



# Personal science in Parkinson's disease

A patient-led research study

Sara Viktoria Södergren Riggare

## PROLOGUE

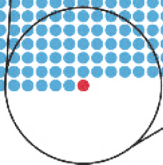
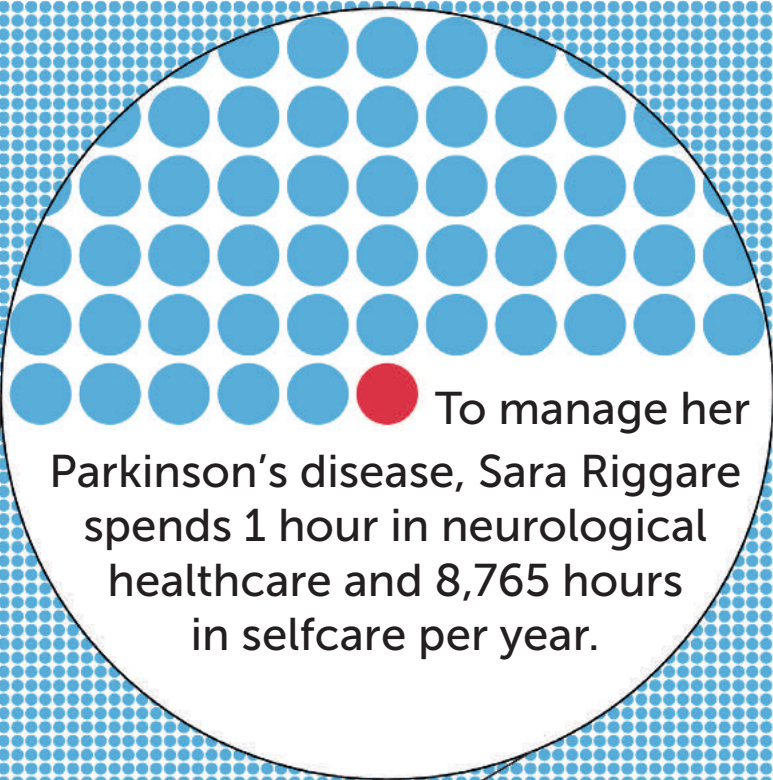
*"You have Parkinson's disease."*

*It was Thursday the 12th of June 2003. I was 32 years old, and I was walking through Stockholm on a warm summer's day. I had left my 4 months old baby with my mother-in-law for my doctor's appointment. Since my early teens, I had always known that my body didn't always respond the way I expected it to. A few years earlier, my neurologist had told me that I had dopa-responsive dystonia, a rare condition affecting the nerves' control of the muscles, resulting in tense muscles and reduced muscle control. Fortunately, the condition responded well to medication intended for Parkinson's disease, and a few years previously, I had started taking levodopa. The medication worked very well and made me able to move more freely than I had in a very long time. This was an important reason why we had decided to try to have a baby, the result of which was waiting for me at home.*

*The neurologist I saw that day, who was not the one I normally went to, was especially interested in dopa-responsive dystonia. I had booked the appointment because I wanted to know more about the current state of research in the field. I hadn't expected him to put me through the full neurological examination, which he did. The test included for example the finger-to-nose test, walking back and forth in the corridor and the pull test. As the meeting was drawing to a close, he said to me: "You don't have dopa-responsive dystonia, you have Parkinson's disease."*

*His words hit me like a ton of bricks, and I felt like I fell down into a black hole. How could I have Parkinson's disease? I was only 32, surely Parkinson's disease was something that only happened to old people? A thousand questions were bouncing around in my head but the shock made me unable to ask them. The neurologist stood up as a signal that our meeting was coming to an end. As he opened the door for me, he said: "Have a nice day."*

*This thesis is my attempt at giving others better tools than I had for making sense of and living with a life-changing diagnosis of a complex condition like Parkinson's disease.*





