

University of Groningen

Graphical tasks to aid in diagnosing and monitoring Parkinson's disease

Smits, Esther

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:

2016

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

Citation for published version (APA):

Smits, E. (2016). *Graphical tasks to aid in diagnosing and monitoring Parkinson's disease*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

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.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

DUTCH SUMMARY

Introductie

De ziekte van Parkinson werd als eerste beschreven door James Parkinson in 1817. Inmiddels is er veel onderzoek gedaan naar de ziekte van Parkinson, maar de oorzaak ervan is vooralsnog onbekend. De ziekte van Parkinson is een neurodegeneratieve ziekte, waarbij zenuwcellen langzaam afsterven en er een dopaminetekort ontstaat. Dit tekort leidt tot stoornissen van de motoriek, maar ook tot stoornissen van het autonome zenuwstelsel, zoals psychische en cognitieve stoornissen. Dit proefschrift is gericht op de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson. De vier voornaamste, kardinale, motorische symptomen die optreden bij de ziekte van Parkinson zijn: bradykinesie (langzaam bewegen), rusttremor (trillen van lichaamsdelen in rust), rigiditeit (stijfheid) en balans- en loopproblemen. Andere motorische symptomen die regelmatig voorkomen zijn micrografie (kleiner schrijven), maskergelaat (uitdrukkingsloos gezicht), 'freezing' (moeite om te starten met een beweging of een beweging aan te passen) en een afwijkend looppatroon (voorovergebogen houding en kleine passen). Volgens de diagnostische criteria, ontwikkeld door de 'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank', kan de ziekte van Parkinson gediagnosticeerd worden wanneer bradykinesie en één van de andere kardinale motorische symptomen aanwezig zijn.

De meest gebruikte klinische methode om de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson te beoordelen is deel drie van de 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)'. Met behulp van deze schaal wordt beoordeeld in hoeverre de uitvoering van verschillende motorische taken is verstoord bij een patiënt. De arts geeft voor elke taak een score van 0 (niet aangedaan) tot 4 (ernstig aangedaan) door de patiënt te observeren. Echter, in vroege stadia van de ziekte van Parkinson kunnen milde symptomen gemakkelijk over het hoofd gezien worden. Daarnaast zijn de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van de UPDRS afhankelijk van de ervaring en interpretatie van de arts. Een arts die gespecialiseerd is in bewegingsstoornissen zal bijvoorbeeld gemakkelijker (milde) motorische symptomen kunnen herkennen dan een huisarts. Om de diagnostische procedure van de ziekte van Parkinson te ondersteunen en verbeteren zou het goed zijn om objectieve maten te hebben van vroege symptomen van de ziekte van Parkinson. Zulke kwantitatieve maten zouden vooral nuttig kunnen zijn wanneer een patiënt geen snelle toegang heeft tot een bewegingsstoornissen specialist. Een arts, die niet gespecialiseerd is in bewegingsstoornissen, zou aan de hand van deze maten dan gemakkelijker kunnen beoordelen of een patiënt doorverwezen moet worden naar een

specialist. Dit kan de diagnostische procedure versnellen, waardoor een patiënt eerder behandeld kan worden. Daarnaast zouden zulke objectieve maten gebruikt kunnen worden voor het monitoren van de ziekteprogressie en behandelingseffecten. In dit proefschrift wordt een nieuw systeem beschreven en geëvalueerd dat gebruikt kan worden voor het kwantificeren van (vroeg) motorische symptomen van de ziekte van Parkinson.

Methodie

Het systeem dat gebruikt is in dit proefschrift is ontwikkeld binnen het Europese onderzoeksproject 'DiPAR' (Diagnosing Parkinson's Disease by neuromuscular function evaluation). Dit project is toegelicht in **hoofdstuk 2**. Verschillende Europese onderzoeks- en zakelijke partners hebben samengewerkt binnen dit project en het Universitair Medisch Centrum Groningen in Nederland was voornamelijk verantwoordelijk voor het uitvoeren van de experimentele studies. Deze studies waren bedoeld om de bruikbaarheid en prestatie van het nieuwe systeem te evalueren en zijn beschreven in dit proefschrift (**hoofdstuk 3-6**).

