwbaarheid, zowel voor organische als functionele tremor.

In hoofdstuk 5 werden deze lange termijn tremor gegevens gebruikt om de hypothese te onderzoeken dat functionele tremor patiënten de aanwezigheid van tremor overschatten in vergelijking met patiënten met organische tremor, aangezien patiënten met functionele tremor eerder een grote mismatch bleken te vertonen tussen objectief bepaalde en zelfgerapporteerde tremor symptomen. Hiertoe werd een subjectieve schatting van tremor aanwezigheid verkregen uit webgebaseerde dagboeken die vijf keer per dag door de deelnemers werden ingevuld, die werd vergeleken met een objectieve schatting van de tremor aanwezigheid met behulp van de pols accerometer gegevens en het tremor identificatie algoritme, zoals beschreven in hoofdstuk 4. Onze resultaten toonden aan dat patiënten met functionele tremor een kortere objectief bepaalde tremor duur hadden in vergelijking met patiënten met organische tremor. Bovendien was de subjectief bepaalde last van de symptomen niet significant verschillend tussen functionele en organische tremor patiënten. We concludeerden dan ook dat functionele tremorpatiënten een vergelijkbare symptoomlast en een vergelijkbaar verband tussen subjectieve en objectieve tremor symptomen hebben als patiënten met organische tremor.

Ten slotte hebben we in hoofdstuk 6 meer in het algemeen het werk besproken dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd, evenals de gemeenschappelijke uitdagingen die in de verschillende hoofdstukken te vinden zijn. We hebben ons daarbij gericht op het gebruik van bewegings-sensoren als ondersteuningsinstrument bij de klinische evaluatie van bewegingsstoornissen, met name voor diagnose en monitoring, die momenteel grotendeels afhankelijk zijn van klinische observatie. In het diagnosegedeelte van dit proefschrift concludeerden we dat de verkregen resultaten zouden kunnen worden gebruikt door klinici en onderzoekers als aanvullende informatie

tijdens de diagnose van EOA, DCD of gezonde deelnemers. Bovendien kan deze informatie onderzoekers wellicht ook inspireren tot toekomstig onderzoek en klinische validatie om nieuwe klinische protocollen te creëren, vergelijkbaar met het SARA-protocol. In het monitoringgedeelte van dit proefschrift toonden we aan dat langdurige tremorregistraties van toegevoegde waarde zijn voor therapeutische (klinische) interventies. Concluderend suggereren de resultaten in dit proefschrift dat bewegingssensoren kunnen worden gebruikt als ondersteunend hulpmiddel voor de monitoring en diagnose van patiënten met bewegingsstoornissen.