## SAMENVATTING (NEDERLANDS)

De Ziekte van Parkinson (Parkinson's Disease, PD) is een complexe neurodegeneratieve aandoening met sterk geïndividualiseerde verschijnselen en een uiterst fluctuerend karakter. Naarmate de ziekte voortschrijdt, worden de farmaceutische behandelingen steeds ingewikkelder en wordt het voor personen met PD steeds moeilijker om hun aandoening optimaal te managen. Het wordt steeds moeilijker voor mensen met de ziekte (en hun familieleden) om de juiste combinaties, doseringen en tijdstippen van de vele verschillende geneesmiddelen te vinden en een optimaal evenwicht te vinden tussen de gewenste effecten en de vaak optredende bijwerkingen. Daarnaast is er een breed scala aan niet-farmacologische interventies - die meestal de betrokkenheid van een potentieel zeer groot aantal zorgverleners vereisen - die moeten worden geïntegreerd in het leven van mensen die leven met de PD. Ten slotte moet de levensstijl worden geoptimaliseerd, met bijzondere nadruk op regelmatige lichaamsbeweging en gezonde voeding. Tot op heden staan personen met PD en hun families alleen voor deze zware taak, grotendeels zonder hulpmiddelen voor zelfzorg of met slechts relatief weinig steun van het zorgstelsel. Dit proces zou minder complex kunnen zijn als het identiek zou zijn voor elke persoon met PD, maar de realiteit is dat geen twee individuen hetzelfde zijn, dus de "one size fits all" concepten zijn niet van toepassing op het management van PD. Daarom is effectieve zelfzorg ongelooflijk belangrijk voor het succesvol omgaan met PD. Adequate ziektespecifieke kennis is een belangrijk aspect van zelfzorg.

Er is een groot potentieel voor patiënt-gestuurd onderzoek om de relevantie van zelfzorg onderzoek te verbeteren voor mensen die een ziekte aan den lijve ondervinden, waaronder mensen met PD. Eén type van patiënt-gestuurd onderzoek is persoonlijke wetenschap. Zoals ik in Hoofdstuk 1 en de Verklarende Woordenlijst heb uiteengezet, wordt persoonlijke wetenschap gedefinieerd als de praktijk van het onderzoeken van persoonlijk consequentiële vragen door het uitvoeren van zelf-gerichte N-of-1 studies met behulp van een gestructureerde empirische benadering. Personal science/ persoonlijke wetenschap is een studiekader en omvat self-tracking als belangrijkste methode voor dataverzameling. Self-tracking wordt gedefinieerd als het verzamelen en structureren van observaties over het eigen leven en kan ook worden gebruikt voor het verzamelen van gegevens in conventioneel klinisch onderzoek. Ook wordt in hoofdstuk 1 vermeld dat self-tracking (zowel gebaseerd op technologie, als op niet-technologie) de potentie heeft om zelfzorg te verbeteren. Hoewel de complexiteit van PD self-tracking bijzonder uitdagend maakt, is het aannemelijk te veronderstellen dat veel personen met PD baat zouden hebben bij een beter begrip van de mogelijkheden van self-tracking in de context van persoonlijke wetenschap.

Daarom is in dit proefschrift onderzocht hoe patiënt-gestuurd onderzoek in de vorm

van personal science/persoonlijke wetenschap zou kunnen bijdragen aan zelfzorg bij PD.

### **Deel I: Persoonlijke wetenschap bij PD - verkenning van de haalbaarheid**

In deel I van dit proefschrift heb ik onderzocht hoe personal science gebruikt kan worden om zelfzorg bij PD verder te faciliteren. Dit heb ik gedaan door gebruik te maken van een single subject onderzoeksopzet met mijzelf als onderzoeker, zowel als onderzoekssubject. Dit proefschrift bevat twee onderzoeken naar persoonlijke wetenschap, één met een observationeel ontwerp (Hoofdstuk 2) en één met een interventioneel ontwerp (Hoofdstuk 3).

