

# Digital technology-enabled home health care

Citation for published version (APA):

van de Weijer, S. C. F. (2021). Digital technology-enabled home health care: gamification in online cognitive therapies for Parkinson's disease. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20210901sw>

## Document status and date:

Published: 01/01/2021

## DOI:

[10.26481/dis.20210901sw](https://doi.org/10.26481/dis.20210901sw)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# SUMMARY

## SUMMARY IN ENGLISH

*The main aim of this thesis was to investigate the prerequisites for gamification in home-based cognitive training and analyze the adherence to such interventions in persons with Parkinson's disease (PD). These answers could help to establish new home-based cognitive treatment programs. This thesis has evolved around the Parkin'Play study, which aimed to test the adherence to and efficacy of a gamified and home-based cognitive training in a PD-MCI population.*

## COGNITIVE DECLINE AND ITS UNDERLYING PATHOPHYSIOLOGY

In **Chapter 2**, we outlined the problem of cognitive decline in PD and investigated the current knowledge of the biological basis for cognitive training in PD. Cognitive impairment is a common non-motor symptom in PD that results in impairments in attention, memory, processing speed, executive functioning, and visuospatial orientation skills. Up to 80% of the population develops dementia during the course of the disease. The underlying pathophysiology presently remains unclear. Identifying a valid biomarker for cognitive decline could provide new steppingstones for cognitive training. The clinical manifestations of PD are mainly related to reduced dopamine production in the substantia nigra, resulting in difficulties controlling movements. Importantly, dopamine does not solely play a role in motor functions. Even in early stages of PD, alterations can occur in executive functions and visuospatial abilities, including planning and working memory, suggesting a role for dopamine in controlling cognitive functions. This assumption is supported by the observation that levodopa treatment can improve cognitive functions that are controlled by dopamine-depleted brain regions but can decrease cognitive functions that depend on non-depleted regions (i.e. an inverted-U relation) [1]. Nonetheless, the pathophysiology underlying cognitive decline in PD remains largely unclear and no valid biomarkers for cognitive decline in PD have been identified. Further research in this field has focused on the formation of protein aggregates, on neurotransmitter system dysfunction other than dopamine and on genetic risk factors. More recently, the “dual syndrome hypothesis” has been introduced that suggests (1) a role for dopaminergic dysfunction in planning, working memory and executive functions, and (2) a role for cholinergic dysfunction in visuo-spatial function and semantic fluency. The latter syndrome may lead to a more rapid cognitive decline to dementia [2].

Several studies have used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to investigate brain connectivity changes in PD. A number of alterations in functional network connectivity have been described in PD patients with cognitive impairment which are probably the result of the heterogenous pathophysiology underlying this cognitive decline, including dopaminergic and cholinergic deficits. Accordingly, the reported resting-state connectivity patterns vary greatly among studies.

We aimed to evaluate the localization and magnitude of functional connectivity patterns in resting-state brain networks in PD patients with cognitive impairment by pooling data from available studies, in order to obtain a better understanding of the functional connectivity networks that play a role in PD with cognitive decline, and to investigate the usability of fMRI results as a biomarker for PD with cognitive decline. A literature search in PubMed, Medline, Embase, PsycINFO and the Cochrane Library was performed to identify functional MRI studies in PD patients with cognitive impairment. Next, the reference lists of the included articles were scanned for additional qualified manuscripts. We conducted the search on the 30th of April 2018, resulting in a total of 1,122 articles. Resting-state fMRI studies were included that compared a group of cognitively impaired PD patients with either PD patients without cognitive decline or healthy controls. Only studies were included that applied a whole-brain analysis, independent component analysis or seed-based analysis, with a correlation of the seeds to voxels encompassing the entire brain. After exclusion, screening, and reading of the manuscript, a total of seventeen studies were used in the analysis. Combined, these studies included 932 participants.

We derived our own criteria for assessing the quality of fMRI studies from the guidelines for reporting fMRI studies as described by Poldrack et al. [3] and assessed the quality of all papers. Using the anisotropic effect-size version of the signed differential mapping method, a voxel-based meta-analysis combined with quality statistics was performed, which SDM is specifically developed to combine neuroimaging studies with studies reporting solely peak coordinates in coordinate systems (e.g. Talairach, MNI).

