

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Digitale biomarkers in multiple sclerose

Achtergrond

Multiple sclerose (MS) is een chronische neurologische ziekte, waarbij de hersenen en het ruggenmerg aangetast worden door ontstekingsprocessen door het lichaamseigen afweersysteem. De ziekte kan zich erg variabel uiten, met onder meer symptomen van vermindering van kracht, coördinatie of gevoel van het lichaam, problemen met het zicht, blaas- en darmfunctieproblemen, vermoeidheid, en cognitieve klachten. Ook kan het beloop van MS grillig zijn over tijd. Dit is vanwege het variërend optreden van de ontstekingsprocessen, de wisselende mate van herstel erna, en de opstapeling van blijvende neurologische schade over tijd.

Daartegenover staan vele beschikbare en in ontwikkeling zijnde behandel mogelijkheden. Met de vele en toenemende behandelingsopties is het kunnen geven van de juiste behandeling op het juiste moment steeds belangrijker, om de last van ziekte én behandeling bij mensen met MS zo veel mogelijk te beperken. Hierbij speelt het goed kunnen meten en monitoren van de ziekte een belangrijke rol. Momenteel bestaan de belangrijkste evaluatiemethodes in de dagelijkse praktijk uit het neurologisch onderzoek, aangevuld met kwantitatieve functietesten (die indicatief zijn voor de arm-, loop- en cognitieve functies), vragenlijsten, en de MRI-scan. Echter kennen deze klinische metingen beperkingen. Zo kan sprake zijn van vertekening wanneer subjectiviteit een rol speelt in de metingen. Terwijl de kwantitatieve waarden uit functietesten op hun beurt niet altijd betekenis hebben voor een individuele patiënt. Ook kunnen de klinische metingen van de ziekte tijdsintensief en belastend zijn voor de zorgverlener en patiënt. Bovendien is sprake van een beperkte evaluatiefrequentie met de klinische meetmethoden.

Doel van dit proefschrift

Om MS beter te kunnen meten en monitoren, en uiteindelijk te behandelen, is en wordt onderzoek gedaan naar onder andere bloedbiomarkers, kwantitatieve MRI-technieken,

oogbewegingen, en beeldvorming van de lagen van het netvlies. Ook, maar wellicht minder conventioneel, is het gebruik van de smartphone bij MS onderzocht. De smartphone zelf bevat namelijk sensoren waaronder touchscreen, camera en GPS, en interactie met de smartphone kan daarom leiden tot nieuwe mogelijkheden in het meten en monitoren van neurologische functies bij mensen met MS. In **hoofdstuk 1** is kort uiteengezet dat uit de literatuur blijkt dat patiënten en zorgverleners open staan voor smartphone-gebruik bij MS, en dat neurologische functies (waaronder arm-, loop-/balans- en cognitieve testen) op voorgeprogrammeerde smartphones op groepsniveau bruikbare resultaten opleverden.

Het doel van dit proefschrift is om inzicht te krijgen in het meten van MS met de smartphone door middel van het typgedrag (met de Neurokeys applicatie, Neurocast BV) en digitale functietesten (MS sherpa applicatie, Sherpa BV). Belangrijk hierbij is dat, anders dan voorgaande studies, de applicaties op de eigen smartphone van mensen met MS onderzocht zijn, rekening houdend met toegankelijk en toepasbaarheid in de dagelijkse klinische praktijk.