In dit proefschrift gebruik ik de term/het begrip persoonlijke wetenschap om te verwijzen naar het overkoepelende raamwerk van zelfgestuurde N-van-1/N=1 studies. De twee studies/hoofdstukken gebruiken enigszins verschillende terminologie. Hier, voor de duidelijkheid, zal de term/het begrip personal science gebruikt worden om zowel patiënt-geïnitieerde self-tracking (term gebruikt in Hoofdstuk 2) als patiënt-gestuurde N-of-1 studies (term gebruikt in Hoofdstuk 3) aan te duiden.

Gebruikmakend van een observationeel design (Hoofdstuk 2), was het mijn mijn hoofddoel om personal science te onderzoeken als een middel om de effecten van mijn medicatie te beoordelen en hoe ik deze zou kunnen variëren op een dagelijkse basis. Het geobserveerde fenomeen dat fungeerde als een primaire maat voor de uitkomst van het medicatie-effect was mijn vingertikvaardigheid. De gegevens werden gedurende vier opeenvolgende dagen verzameld met behulp van technologie (een app op mijn smartphone) en met pen en papier. Alleen de gegevens van de eerste twee dagen waren compleet genoeg om te analyseren, wat leidde tot het besef dat het verzamelen van gegevens over een bepaalde periode een aanzienlijke belasting kan vormen voor wie zich bezighoudt met persoonlijke wetenschap. Ik realiseerde me ook dat mijn motoriek niet de hele dag hetzelfde was. Ik zag met name een dip in de vingerfunctie rond het tijdstip van de tweede medicatiedosis van elke dag.

Persoonlijke wetenschap kan bovendien gebruikt worden om de individuele effecten van een interventie te evalueren, bijvoorbeeld om te evalueren hoe het beste omgegaan kan worden met de bijwerkingen van medicatie. Voor het interventioneel ontwerp in dit proefschrift (Hoofdstuk 3) was het hoofddoel om de potentiële rol van personal science als methode voor het verbeteren van zelfzorg bij PD te onderzoeken aan de hand van het voorbeeld van het beheersen van een lastige bijwerking van PD medicatie, namelijk levodopa-geïnduceerde dyskinesie (LID), met behulp van nicotine als een therapeutische interventie. De observaties in hoofdstuk 3 zijn genoteerd met pen en papier en het bestudeerde fenomeen was LID. De resultaten geven aan dat

nicotine toegediend via een e-sigaret mogelijk een effect heeft op LID in een individueel persoon met PD, hoewel een placebo-effect ook de waargenomen verbetering, die ik in mijn eigen symptomen heb waargenomen, zou kunnen hebben verklaard. De belangrijkste bijdrage van dit onderzoek is echter dat het de aandacht vestigt op het werk dat patiënten dagelijks doen om hun aandoeningen te begrijpen en persoonlijke wetenschap te bedrijven.

Ik constateerde dat de interactie met de verzamelde gegevens en de visualisatie ervan tijdens de analyse en feedback loops creëerden die bijdroegen aan mijn leerproces. Het leidde ertoe dat ik zowel de specifieke kenmerken van mijn verschillende medicaties leerde kennen als de betekenis van de combinatie ervan voor mijn motorische functie in de loop van de dag. Wanneer gegevens van persoonlijke wetenschap worden gedeeld tijdens een klinische ontmoeting, heeft dit het dubbele voordeel dat het bijdraagt aan het leren door zowel de patiënt als de clinicus/arts.

Het beoefenen van persoonlijke wetenschap voor PD wordt vergemakkelijkt door een betere kennis van PD (inclusief relevante symptomen, beschikbare behandelingen, en mogelijke bijwerkingen), door enige ervaring op te doen met het verzamelen en visualiseren van gegevens, door vaardigheden te leren in het oplossen van problemen en door een positieve houding te hebben. Het kan tijd en moeite kosten om dit soort kennis en vaardigheden te verkrijgen, maar de kennis en vaardigheden zijn essentieel als persoonlijke wetenschap tot zinvolle inzichten moet leiden. Expliciete steun van professionals in de gezondheidszorg, familieleden of vrienden en peer groups of individuen is waarschijnlijk gunstig in dit opzicht.