In the default mode network, right fronto-parietal network and auditory network, we found reduced connectivity when comparing PD patients with cognitive impairment with healthy controls. Furthermore, when PD patients with cognitive impairment were compared with healthy controls, we also saw signs of spatial correlation with the sensorimotor network, potentially related to the motor symptoms of patients with PD. For the comparison of PD who are cognitively unimpaired with PD patients with cognitive impairment, we found reduced connectivity especially in the default mode network. These networks are thought to be relevant for cognition. Taken together, our pooled findings provide a distinct step in the differentiation of network disruptions associated with cognitive impairment in PD. Ultimately, functional connectivity alterations may contribute to cognitive decline in Parkinson patients and may be a promising future biomarker, although much more work remains needed to translate these accrued group data to something that is usable at the level of individual patients.

*Take-home message:*

1. A biomarker for cognitive decline could provide new targets for cognitive training.
2. In cognitively impaired PD patients, reduced connectivity was found in the default mode network.
3. Larger studies are needed to explore the potential role of fMRI as a biomarker for cognitive decline.

## CURRENT KNOWLEDGE ON COGNITIVE TRAINING

In **Chapter 3**, we elaborated on the current knowledge as well as future directions for cognitive training in PD. Increasingly valuable treatment options to overcome or reduce problems in patients with PD are non-pharmacological interventions. More and more supportive evidence is emerging for such interventions, among which are occupational therapy, physiotherapy, exercise, diet, non-invasive brain stimulation, etcetera [4]. PD patients are at risk of cognitive decline in both earlier and later stages of the disease. Common cognitive deficits in PD include impairment in cognitive flexibility, reasoning, attention, planning, and verbal processes [5]. A growing body of evidence is emerging for the positive effects of cognitive training on working memory, processing speed, and executive function in PD [6], and hence, cognitive training is increasingly being acknowledged as a treatment option for cognitive decline in patients with PD. With modest positive effects on working memory as well as executive functions, cognitive training appears to be safe and cost-effective in PD [7]. However, a drawback of these traditional cognitive training programs is the need for repetitive execution of cognitive tasks which may become monotonous over time, creating a risk of nonadherence. New technological innovations may further enhance traditional cognitive training in terms of attractiveness and adherence, thereby making patients more inclined to continue playing, to increase possible treatment effectiveness, and to maintain benefits over time. An example of a relatively new intervention is computer-based cognitive training is, which includes innovative elements such as adaptive and personalized training, with the added benefit of providing preventative care to the homes of those who need it. In **Chapter 7**, we presented the feasibility results of the interim analysis of the Parkin'Play study. The results additionally indicated that gamified home-based cognitive training might have beneficial effects on overall cognition in PD. In a recent review that included eight studies that used computer-based cognitive training in PD, positive effects were found in memory, processing speed, executive function and attention [5]. In addition to making cognitive training computer-based, artificial intelligence and virtual reality could boost the efficacy of such innovative therapies. These recent technological innovations make it possible to create flexible computer-based and home-based trainings, adding benefits over in-person cognitive training in terms of scalability, cost-effectiveness, flexibility, and continuous tailoring in training content.

This is not only relevant for early-stage PD, but also for patients with late-stage PD. By including more late-stage PD patients in future studies on non-pharmacological treatments in PD in general (and on computer-based cognitive training in particular), we could increase the treatment options for the total PD population. In **Chapter 3**, we presented several (non-comprehensive) recommendations for future gamified cognitive training design for late stage PD. For example, the user interface needs to be comprehensible and simple, and keyboard and mouse use needs to be tailored to the limitations in the musculoskeletal system control. Also, adaptation mechanism could be included and, in the future, further automated by Artificial Intelligence. A strong focus needs to be put on encouraging, positive feedback mechanisms that respond immediately to the player's inputs. Virtual reality could be used by creating realistic 3D environments within the intervention, which could possibly promote generalization

or transfer outside of the training situation [8]. Many advancements are expected soon in terms of technological developments in cognitive training. Improved scientific studies could result in an increased treatment repertoire for PD in both the early and late stages of the disease.

*Take-home message:*

1. Cognitive training seems to be effective in persons with PD, but also has some drawbacks, such as the requirement to complete repetitive and mundane tasks for longer periods of time.
2. Many technological advancements, such as personalization of training, artificial intelligence, and virtual reality, are expected to be implemented in computer-based cognitive training in the near future.
3. Our recommendations, which focus on optimizing computer-based cognitive training, could be used in future designs of gamified cognitive trainings for both early and late stage PD.

