

CHAPTER 8

**Dutch summary | Nederlandse  
samenvatting**

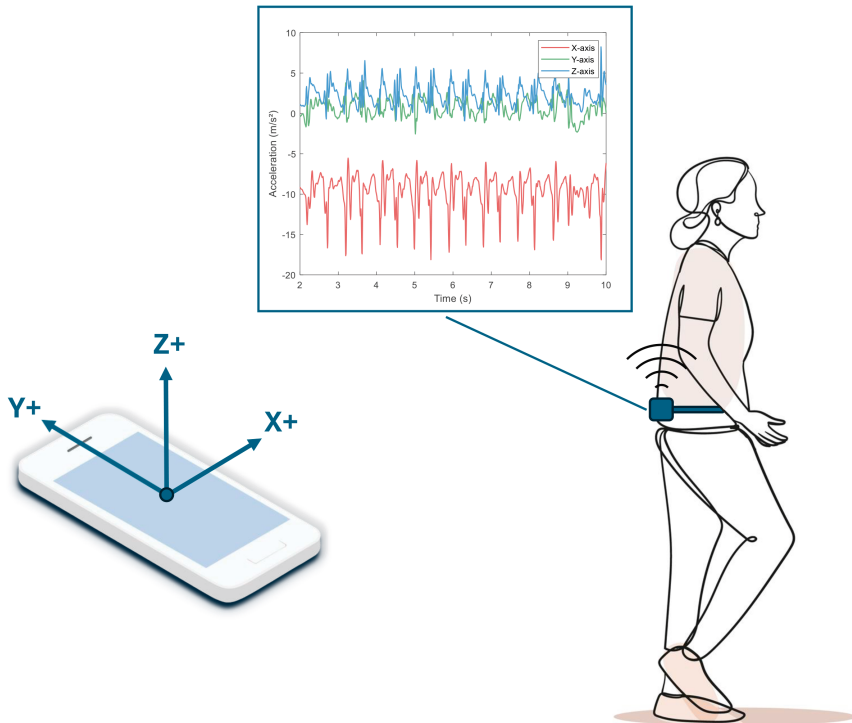
## Nederlandse samenvatting

Voor veel zeldzame en erfelijke bewegingsstoornissen bestaat er momenteel nog geen genezende behandeling. Deze aandoeningen zorgen ervoor dat mensen steeds moeilijker kunnen bewegen en functioneren in het dagelijks leven. Nieuwe ontwikkelingen in genetisch onderzoek en therapieën geven hoop, maar er is nog een groot probleem: er zijn nog geen goede en betrouwbare manieren om te meten of een behandeling echt werkt. De huidige meetmethodes, die voornamelijk bestaan uit klinische schalen, geven maar een beperkt beeld van hoe iemand functioneert in het dagelijks leven en kunnen kleine verschillen of fluctuaties in symptomen niet betrouwbaar meten. Bovendien moeten deze schalen altijd in een klinische setting worden afgenomen door een getrainde clinicus en zijn ze semi-kwantitatief. Ook is om praktische redenen de frequentie van deze metingen laag.

In dit proefschrift onderzoek ik welke digitale meetwaarden, ook wel digitale biomarkers genoemd, via draagbare sensoren en de SPAX-app, het meest veelbelovend zijn om te meten of een toekomstige behandeling echt werkt voor mensen met een bewegingsstoornis. Het gebruik van digitale biomarkers, vastgelegd met draagbare sensoren of smartphone apps (**Box 1**), maakt het mogelijk om mensen continu en in hun dagelijkse omgeving te volgen. Dit kan belangrijke nadelen van de nu gebruikte klinische schalen oplossen.

**Box 1** Wat zijn draagbare bewegingssensoren?

Een draagbare bewegingssensor is een klein apparaatje dat gedragen wordt op het lichaam of aan kleding. Het wordt vaak gebruikt om fysieke activiteit te meten, bijvoorbeeld met sensoren aan de pols, heup, been of voet, om beweging en houding te volgen. Deze sensoren bevatten meestal een inertial measurement unit (IMU), die bestaat uit een versnellingsmeter, gyroscoop en soms een magnetometer (kompas). De versnellingsmeter meet lineaire bewegingen en wordt vooral gebruikt om stappen, valpartijen en houdingen te detecteren. De gyroscoop meet draaibewegingen, zoals het draaien tijdens het lopen. De magnetometer meet het magnetisch veld van de aarde en helpt bepalen in welke richting iemand beweegt, net als een kompas. Draagbare sensoren kunnen op zichzelf staan, maar zitten ook ingebouwd in smartphones, smartwatches en fitness trackers om fysieke activiteit te volgen (**Figuur 1**).