Resultaten

In **hoofdstuk 2.1** zijn de tijdsintervallen onderzocht van letter- en cijfer-toetsen, backspace-toets en interpunctie-toetsen, die tijdens het normale typen gemeten zijn door de Neurokeys toetsenbord, de 'keystroke features'. Hierbij bleek sprake van een goede tot uitstekende *betrouwbaarheid* (met de 'intraclass correlation coefficient') voor het overgrote deel van de keystroke features. Dit betekent dat de keystroke features consistent zijn bij herhaalde metingen, en dus dat variaties in metingen door fouten klein zijn. Daarnaast bleek dat de tijdsintervallen van het toetsengebruik gemiddeld hoger lagen bij mensen met MS vergeleken met controle proefpersonen zonder MS. Ook bleken de keystroke features te correleren (oftewel samen te hangen) met metingen van globale ernst MS (de Expanded Disability Status Scale score, EDSS-score), en arm- en cognitieve functietesten. Dit suggereert *validiteit* van de keystroke features, namelijk dat het onderliggende kenmerken meet bij mensen met MS. Daarentegen werden er, ondanks de hypothese vooraf, geen verschillen in keystroke features gemeten binnen mensen met MS met lage en hoge vermoeidheidsscores, of mensen met MS zonder en met actieve ontstekingshaarden op de MRI van de hersenen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat uitingen van vermoeidheid en MRI ziekteactiviteit te verschillend zijn tussen de patiënten.

Vervolgens zijn de keystroke features verder onderzocht naar het meten van veranderingen over 3 maanden tijd in **hoofdstuk 2.2**, de *responsiviteit*. Daaruit bleek dat veranderingen in keystroke features tot een redelijke onderscheidend vermogen (met de ‘area under the curve’ analyse) konden komen voor veranderingen in: MS ziekteactiviteit (ontstekingshaarden op de MRI en gerapporteerde MS exacerbaties), vermoeidheid, score voor de algehele ziekte ernst (EDSS), loop- en armfunctietesten. Hoewel dit alleen bleek voor een percentage van de keystroke features, konden de keystroke features dit alsnog beter dan de klinische uitkomstmaten. Wel bleek herhaalde metingen van de keystroke features nodig te zijn om klinisch relevante veranderingen betrouwbaar te kunnen meten. Al met al geven deze resultaten een indicatie voor dat keystroke features veranderingen (beter of slechter) in MS op te kunnen merken.

Uiteindelijk zijn de keystroke features over de studieduur van 1 jaar geanalyseerd in relatie tot de klinische uitkomstmaten in **hoofdstuk 3.1**. Hiertoe is een lineaire mixed regressiemodel gebruikt waarbij de *associatie* in keystroke features en klinische uitkomstmaten bepaald werd, en ook onderscheid gemaakt kon worden in effecten *tussen* patiënten en *binnen* patiënten. Gevonden werd dat een eenheid toename van letter- en cijfer-toets tijdsintervallen, samenhang met een statistisch significante verslechtering in armfunctietest score, tussen patiënten en ook binnen patiënten. Hetzelfde bleek voor de cognitieve functietest score. Echter, na het toevoegen van een variabele om te corrigeren voor leereffecten van de cognitieve functietest, bleef de associatie tussen patiënten bestaan, maar verviel de significante associatie binnen patiënten. Met de bevindingen uit hoofdstukken 2.1 en 2.2 samen, kan worden geconcludeerd dat tijdsintervallen van toetsaanslagen tijdens het normale typen gebruikt kan worden voor het monitoren van armfunctie in mensen met MS op een individuele niveau. Maar dat voor de cognitieve functie verandering door leereffect van de klinische cognitieve functietest een grotere impact heeft dan daadwerkelijke verandering in de functie.

Hiernaast is in dit proefschrift ook onderzoek gedaan naar digitale varianten van een cognitieve functietest naar de informatieverwerkingssnelheid (aantal juiste symbolen en cijfers koppelen in 90 seconden) en looptest (tijd om 2 minuten te lopen) die door de patiënten zelf zijn uitgevoerd in hun eigen omgeving. In **hoofdstuk 3.2** bleek een hoge tot