## GAUGING INTEREST IN GAMIFIED THERAPIES

**Chapter 4** reports on the attractiveness of and motivation for gamified cognitive training in the PD population. Most of the cognitive trainings are performed under supervision. Additionally, most are merely (traditional) paper-pencil cognitive training programs presented as a computerized version, lacking rewarding gamification stimulants that could help to boost adherence. In **Chapter 4**, we described three patients with PD with different ages, from various backgrounds, and in different disease stages. Using computer videogames, real-life routines, or card games, these patients were able to self-train their cognitive abilities. Hereby, we intended to raise awareness for the potential of gamified cognitive training in PD patients and the importance of both personalization and cocreation in the development of games for health. To indicate generalization into a larger PD population, the recruitment results from a recent cognitive game trial are added.

Many similarities are evident in these three cases. First, all three patients were aware of their decline in cognitive abilities and were experimenting with solutions to potentially counteract their looming cognitive decline. Second, in order to improve their cognitive deficits, all three patients included a form of play in their daily routines. Finally, our results indicated that all patients were able to continue their training for years. They were intrinsically motivated to continue, possibly because they felt that the therapy had a positive effect on their functional performance. We also reported the results of a recruitment procedure in a recent gamified cognitive training study: a larger PD population appears to be interested in home-based cognitive training. Gamification may improve traditional therapies in terms of personalization and adherence. Although no gamified cognitive training study results in PD have been published to date, our findings in **Chapter 4** advocate that PD is an attractive area to develop and test gamified cognitive trainings. This suggests an unmet need in this area and may justify the development of gamified cognitive training and its evaluation, for which our recommendations could be used.

*Take-home message:*

1. Some patients are creating cognitive trainings themselves, and a larger group shows interest in gamified cognitive training trials as well.
2. Personalization seems to be an important factor in ascertaining the success of home-based interventions.
3. We recommend cocreation by various stakeholders in the development of games for health.
4. There is a need for the development and evaluation of more structured and gamified ways of training cognition in PD.

## ASSESSMENT OF COGNITION

**Chapter 5** evaluated the validation of the MyCognition Quotient (MyCQ): a brief online cognitive assessment, which is used in the Parkin'Play study to tailor the training program to the individual cognitive performance levels of a subject. Of course, cognitive impairment is not only relevant for PD patients. Cognitive impairment should be a treatment focus for psychiatric patients as well, while it influences their daily functioning. Reliably assessing cognitive status is important in both clinical practice as well as in a research setting, since it can assist in the diagnosis of the disease, the development of interventions (adaptation mechanisms), and the evaluation of treatment programs. Although assessment of cognitive status is crucial in cognitive remediation studies, current test batteries have several limitations. For example, most instruments are labor-intensive, expensive, and confined to a clinical setting. A further problem is that researchers can use a heterogenous collection of cognitive tests. This hinders comparability between studies. Several standardized computerized cognitive assessments are available already, but they are still dependent on relatively expensive soft- and hardware configurations. In **Chapter 5**, we presented a new, online tool, the MyCognition Quotient (MyCQ), which was developed to assess cognition in a fast and efficient way (within 30 minutes). It consists of 10 sub-tests that aim to assess five primary cognitive domains: episodic memory, working memory, psychomotor speed, attention, and executive functioning. The MyCQ results can not only be used to track cognitive status, but also to frequently personalize a cognitive training based on cognitive performance levels. We present the psychometric properties and aim to determine the validity of the MyCQ by comparing it with the Cambridge Neuropsychological Automated Test Battery (CANTAB), which is a computerized test kit that has been widely used in clinical practice as well as in scientific studies in a wide range of disorders and healthy controls, but takes up to three hours to complete.

We included eighty-seven psychiatric patients with major depressive disorder, obsessive compulsive disorder, or schizophrenia/schizoaffective disorder. Patients completed selected CANTAB sub-tests followed by the MyCQ on a laptop in the hospital. During the full assessment, an educated psychology student was present to supervise tasks and to make sure instructions were understood. Principal component analysis confirmed the domains of episodic memory, working memory, psychomotor speed, attention, and executive functioning. A high correlation was found for the MyCQ total score correlated and the CANTAB total score. The MyCQ domains

of attention, psychomotor speed, and episodic memory showed moderate to high correlations with corresponding CANTAB domains. We found limited divergent validity for executive functioning and working memory.