De single subject studies in dit proefschrift (Hoofdstuk 2 & 3) tonen de potentiële waarde van personal science aan. De belangrijkste stelling uit deze twee studies is dat het gebruik van persoonlijke wetenschap als een kader voor zelfobservatie en het bijhouden van symptomen het potentieel heeft om mensen met Parkinson in staat te stellen hun eigen persoonlijke conditie beter te begrijpen en hun behandeling te verbeteren, zowel met als zonder ondersteuning van specialisten. Belangrijk is dat ik ontdekte dat de last van het volgen, d.w.z. de last die wordt toegevoegd door het proces van self-tracking, zwaarder was dan verwacht. Zelfs wanneer de studie ontworpen en uitgevoerd wordt door de persoon die bestudeerd wordt, zijn er beperkingen aan de inspanning die een deelnemer aan een single case research studie wil leveren. Natuurlijk is het ook moeilijk om vooraf te begrijpen hoeveel belasting men kan verwachten.

## **Deel II: Persoonlijke wetenschap bij Parkinson - overdraagbaarheid van de methoden van persoonlijke wetenschap**

In deel II onderzocht ik de behoeften, bekwaamheden en attitudes van andere personen

met PD dan ikzelf, in relatie tot de in deel I geteste methoden. Specifieke vragen waren onder meer: zijn de behoeften van andere personen met PD in Zweden met betrekking tot hun zelfzorg vergelijkbaar met de mijne (zoals ik in deel I constateerde)? Kan van hen verwacht worden dat ze de kennis en vaardigheden hebben, of kunnen verwerven, die nodig is om aan persoonlijke wetenschap te doen? Hebben zij ook belangstelling voor het benutten van ontdekkingen die zij via persoonlijke wetenschap hebben opgedaan? Hebben ze de attitude die daarvoor bevordelijk is?

De huidige stand van zaken van zelfzorg voor PD in Zweden werd onderzocht in Hoofdstuk 4. De doelstelling van deze studie was tweeledig. Ten eerste, te onderzoeken hoe personen met PD ziektespecifieke kennis verwerven, d.w.z. alle kennis met betrekking tot PD, inclusief, maar niet beperkt tot kennis van symptomen, medicatie en andere behandelingen, bijwerkingen, ziektemanagement en zorgverlening. Ten tweede, na te gaan in welke mate personen met PD gebruik maken van PD-gerelateerde gezondheidszorgdiensten/zorgaanbod.

De gegevens werden verzameld over een periode van van 4 weken in maart en april 2015 via een online enquête die 346 respondenten telde. Hiervan was 51% man, de leeftijd varieerde van 16-87 jaar (mediaan 68 jaar) en de tijd sinds de diagnose varieerde van recent gediagnosticeerd tot 31 jaar geleden gediagnosticeerd (mediaan 7 jaar). Door de gekozen online opzet kon het responspercentage niet worden berekend en kon een eventuele vertekening van de respons niet formeel worden vastgesteld. De verdeling naar leeftijd en geslacht kwam echter overeen met wat kan worden verwacht voor de totale populatie van Zweedse PD-patiënten. Een grote meerderheid van de respondenten (91%) vond kennis over PD belangrijk en ongeveer de helft van de respondenten (55%) gaf aan dat zij de nodige kennis hadden kunnen verwerven. Op de vraag naar hun belangrijkste bron van ziektespecifieke kennis antwoordde 36% dat zij de informatie zelf online hadden gevonden, 29% bij patiëntenorganisaties, en 25% van hun zorgverleners.