Het ontwikkelde systeem (het 'DiPAR-systeem') bestaat uit een digitaal tablet en een sensor-pen, die gebruikt worden om grafische taken, zoals het schrijven van zinnen en het overtrekken en tekenen van figuren, uit te voeren en op te nemen. Tijdens het schrijven worden verschillende gegevens opgeslagen, zoals de positie van de pen op het tablet en de bewegingen van de pen. De sensor-pen bevat een accelerometer en een gyroscoop voor het meten van de versnellingen en rotaties van de pen in verschillende richtingen. De tablet wordt gebruikt om figuren op weer te geven die overgetrokken kunnen worden. De visuele feedback van de schrijfbeweging op het tablet kan aan- en uitgezet worden. Het systeem werd gedurende het project verbeterd en aangepast en in dit proefschrift zijn verschillende prototypes gebruikt, welke beschreven zijn in **hoofdstuk 2**. De exploratieve data analyse genereerde veel verschillende maten die gerelateerd waren aan de uitvoering van de schrijf- en tekentaken. Om iets te kunnen zeggen over toekomstige klinische toepassingen van het systeem is er in dit proefschrift vooral gekeken welke taken en maten het meest bruikbaar zijn voor de beoordeling van het motorisch functioneren van de arm en hand bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Er is onderzocht of bepaalde taken en maten klinisch relevante informatie kunnen geven, bijvoorbeeld over de aanwezigheid en ernst van kardinale motorische symptomen van de ziekte van Parkinson. In dit proefschrift ligt de focus vooral op het meten van bradykinesie, tremor en micrografie. Het belangrijkste doel van de experimentele studies was om te onderzoeken of het DiPAR-systeem bruikbaar is voor (toekomstige)

klinische toepassingen. **Hoofdstuk 3, 4 en 5** beschrijven de studies die gedaan zijn om te onderzoeken of het systeem gebruikt kan worden als ondersteuning bij het diagnosticeren van de ziekte van Parkinson. Daarnaast hebben we in **hoofdstuk 6** onderzocht of het systeem valide resultaten geeft en of het gebruikt zou kunnen worden voor het monitoren van de ziekte van Parkinson.

Resultaten

De studies beschreven in de **hoofdstukken 3, 4 en 5** laten zien dat een aantal gestandaardiseerde grafische taken, uitgevoerd met het DiPAR-systeem, gebruikt kunnen worden als ondersteuning bij het diagnosticeren van de ziekte van Parkinson. **Hoofdstuk 3** beschrijft een 'proof of principle' studie welke laat zien dat patiënten met de ziekte van Parkinson te onderscheiden zijn van gezonde proefpersonen op basis van de uitvoering van grafische taken. Patiënten met de ziekte van Parkinson waren langzamer en schreven kleiner. Daarnaast kon er een tremor gedetecteerd worden bij de patiënten die ook klinisch met een tremor gediagnosticeerd waren. Dit is een belangrijk resultaat, aangezien het cruciaal is voor een diagnostische test dat patiënten (zieken) in ieder geval onderscheiden kunnen worden van gezonden. Daarnaast is het belangrijk voor een diagnostische test dat resultaten herhaalbaar zijn. Daarom hebben we in **hoofdstuk 4** de reproduceerbaarheid van de verschillende maten, die gebruikt werden om patiënten met de ziekte van Parkinson te onderscheiden van gezonde proefpersonen, getest in gezonde proefpersonen van verschillende leeftijden. De proefpersonen voerden de schrijf- en tekentaken tweemaal uit, met één week ertussen. De resultaten van deze studie laten zien dat de maten zeer reproduceerbaar zijn in gezonde volwassenen. Hierbij waren de moeilijkere taken beter reproduceerbaar dan de makkelijkere taken. We denken dat dit komt omdat de makkelijkere taken iets gevoeliger zijn voor een leereffect dan de moeilijkere taken. De conclusie van dit hoofdstuk was dat de maten consistent zijn over tijd, wanneer er geen verandering in prestatie verwacht wordt. Dit suggereert dat atypische prestatie op de taken in patiënten toegeschreven kan worden aan de ziekte in plaats van aan een meetfout of leereffect.