Based on our study results, the MyCQ appears to be a valid, consistent and quick assessment of cognitive functioning within a mixed psychiatric population. Compared with traditional instruments, the MyCQ is able to measure overall cognition within a relatively short time and can be self-administered and accessed online. This creates possibilities for future home-based diagnostics and reduced costs. Similarities between psychiatric patients and PD patients exists in dopaminergic alterations, such as dopaminergic denervation (PD), reduced dopamine signaling (depression and obsessive-compulsive disorder), and dopamine dysregulation (schizophrenia). These conditions all show reduced dopamine levels as well as decreased reward anticipation and processing, which might mean that faster (more rewarding) assessments could result in more reliable outcomes. More studies with different populations, for example, persons with PD (see **Chapter 5**) and breast cancer patients with depression, and different neuropsychological assessment batteries are in progress to further validate the MyCQ and investigate its usability within other populations.

*Take-home message:*

1. A brief, web-based cognitive assessment can be performed by a heterogenous group of psychiatric patients.
2. MyCQ seems to be a valid instrument to assess cognitive status in a psychiatric population, but it should be further validated against a wide array of neurocognitive tests and in other patient groups.
3. MyCQ is a promising instrument for a cost-effective and consistent assessment of cognitive status.

## INVESTIGATING THE EFFECTIVENESS OF GAMIFIED HOME-BASED COGNITIVE TRAINING

In **Chapter 6**, we presented the design of the Parkin'Play study, which was designed to investigate the feasibility and the effects of a gamified home-based cognitive training intervention on cognition in PD.

The Parkin'Play Study aimed to recruit 222 PD patients with mild cognitive impairment in a multicentre, phase-II, open-randomized clinical trial. Eligible patients had PD, Hoehn & Yahr stages I–III, were aged between 40 and 75 years, and had cognitive impairment but no dementia. Eligibility criteria were strict, because we wanted to obtain a homogeneous group in order to increase the chances of finding a possible effect. It was designed to include a total of 222 patients. The intervention group (n = 111) was scheduled to be trained using a web-based gamified cognitive training targeting multiple cognitive domains. The control group (n = 111) was planned to be placed on a waiting list. In order to increase compliance, the health game adapted to the subjects' performance, was enjoyable, and home-based. From each group,

20 patients were scheduled to undergo fMRI to test for potential functional brain changes underlying treatment.

The primary endpoint was cognitive function after 12 weeks of training, as assessed by a standard neuropsychological assessment battery and an online cognitive assessment. The neuropsychological assessment battery assesses the domains of visual perception, visuoconstruction, executive function, memory, and language. We calculated a compound score for overall cognitive function as the mean score of all test Z-scores based on the distribution of scores for both groups taken together. Secondary endpoints were assessed at follow-up visits up to 24 weeks and included various motor and non-motor symptoms, biological endpoints (fMRI), and adherence.

### **ADHERENCE TO GAMIFIED COGNITIVE TRAINING IN PD**

Gamification could potentially enhance traditional cognitive training with regard to attractiveness and adherence [9]. This may result in more patients who are willing to continue playing, increase possible treatment effectiveness, and maintain benefits over time. So far, the merits of gamified cognitive training have never been investigated in PD patients. We interim analyzed the feasibility of a gamified cognitive training in PD, of which the results are presented in **Chapter 7**.

We performed a randomized controlled trial in which PD patients with mild cognitive impairment were randomly allocated to a home-based gamified cognitive training intervention with a duration of 12 weeks. Patients were asked to exercise the gamified cognitive training at home for 3 weekly sessions of 30 mins per session, while others were assigned to the waitlist-control group. Cognitive assessments were performed in the hospital at baseline, and at weeks 12 and 24. Both groups could voluntarily play the gamified cognitive training from weeks 12 to 24.

Forty-one patients were included in the interim analysis (21 intervention; 20 controls). Baseline characteristics were comparable between both groups, including cognitive status. In the intervention group, 69% trained more than 50% of the recommended training minutes, while 81% voluntarily continued training after 12 weeks. After 24 weeks, 87.5% graded the game to be satisfactory.

The results show that gamified cognitive training appears feasible in PD patients with MCI, with an acceptable adherence: PD patients can perform the prescribed number of weekly sessions and continue training for many weeks. The relatively high percentage of patients in the intervention group (81%) who voluntarily continued training in the secondary phase indicates that the current intervention is sufficiently attractive, although drop-out and adherence rates could still be improved further. Reporting of adherence rates in computerized cognitive training is essential but remains rare. In previous home-based cognitive interventions in multiple sclerosis [10] we found comparable results to our interim analysis results.