Wat de tijd betreft die aan zorggerelateerde zaken werd besteed, zag 8% (n=29) van onze respondenten helemaal geen neuroloog tijdens het bestudeerde jaar en 60% (n=206) zag hun neuroloog gedurende maximaal een uur. Slechts 47% had regelmatig contact met andere zorgverleners voor gezondheidszaken die verband hadden met hun Parkinson.. Van onze respondenten vond 43% de hoeveelheid tijd die zij hun neuroloog zagen voldoende, terwijl 35% het onvoldoende vond en 22% neutraal was. Het zelfgerapporteerde niveau van ziektespecifieke kennis was niet significant gecorreleerd met geslacht, leeftijd (jonger/ ouder dan 65), opleidingsniveau, tijd sinds diagnose (korter/langer dan 7 jaar), of tijd doorgebracht bij de neuroloog (geschat op basis van het zelfgerapporteerde aantal bezoeken en de zelfgerapporteerde

gemiddelde tijdsduur per bezoek). Het effect van de aanwezigheid van een Parkinson verpleegkundige werd niet onderzocht.

De belangrijkste bronnen van ziektespecifieke kennis waren niet significant gecorreleerd met opleidingsniveau, tijd sinds de diagnose, of tijd doorgebracht bij de neuroloog. Er werden echter significant verschillende bronnen gerapporteerd afhankelijk van leeftijd en geslacht. Online informatie was de belangrijkste bron van ziektespecifieke kennis voor personen met PD jonger dan 65 jaar (online: 45%), terwijl de groep van personen van 65 jaar en ouder vaker patiëntenorganisaties als hun belangrijkste bron opgaven (online: 31%). Vrouwen gaven vaker aan hun informatie online te vinden (online: 40%) in vergelijking tot mannen (online: 31%).

Zoals verwacht was er een significant verband tussen het aantal contacturen of minuten met de behandelend neuroloog en de mate van tevredenheid met het aantal contactminuten/contacturen. Echter, de tevredenheid van personen met PD met de tijd die zij krijgen van hun neuroloog was niet significant geassocieerd met leeftijd, geslacht, tijd sinds diagnose of opleidingsniveau.

Er werd een significant verband gevonden tussen het zelfgerapporteerde kennisniveau en de tevredenheid met de tijd/het aantal contacturen of minuten die ze jaarlijks bij de neuroloog doorbrengen. Dit zou kunnen impliceren dat personen met PD die een hoger kennisniveau rapporteerden meer kans hadden om tevreden te zijn met de tijd die ze met hun neuroloog hadden, ongeacht hoe kort of lang die tijd was. Het zou er ook op kunnen wijzen dat patiënten meer uit hun consult met de neuroloog halen als zij beter voorbereid, dat wil zeggen met meer ziektespecifieke kennis, ter plaatse komen, zodat de diepgang en kwaliteit van het gesprek wordt verbeterd.

Ervaringen en meningen van personen met PD in Zweden over persoonlijke wetenschap werden onderzocht in Hoofdstuk 5. In het onderzoek in Hoofdstuk 5 moet de term self-tracking gelezen worden als persoonlijke wetenschap. Een 'mixed methods' benadering werd gebruikt om een model voor persoonlijke wetenschap bij PD te genereren. Kwalitatieve gegevens uit zeven interviews werden gecombineerd met kwantitatieve gegevens uit een enquête. Net als voor de enquête in hoofdstuk 4 werd een online format gebruikt, waardoor responspercentages niet konden worden berekend. De enquête stond online van 7 december 2017 tot 7 januari 2018. In totaal reageerden 280 personen met PD op de enquête, van wie 64% (n = 180) ervaring had met persoonlijke wetenschap. Van hen was 51% man, de gemiddelde leeftijd was 64,4 jaar en de gemiddelde tijd sinds de diagnose was 7,7 jaar.