uitstekende *betrouwbaarheid* van de digitale cognitieve test. Voor de *validiteit*, bleken de digitale cognitieve testcores sterk te correleren met de scores op de klinische variant van de cognitieve test. Tegelijkertijd bleek de digitale cognitieve testcores te correleren met klinische testen van het verbale en visueel-ruimtelijke geheugen. Met de digitale variant konden er een hoog aantal metingen uitgevoerd worden, waardoor de betrouwbaarheid van de test toeneemt. Daarentegen bleek in **hoofdstuk 4.1** dat veranderingen over 3 maanden tijd in de digitale cognitieve testcores, onvoldoende responsief ('area under the curve' analyse) waren voor belangrijke veranderingen in de klinische cognitieve testen. Belangrijk hierbij dat de klinische testen waarmee de digitale test vergeleken werd, zelf een marge van meetfout heeft die groter is dan wat met de digitale testcores aangemerkt wordt als meest optimale verandering voor verbetering en verslechtering. Dit is vergelijkbaar met de analyse naar de responsiviteit van de keystone features in hoofdstuk 2.2, waarbij bleek de klinische meetinstrumenten zelf ook niet responsief waren voor relevante veranderingen.

Op vergelijkbare wijze is in **hoofdstukken 4.1 en 4.2** de betrouwbaarheid, validiteit en responsiviteit onderzocht van de digitale looptest. Hierbij is gebleken dat de digitale looptest een goede betrouwbaarheid heeft. Voor de validiteit bleek ook een matige tot sterke correlatie tussen de digitale looptest en de klinische looptest en score voor de algehele ziekte ernst (EDSS). Ten aanzien van de responsiviteit is gebleken dat de digitale looptest, evenals de digitale cognitieve test, onvoldoende responsief is voor veranderingen in de klinische looptest en EDSS-score. Hierbij kon geconcludeerd worden dat knelpunten onder andere lagen bij de beperkte klinimetrische eigenschappen van de klinische meetinstrumenten zelf waarmee de digitale testen werden vergeleken. Een ander belangrijk knelpunt is dat de potentiële waarde van de digitale testen voor een groot deel verloren raakte wanneer de testcores over een langere periode samen worden gevoegd om vergeleken te kunnen worden met de klinische testen die slechts op beperkt aantal meetmomenten zijn afgenomen. Naar aanleiding van de bevindingen is daarom gebruikt gemaakt van een 'curve fitting' methode. Hierbij kon per patiënt een best passende lijn berekend worden door alle uitgevoerde smartphone testcores mee te nemen. De marge van betrouwbaarheid van de curve bleek ook kleiner dan de spreiding van de ruwe scores op zichzelf. Op deze manier ontstond een robuustere schatting van de digitale functietest scores voor cognitieve en loopfunctie, gevisualiseerd over tijd voor de individuele patiënt.

Conclusies

In dit proefschrift werd het gebruik van de eigen smartphone onderzocht als biomarker in MS. Hieruit is naar voren gekomen dat het mogelijk is om op afstand smartphone toetsenbord interacties te verkrijgen en digitale functietesten af te nemen. Hierbij is de meerwaarde van de smartphone de mogelijkheid tot niet-intrusieve wijze van verkrijgen van metingen van het toetsenbordgebruik tijdens het normale typen, relatief eenvoudige digitale adaptatie van bekende klinische meetinstrumenten, en de (veel) grotere frequentie waarin metingen verkregen of uitgevoerd kunnen worden. De onderzoeksresultaten tonen ook aan dat smartphone gegevens als metingen betrouwbaar zijn. Eveneens wordt validiteit aangetoond in het meten van meerdere uitkomstmaten in MS, en in het bijzonder armfunctie, loopfunctie en cognitieve functie. Hoewel er beperkingen bleken in de mate waarin de smartphone metingen responsief zijn voor relevante veranderingen in de klinische metingen, lagen de knelpunten hierbij in de conventionele klinische meetmethoden zelf. Tegelijkertijd liggen hier juist de mogelijkheden voor de digitale metingen. Bovenop de periodieke conventionele klinische evaluaties, kan met de smartphone metingen de armfunctie, loopfunctie en cognitieve functie bij mensen met MS in hoge frequentie over tijd gemeten worden en daarmee op de individuele patiënten niveau gemonitord worden.