Encouragingly, we found preliminary indications for improved global cognitive function for the intervention group after 24 weeks of training. Nevertheless, larger trials are needed to establish efficacy of gamified cognitive training.

*Take-home message:*

1. It is feasible for PD patients to perform a gamified cognitive training for many weeks in the home situation.
2. Improvements may need to be made in future platforms to improve adherence rates, such as adding remote support / coach guidance and accountability elements.
3. It is too early to establish the efficacy of gamified cognitive training in PD.

## WHAT WE LEARNED

In this thesis, we aimed to address the feasibility and efficacy of gamified home-based cognitive training in PD. This study consisted of three phases:

**Phase A** The development of a gamified and home-based cognitive training in collaboration with patients and MyCognition Ltd., aimed at creating a science-based and attractive training program that is both attractive to play and effective.

**We learned** We collaborated with MyCognition Ltd. and a game developer to develop the gamified cognitive training Aquasnap. The concept version was tested by PD patients in Maastricht and went through a couple of iterations. We additionally found it important to investigate the theoretical background of cognitive decline in PD and to research the interest of a PD population in such interventions. We found reduced connectivity in the default mode network in cognitively impaired PD patients. Furthermore, some PD patients are creating cognitive trainings themselves, and a larger group shows interest in gamified cognitive training trials.

**Phase B-1** The conduction of a pilot study on the feasibility of such a gamified cognitive training in PD-MCI, in which the adherence to a 24-week long training program was evaluated.

**We learned** In our trial, PD patients were able to exercise a gamified training for many weeks in the home situation. We conclude that gamified cognitive training holds promise as a feasible approach in persons with PD. There were some factors that possibly negatively influenced our adherence numbers. Hence, future gamified interventions should consider adding more training programs, remote support / coach guidance and accountability elements.

**Phase B-2** The conduction of a pilot study on the preliminary effects of such a gamified cognitive training. An active intervention group was to be compared to a waiting list control group after 12 weeks of home-based gamified cognitive training (aimed at exercising the cognitive domains of working memory, episodic memory, attention, psychomotor speed and executive function).

**We learned** We carefully note that our gamified cognitive training has a small positive effect on global cognition, because the effect is only slightly significant for this sample size ( $p = .49$ ). This encourages us to strive for a larger trial, in which efficacy may be established.

**Phase C** The conduction of a larger study on the efficacy of an improved gamified home-based cognitive training in PD-MCI, in which all lessons learned from the previous phases were incorporated into an improved training program and study design.

**We learned** Because we did not reach this phase yet, we cannot establish the efficacy of gamified cognitive training in PD yet. In a future trial, we advise researchers to incorporate, among others, training programs with more variation in gameplay, a blinded assessor, remote support, and an active control group.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

*Het voornaamste doel van dit proefschrift was het verkennen van de voorwaarden voor gamificatie in cognitieve training vanuit thuis, en om de therapietrouw te analyseren voor zulke interventies in een doelgroep van mensen met de ziekte van Parkinson. De antwoorden kunnen bijdragen in de ontwikkeling van nieuwe cognitieve behandelprogramma's die in de thuisituatie toegepast kunnen worden. Aan de basis van dit proefschrift ligt de Parkin'Play studie, dat deze doelen najoeg.*