De resultaten geven aan dat het zowel belonend als uitdagend kan zijn om



ontdekkingen te doen via persoonlijke wetenschap. Verschillende personen met PD volgen verschillende aspecten van zijn of haar ziekte en behandeling, bijvoorbeeld tijdstippen en/of soorten medicatie en lichaamsbeweging of fysieke activiteit. Verschillende personen kunnen ook verschillende methodologieën gebruiken om hun ziekte te volgen. Meestal houden ze het alleen in hun hoofd bij, maar soms maken ze ook aantekeningen op papier of gebruiken ze technologie. De bevindingen in hoofdstuk 5 bevestigen de resultaten uit deel I met betrekking tot de belasting van het bijhouden. Personen met PD vinden dat het bijhouden van gegevens veel werk met zich meebrengt en ze geven aan dat er een goed individueel evenwicht moet worden gevonden tussen de lasten en de voordelen. De belangrijkste geconstateerde voordelen zijn dat persoonlijke wetenschap personen met PD een dieper inzicht geeft in hun eigen specifieke manifestaties van PD en dat het bijdraagt aan een effectievere besluitvorming met betrekking tot zelfzorg. Zij zien persoonlijke wetenschap als een methode om hun PD beter te begrijpen en er actief mee om te gaan. Bovendien verwachten de respondenten dat persoonlijke wetenschap kan bedragen aan gepersonaliseerde gezondheidszorg.

De belangrijkste geïdentificeerde lasten van tracking zijn onder andere het benadrukken van de rol van de patiënt en dat het moeilijk kan zijn om te weten wat en hoe te tracken. Ook zijn de respondenten sterk van mening dat hun zorgverleners betere methodes moeten hebben om het verloop van hun Parkinson te beoordelen. Verder zien ze een risico van geobsedeerd raken door self-tracking en vinden ze het belangrijk dat self-tracking hun leven niet gaat domineren.

Er zijn enkele strategieën geïdentificeerd die mensen gebruiken om het optimale evenwicht tussen de lasten en voordelen van self-tracking te proberen te bereiken. Een eerste mogelijke oplossing was om de nadruk te leggen op positieve aspecten in plaats van negatieve. Eén van de geïnterviewden benadrukte het belang van het vinden van het juiste Parkinson verschijnsel/Parkinson fenomeen om te observeren in relatie tot de onderzochte vraag. De persoon was begonnen met het registreren van pijn en stijfheid, maar realiseerde zich al snel dat het focussen op zulke negatieve aspecten niet bevorderlijk was voor het verder volgen. De persoon koos ervoor om het om te draaien en begon met het bijhouden van "feel well time", d.w.z. wanneer de PD-symptomen redelijk goed onder controle waren, wat de motivatie om door te gaan met het bijhouden verbeterde.

Een tweede mogelijke oplossing was het slechts af en toe volgen van specifieke aspecten, bijvoorbeeld om te helpen begrijpen hoe medicijnen verband houden met verlichting van symptomen en bijwerkingen en om zichzelf eraan te herinneren hoe hun de verschijnselen van hun ziekte in de loop van de tijd varieëren.

De derde strategie bestond uit het vergroten van de voordelen door interactie met de verzamelde gegevens, waardoor feedback loops ontstonden, waarmee mensen met Parkinson van hun eigen gegevens kunnen leren.

### **Deel III: Door de patiënt geleid onderzoek bij PD**

In deel III heb ik enkele aspecten van patiënt-gestuurd onderzoek onderzocht. In hoofdstuk 6 werden enkele kansen en uitdagingen van patiëntgestuurd onderzoek en patiëntonderzoekers beschreven. In Hoofdstuk 7 vergeleek ik ethische aspecten van het gebruik van self-tracking voor persoonlijke wetenschap met het gebruik van self-tracking in de context van het uitvoeren van klinisch onderzoek bij groepen studiedeelnemers.