Een andere belangrijke eigenschap van een diagnostische test is dat de test patiënten met de ziekte van Parkinson kan onderscheiden van patiënten met andere, vergelijkbare, bewegingsstoornissen. Dit is onderzocht in **hoofdstuk 5**. Deze studie beschrijft de verschillen op basis van de grafische taken gemeten met het DiPAR-systeem, tussen patiënten met de ziekte van Parkinson en patiënten met een andere vorm van tremor. Wanneer de tremor bij de ziekte van Parkinson erg op de voorgrond staat, kan dit gemakkelijk verward worden met essentiële

tremor (ET). Ook komt een essentiële tremor soms voor in rust waardoor ET ook verward kan worden met de ziekte van Parkinson. Daarnaast is het soms lastig om ET te onderscheiden van versterkt fysiologische tremor (VFT) of functionele tremor (FT). Dit komt voornamelijk door vergelijkbare eigenschappen van de verschillende tremoren, zoals de snelheid van de tremor (tremor frequentie) en de uitslag van de tremor (tremor amplitude). In **hoofdstuk 5** zijn patiënten met de ziekte van Parkinson, ET, VFT of FT geïnccludeerd. Op basis van de uitvoering van een aantal schrijf- en teken taken hebben we gekeken of we de verschillende groepen konden onderscheiden. De tremor frequentie bleek, net als in eerdere literatuur, ook in deze studie erg te overlappen tussen en binnen de groepen en kon niet gebruikt worden om de verschillende tremoren van elkaar te onderscheiden. Wel vonden we dat het aantal taken waarop patiënten een tremor lieten zien gebruikt kon worden om patiënten met ET te onderscheiden van patiënten met andere tremoren. Bijna alle ET patiënten lieten namelijk tremor zien op alle taken, terwijl er in de andere groepen meer variatie was in het aantal taken waarop tremor aanwezig was. Daarnaast lijkt de tremor amplitude bruikbaar om VFT patiënten te onderscheiden van andere tremor patiënten, omdat de tremor amplitude in VFT patiënten lager is vergeleken met de rest van de patiënten. De bewegingstijd lijkt een geschikte maat om patiënten met de ziekte van Parkinson te onderscheiden van ET patiënten, aangezien patiënten met de ziekte van Parkinson duidelijk langzamer waren dan ET patiënten.

De grafische taken beschreven in dit proefschrift zouden niet alleen waardevol kunnen zijn voor het stellen van de diagnose van de ziekte van Parkinson, maar ook voor het monitoren van de ziekte. Daarom hebben in **hoofdstuk 6** een aantal patiënten met de ziekte van Parkinson de schrijf- en teken taken uitgevoerd voor en na het nemen van dopaminerge medicatie. Deze patiënten werden gevraagd om hun dopaminerge medicatie te stoppen de nacht (ca 12 uur) voor de eerste meting. Na deze meting namen de patiënten hun medicatie weer in en een uur later voerden de patiënten de taken voor de tweede keer uit. Vooral de bewegingstijd op de verschillende taken verbeterde na het nemen van de medicatie. Ook was de tremor in mindere mate aanwezig of zelfs afwezig na het nemen van de medicatie. De grootte van het handschrift werd niet beïnvloed door de medicatie. Naast het bestuderen van de effecten van medicatie op de uitvoering van de grafische taken is in **hoofdstuk 6** ook de validiteit van de grafische taken onderzocht. De uitvoering van de grafische taken werd vergeleken met een bestaande maat voor het motorisch functioneren van de arm en hand, namelijk de Purdue pegboard test. Bij deze test wordt de motoriek van de arm en hand getest door middel van het plaatsen van zoveel mogelijk

pinnetjes in een bord met gaten. De bewegingstijd op de grafische taken correleerde goed met de Purdue pegboard test, terwijl de grootte van het handschrift nauwelijks correleerde.