### DE ONDERLIGGENDE PATHOFYSIOLOGIE VAN COGNITIEVE ACHTERUITGANG

In **Hoofdstuk 2** lichtten we het probleem van cognitieve achteruitgang bij Parkinson toe en onderzochten we de biologische basis van cognitieve training bij mensen met Parkinson. Cognitieve beperking is een veelvoorkomend niet-motorisch symptoom bij Parkinson dat resulteert in beperkingen in aandacht, geheugen, verwerkingssnelheid, executieve functies, en visuspatiële vaardigheden. Naarmate de ziekte vordert, ontwikkelt tot wel 80% van de Parkinson populatie dementie. Tot dusver is de onderliggende pathofysiologie nog deels onbekend. De identificatie van een betrouwbare biomarker voor cognitieve achteruitgang kan nieuwe kansen bieden voor cognitieve trainingen. De klinische manifestaties van de ziekte van Parkinson zijn voornamelijk gerelateerd aan een gereduceerde dopamine productie in de substantia nigra, wat leidt tot moeilijkheden in bewegen. Dopamine speelt echter ook een rol in cognitieve achteruitgang; zelfs in de vroege stadia van Parkinson kan men al problemen ervaren in verschillende cognitieve domeinen, terwijl in de latere stadia andere cognitieve domeinen volgen. De onderliggende pathofysiologie van cognitieve achteruitgang bij Parkinson is nog onduidelijk en er is nog geen betrouwbare biomarker geïdentificeerd. Verder onderzoek heeft zich gefocust op de formatie van eiwit-ophopingen, op (anders dan dopamine) neurotransmitter dysfuncties en op genetische risicofactoren. Recent is de 'dual syndroom hypothese' geïntroduceerd die enerzijds suggereert dat dopamine dysfunctie een rol speelt in planning, werkgeheugen en executieve functies en anderzijds cholinergische dysfunctie een rol speelt in visuospatiële functies en semantische vloeiendheid. Het laatstgenoemde syndroom leidt mogelijk tot een versnelde cognitieve achteruitgang en dementie [2].

Verschillende functionele MRI studies bij Parkinson beschreven dat veranderingen in functionele netwerken veroorzaakt worden door een heterogene pathofysiologie, waaronder de dopamine en cholinergische dysfuncties. Mede daardoor zijn er tussen studies grote verschillen in rusttoestand connectiviteits patronen gevonden.

Het was ons doel om, in een groep Parkinson patiënten, de locatie en de sterkte van de connectiviteits patronen in hersennetwerken in rusttoestand te evalueren door data uit verschillende beschikbare studies samen te voegen. Hiermee wilden we verkennen welke functionele connectiviteits netwerken een rol spelen in Parkinson en cognitieve achteruitgang. Ook hoopten we te verkennen wat de inzetbaarheid is van fMRI als een biomarker voor cognitieve achteruitgang bij Parkinson. Middels een literatuur zoektocht verzamelden we 1.122

fMRI studies met Parkinson patiënten met cognitieve achteruitgang. Daaruit selecteerden we rusttoestand fMRI studies waarin Parkinson patiënten met cognitieve achteruitgang werden vergeleken met Parkinson patiënten zonder achteruitgang of gezonde proefpersonen. Na het filteren op specifieke analyse technieken hielden we zeventien studies over, met een gecombineerd totaal van 932 patiënten.

Om de kwaliteit van deze fMRI studies te beoordelen, ontwikkelden we criteria op basis van de voorzet van Poldrack et al. [3]. Een voxel-gebaseerde meta-analyse gecombineerd met kwalitatieve statistiek werd ingezet om neuro-beeldvormende studies te combineren met studies die enkel piek-coördinaten in een coördinaten-systeem rapporteerden (zoals Talairach of MNI).

We vonden verminderde connectiviteit bij mensen met Parkinson en cognitieve achteruitgang in onder andere het ‘default mode netwerk’: dit is vermoedelijk een relevant netwerk voor cognitie. Dit geeft inzicht in de verstoringen in de hersenen binnen deze doelgroep. Uiteindelijk kunnen veranderingen in functionele connectiviteit leiden tot cognitieve beperkingen bij Parkinson patiënten en derhalve een kansrijke biomarker hiervoor zijn. Desalniettemin is er nog veel onderzoekswerk nodig om deze groepsdata te vertalen naar individuele fMRI metingen.

*Hoofdgedachte:*

1. Een biomarker voor cognitieve achteruitgang kan leiden tot nieuwe doelwitten voor cognitieve training.
2. In mensen met Parkinson en cognitieve achteruitgang vonden we een verminderde connectiviteit in het ‘default mode netwerk’.
3. Grotere studies zijn nodig om de potentiële rol van fMRI als een biomarker voor cognitieve beperkingen te verkennen.