**Figuur 1** Een smartphone met ingebouwde inertial measurement unit (IMU) die versnellings-, gyroscoop- en magnetometersignalen meet langs de x-, y- en z-as, en een draagbare sensor op de onderrug die de versnelling meet tijdens het lopen.

In dit proefschrift onderzoek ik digitale biomarkers in drie verschillende zeldzame en erfelijke bewegingsstoornissen: Autosomaal recessieve spastische ataxie van Charlevoix-Saguenay (ARSACS), hereditaire spastische paraparese type 7 (SPG7) en spinocerebellaire ataxie type 1 (SCA1), welke verder uitgelegd zijn in **Box 2**.

**Box 2** Autosomaal recessieve spastische ataxie van Charlevoix-Saguenay (ARSACS), Erfelijke spastische paraparese type 7 (SPG7) en Spinocerebellaire ataxie type 1 (SCA1)

Dit proefschrift richt zich op drie zeldzame erfelijke hersenaandoeningen die delen van het zenuwstelsel aantasten die belangrijk zijn voor ons bewegen: ARSACS, SPG7 en SCA1. ARSACS is een vorm van spastische ataxie die meestal in de kindertijd begint, en wordt gekenmerkt door een combinatie van spasticiteit in de benen, coördinatieproblemen van de armen, spraakstoornissen en perifere zenuw schade. De aandoening wordt veroorzaakt door mutaties in het *SACS* gen, wat leidt tot verlies van functie van het eiwit saccin, belangrijk voor het gezond functioneren van zenuwcellen. SPG7 is eveneens een vorm van spastische ataxie, meestal beginnend op volwassen leeftijd, met toenemende spasticiteit, spierzwakte, loop- en coördinatieproblemen, als gevolg van schade aan motorische zenuwbanen door een gestoorde mitochondriale functie. SCA1 is een autosomaal dominante aandoening van de kleine hersenen en het ruggenmerg, waarbij een ophoping van een schadelijk eiwit in zenuwcellen leidt tot progressieve coördinatiestoornissen, spraakproblemen, oogbewegingsstoornissen en in sommige gevallen cognitieve achteruitgang.

## Deel 1 - Smartphone-oplossingen voor bewegingsstoornissen.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van bestaande smartphone- en tabletapplicaties die zijn ontwikkeld voor het monitoren van bewegingsstoornissen, gebaseerd op een zogenoemde scoping review. In totaal zijn 113 applicaties (apps) geïdentificeerd, specifiek ontworpen voor smartphones of tablets. Hoewel het aantal apps voor mensen met een bewegingsstoornis de afgelopen jaren sterk is toegenomen, is het merendeel (73%) gericht op de ziekte van Parkinson. De ontwikkeling van apps voor andere bewegingsstoornissen, zoals (spastische) ataxie, blijft hierdoor achter. De apps zijn ontwikkeld met uiteenlopende doelen: het meten van symptomen op één specifiek moment, ondersteuning bij behandeling, hulp bij diagnose of passieve monitoring van symptomen. De meeste richten zich op motorische aspecten, zoals fijne motoriek, looppatroon of tremor, en in mindere mate op cognitieve functies. Slechts 21% van de apps bevindt zich in de hogere fase van technologieontwikkeling, namelijk Technology Readiness Level (TRL) 7-9, wat betekent dat deze apps praktisch inzetbaar zijn. Daarnaast is slechts een kwart beschikbaar in appstores, en 12% functioneert op zowel Android als iOS. Deze bevindingen benadrukken de noodzaak voor duidelijke richtlijnen en betere samenwerking tussen onderzoekers, om de ontwikkeling en beschikbaarheid van bruikbare apps te bevorderen. Hergebruik en verdere ontwikkeling van bestaande applicaties bieden daarnaast belangrijke kansen voor versnelling van innovatie.

In **hoofdstuk 3** is de validiteit van de SPAX-app onderzocht, zowel in een gestandaardiseerde testomgeving met 22 patiënten met spastische ataxie (ARSACS en SPG7) en 10 gezonde personen, als in een pilotstudie waarbij 17 personen met spastische ataxie de app thuis gebruikten. De app bevat vier taken gericht op lopen, balans, vingerbewegingen en handbewegingen. De uitkomsten van de app lieten matige tot sterke overeenkomsten zien met die van gevalideerde meetinstrumenten (zoals APDM-sensoren en het Q-Motor-systeem). Dit gold vooral voor gemiddelden, zoals de gemiddelde staptijd tijdens lopen. Alle taken, behalve de balanstaak, konden patiënten onderscheiden van gezonde controles. De taken bleken betrouwbaar bij herhaalde metingen en vertoonden een sterke samenhang met de SARA-score, een maat voor de ernst van ataxie. De balanstaak vormde hierop een uitzondering en lijkt daarom minder geschikt voor toekomstig onderzoek naar de behandeling van spastische ataxie. Vier uitkomstmaten uit de SPAX-app komen als bijzonder veelbelovend naar voren: de gemiddelde staptijd, het interval en de variatie van snelle vingerbewegingen, en de duur van draaiende handbewegingen.