Discussie

Zoals beschreven in **hoofdstuk 3-6** kan het DiPAR-systeem gebruikt worden om objectieve maten te genereren die kunnen helpen bij het stellen van een diagnose en het monitoren van de ziekte van Parkinson. Echter, de studies in dit proefschrift waren exploratief en alleen kleine groepen proefpersonen zijn geïnccludeerd en onderzocht. Dit kan leiden tot het vinden van minder significante resultaten, maar ook verkleint het de kans dat een significant resultaat een echt effect weerspiegelt. Toekomstige, grotere, studies zijn daarom nodig om onze resultaten te bevestigen. Binnen dit project was het vooral van belang om allereerst aan te tonen dat er verschillen zijn tussen kleine groepen patiënten en gezonde proefpersonen, voordat het systeem op grotere schaal geproduceerd kan worden. Ook konden deze studies goed gebruikt worden om de hanteerbaarheid van het systeem en de uitvoerbaarheid van de taken te evalueren. Toekomstige studies zouden tevens gericht moeten worden op het testen van de sensitiviteit van het DiPAR systeem in een grote groep. De sensitiviteit van een klinische test verwijst naar het vermogen van een test om patiënten correct te identificeren. Dit zou het beste getest kunnen worden in een groep mensen bij wie de kans op het hebben van de ziekte van Parkinson groter is. Wanneer je dit namelijk zou testen in de algemene populatie, waar de kans op het krijgen van de ziekte van Parkinson relatief klein is, heb je een erg grote groep nodig voor een betrouwbaar resultaat. Een voorbeeld van mensen met een hogere kans op de ziekte van Parkinson zijn familieleden van mensen met de ziekte van Parkinson. Daarnaast komt de ziekte vaker voor bij ouderen. Verder zullen longitudinale studies nodig zijn om te onderzoeken of veranderingen in de uitvoering van de schrijf- en teken taken op de langere termijn een gevolg zijn van de ziekte van Parkinson of van willekeurige variatie in de uitvoering.

Conclusie

De resultaten van de experimentele studies die beschreven zijn in dit proefschrift laten zien dat grafische taken gebruikt kunnen worden voor een kwantitatieve beoordeling van de motoriek van de arm en hand in patiënten met de ziekte van Parkinson en patiënten met andere bewegingsstoornissen. Deze beoordeling kan gebruikt worden als ondersteuning bij het diagnosticeren van

de ziekte van Parkinson en om korte termijn effecten van behandeling te monitoren. Hierin zijn vooral de maten voor bradykinesie en tremor van belang. Het beoordelen van de grootte van het handschrift zou bruikbaar kunnen zijn voor vroege diagnostiek van de ziekte van Parkinson, maar niet voor het monitoren van de ziekte. Vooral het overtrekken van simpele figuren en het schrijven van letters zijn geschikte taken voor vervolgstudies, want deze taken bleken valide, reproduceerbaar en gemakkelijk uit te voeren. Het grootste voordeel van het gebruiken van een aantal grafische taken ten opzichte van slechts één taak is dat verschillende motorische symptomen van de ziekte van Parkinson (bradykinesie, tremor en micrografie) tegelijkertijd gemeten kunnen worden. Tenslotte is het meten van grafische taken niet invasief en is het systeem draagbaar, waardoor het in principe gemakkelijk bij mensen thuis gebruikt kan worden zonder dat er een arts of onderzoeker aanwezig hoeft te zijn. Dit biedt veel mogelijkheden voor toekomstige klinische toepassingen.