In hoofdstuk 6 beschreef ik kort de verschillende rollen die patiënten in onderzoek kunnen innemen, de passieve onderzoeksdeelnemer, de deels actieve rol van onderzoekspartners, en de actieve, vaak grotendeels autonome rol van patiëntonderzoekers. Er ligt een groot potentieel voor patiëntonderzoekers om bij te dragen aan de verbetering van biomedisch onderzoek, aangezien zij een brug kunnen slaan tussen de doorleefde en de geleerde ervaringen met ziekten. Ik concludeer dat de bijdragen van patiëntonderzoekers formeel moeten worden erkend, dat patiënten die geïnteresseerd zijn in de rol van patiëntonderzoeker moeten worden aangemoedigd en ondersteund en dat zorgverleners en wetenschappers zonder doorleefde ervaring moeten worden opgeleid om de bijdragen van patiëntonderzoekers te waarderen.

I conclude that the contributions of patient researchers should be formally recognised, that patients interested in becoming patient researchers should be encouraged and supported, and that healthcare professionals and scientists without lived experience should be educated to appreciate patient researchers' contributions.

In **Hoofdstuk 7** worden de ethische aspecten van verschillende rollen voor patiënten in onderzoek besproken aan de hand van het voorbeeld van self-tracking. Self-tracking is een methode voor dataverzameling die kan worden gebruikt in conventioneel klinisch groepsonderzoek (onderzoeksdeelnemers) en in persoonlijke wetenschap (patiëntonderzoekers). Conventioneel klinisch onderzoek in groepsverband heeft tot doel generaliseerbare antwoorden te vinden op klinische of volksgezondheidsvragen. Het doel van persoonlijke wetenschap is anders: het vinden van zinvolle antwoorden die in de eerste plaats van belang zijn voor een individu met een bepaalde gezondheidsuitdaging. Wanneer personen met chronische ziekten empirische methoden gebruiken om hun eigen zelfzorg te verbeteren en de mogelijkheden van het internet en andere technologische ontwikkelingen beginnen te benutten om hun eigen onderzoek te verrichten, kunnen specifieke ethische uitdagingen ontstaan. Een van die

problemen kan zich voordoen wanneer personen ook van plan zijn hun bevindingen te verspreiden. Het delen kan bijvoorbeeld gebeuren door hun bevindingen te publiceren in een wetenschappelijk tijdschrift, of via posts op sociale media. Zoals in **Hoofdstuk 7** is besproken, zijn de onderzoeker en de deelnemer een en dezelfde in het kader van persoonsgebonden wetenschap, en is er behoefte aan de ontwikkeling van aangepaste ethische procedures. Om patiëntgestuurd onderzoek in de vorm van personal science bij PD verder te laten evolueren, moeten specifieke ethische kaders en regelgeving voor self-tracking voor personal science worden ontwikkeld. Het potentiële risico op zelf toegebrachte schade moet specifieke aandacht krijgen.

## ABOUT THE AUTHOR

Sara Riggare was born on February 19<sup>th</sup> 1971 in Solna, Sweden. Around 1984, she started noticing the first symptoms of what would later be diagnosed as Parkinson's disease. Sara graduated with a Master's in Engineering from The Royal Institute of Technology in Stockholm in 1994. Thereafter she worked with environmental risk assessments and scenario analyses until she in 2010 decided that she wanted to combine her engineering skills with her patient experiences to try to improve the situation for herself and others with chronic diseases.



Sara started her PhD training in 2012 at Karolinska Institutet in Stockholm, Sweden, under the supervision of Prof. Dr. Staffan Lindblad. Ass. Prof. Dr. Maria Hägglund took over as main supervisor in 2014. In 2020, Sara's PhD project was transferred to Radboud University Medical Center in Nijmegen, The Netherlands where she worked under the supervision of Prof. Dr. Bas Bloem (Radboudumc Center of Expertise for Parkinson & Movement Disorders) and Dr. Martijn de Groot (Radboudumc Health Innovation Labs). Sara's research, which is presented in this thesis, is focused on exploring methods for how individuals living with health challenges (also known as patients) can use their own observations to find answers to their personal questions and to improve their condition. She is working with Ass. Prof. Dr. Maria Hägglund at the Medtech Science & Innovation Centre, Uppsala University, Sweden.

Sara is married to Per, they live in Stockholm, Sweden, and are parents to Isaac (born 2003).