## **Deel 2 - Digitale beoordeling bij ataxieën: van motormarkers tot thuis-monitoring**

In **hoofdstuk 4** onderzocht ik welke digitale biomarkers van het looppatroon het meest gevoelig zijn voor veranderingen over een periode van één jaar. Hiervoor werd een groep van 17 mensen met SCA1 gevolgd, die in dat jaar gemiddeld 2,56 punten achteruitging op de SARA-score. Daarnaast werden 15 gezonde mensen als controlegroep gevolgd. Alle onderzochte biomarkers van het lopen konden onderscheid maken tussen mensen met SCA1 en gezonde deelnemers. Na een jaar werden met name veranderingen gevonden in de hoek van de voet bij het afzetten (de zogenoemde 'toe-off angle'), de variatie in die hoek, loopsnelheid en staplengte. Deze uitkomsten lieten significante verschillen zien, wat erop wijst dat ze gevoelig zijn voor ziekteprogressie. Vooral de toe-off angle bleek sterk samen te hangen met de ernst van ataxie én met wat patiënten zelf rapporteerden over hun functioneren. In een subgroep van patiënten in een vroeg stadium van de ziekte bleek deze maat gevoeliger voor veranderingen dan traditionele klinische meetschalen, zoals de SARA-score.

In **hoofdstuk 5** onderzocht ik hoe haalbaar het is om de SPAX-app thuis te gebruiken voor langere tijd. In een acht weken durende studie deden 38 SPAX-patiënten en 10 gezonde mensen mee. De resultaten waren genuanceerd positief: de app bleek goed bruikbaar voor vinger- en handbewegingstaken (92%), maar de haalbaarheid voor loop- (47%) en balanstaken (63%) was beperkt. Van de deelnemers die de taken konden uitvoeren, hield 81% zich aan het gebruiksprotocol. De uitkomsten van de taken in de app bleven over het algemeen stabiel gedurende de dag en tussen herhaalde metingen over de periode van 8 weken. Alleen het gemiddelde

tijdsinterval tussen vingerbewegingen veranderde licht over de tijd. Dit duidt op een leereffect gevonden bij de vingerbewegingentaak, maar niet bij de andere taken. Een vraag over hoe patiënten zich voelden, ingevuld in de ochtend en avond, gaven wél significante verschillen. Daarnaast kwamen de thuismetingen sterk overeen met metingen die in de kliniek waren uitgevoerd. De constructvaliditeit van deze thuisstudie – dus hoe goed de metingen aansluiten bij wat ze horen te meten – kwam overeen met de resultaten uit de eerdere validatiestudie van hoofdstuk 4. Er werd echter geen verband gevonden tussen de zelf gerapporteerde ernst van de klachten en de motorische uitkomsten die via de app werden gemeten.

### **Deel 3 - De implementatie van smartphone-gebaseerde innovaties in de dagelijkse klinische praktijk**

In **hoofdstuk 6** bespreek ik de belangrijkste aandachtspunten voor het ontwikkelen en implementeren van smartphone-apps in de zorg, in het bijzonder bij zeldzame ziekten. Op basis van interviews met Nederlandse stakeholders – waaronder patiënten, patiëntenorganisaties, zorgprofessionals, expertisecentra, zorgverzekeraars en bedrijven die zorgapplicaties ontwikkelen – kwamen zes hoofdthema's naar voren: samenwerking tussen stakeholders, het ontwikkelproces, eigenaarschap van de app, financiering, integratie in de ziekenhuiszorg en het gebruik door patiënten. Er bestaat geen universele route voor het ontwikkelen en invoeren van gezondheidsapps, maar het blijkt dat vroege betrokkenheid van eindgebruikers zoals patiënten en zorgverleners de kans op succesvolle implementatie aanzienlijk vergroot. Verder is het van belang dat er tijdens het hele proces aandacht is voor klinische, financiële, juridische, organisatorische en technische aspecten. Het gebruik van een Business Model Canvas kan daarbij helpen. Voor zeldzame aandoeningen is het extra belangrijk om de aanpak af te stemmen op kleinere patiëntgroepen, nauwe samenwerking te zoeken met bestaande zorgnetwerken, en te zorgen voor toegankelijke en gebruiksvriendelijke oplossingen.