## HUIDIGE KENNIS OVER COGNITIEVE TRAINING

In **Hoofdstuk 3** gingen we in op de huidige kennis en de toekomstige ontwikkelingen van cognitieve training bij Parkinson. Er is steeds meer aandacht voor niet-farmacologische behandelopties om symptomen te verlichten bij mensen met Parkinson, waaronder ergo- en fysiotherapie, beweging, dieet, niet-invasieve hersenstimulatie, etc. [4]. Parkinson patiënten hebben een vergroot risico voor een verslechterde cognitie, zowel vroeg als laat in de ziekte. Veel voorkomende cognitieve problemen zijn: cognitieve flexibiliteit, redeneren, aandacht, plannen en verbale processen [5]. De wetenschappelijke basis voor de effectiviteit van cognitieve training wordt ook steeds groter [6], waardoor dit steeds vaker als een gedegen behandeloptie wordt gezien die veilig en kosteneffectief is [7]. Een nadeel van traditionele cognitieve trainingsprogramma’s is echter de eis om eenzijdige en herhalende taken uit te voeren, waardoor het programma op termijn monotoon kan worden. Dit heeft een negatieve impact op therapietrouw. Nieuwe technologische ontwikkelingen stellen ons in staat om traditionele cognitieve training te verbeteren, door aantrekkelijke elementen toe te voegen

die ervoor kunnen zorgen dat patiënten langer blijven trainen. Zo kan de impact van de cognitieve training vergroot worden. Een voorbeeld van een technologische ontwikkeling is computer-gebaseerd cognitieve training, waar innovatieve elementen aan toegevoegd worden als een adaptieve en gepersonaliseerde trainingsinhoud. Een computer-gebaseerde training kan in de thuissituatie uitgevoerd worden en zo mogelijk preventief werken. In **Hoofdstuk 7** presenteren we de haalbaarheidsresultaten van de interim analyse van de Parkin'Play studie. Ook presenteren we in dat hoofdstuk effectiviteitsresultaten die impliceren dat een gegamificeerde digitale cognitieve training een positief effect heeft op cognitie bij Parkinson. In een recent review-artikel, waarin acht studies werden geanalyseerd, concludeerden de auteurs dat computer-gebaseerde cognitieve training een positief effect heeft op geheugen, verwerkingssnelheid, executieve functies en aandacht [5]. Tevens zou de toevoeging van virtual reality of kunstmatige intelligentie de effectiviteit van zulke interventies kunnen vergroten. Deze recente technologische innovaties maken het namelijk mogelijk om een flexibele digitale training vorm te geven, die schaalbaar, kosten-effectief en flexibel is, terwijl de trainingsinhoud continu aangepast wordt op de patiënt.

Dit is niet alleen relevant voor de vroege stadia van Parkinson, maar ook voor patiënten die verder in de ziekte zitten. Er is in het onderzoek naar computer-gebaseerde cognitieve trainingen echter meer aandacht nodig voor deze laatste doelgroep, zodat ook voor hen meer behandelopties beschikbaar worden. In **Hoofdstuk 3** presenteren we verschillende adviezen voor toekomstige gegamificeerde cognitieve trainingen voor deze doelgroep. Zo dient de gebruikersinterface overzichtelijk en eenvoudig te zijn en er dient rekening gehouden te worden met de mogelijk beperkte bewegingsmogelijkheden in de latere stadia van Parkinson. Verder dient een mechanisme toegevoegd te worden dat de trainingsinhoud automatisch aanpast op de gebruiker, eventueel ondersteund middels kunstmatige intelligentie. Een belangrijk element is het toevoegen van positieve aanmoedigingsmechanismen die direct reageren op de acties van de gebruiker. Virtual reality kan aanvullend realistische 3D omgevingen creëren, waardoor generalisatie van het trainingseffect naar het normale leven mogelijk versterkt wordt [8]. Betere en grotere studies kunnen met behulp van deze technologische ontwikkelingen ervoor zorgen dat het behandelrepertoire voor mensen met Parkinson vergroot wordt, zowel in de vroege als in de late stadia van de ziekte.

*Hoofdgedachte:*

1. Cognitieve training lijkt effectief te zijn bij mensen met Parkinson, maar kent ook enkele nadelen, zoals de eis om herhalende taken uit te voeren.
2. Verschillende technologische ontwikkelingen zullen in de nabije toekomst een bijdragen kunnen leveren aan computer-gebaseerde cognitieve trainingen, waaronder personalisatie, kunstmatige intelligentie en virtual reality.
3. Onze adviezen kunnen gebruikt worden om toekomstige gegamificeerde cognitieve trainingen te ontwikkelen die zowel geschikt in de vroege als de late stadia van de ziekte van Parkinson.

## HET PEILEN VAN INTERESSE IN GEGAMIFICEERDE THERAPIEËN

In **Hoofdstuk 4** peilden we de interesse in gegamificeerde cognitieve trainingen bij mensen met Parkinson. Normaliter worden cognitieve trainingen uitgevoerd onder begeleiding van een professional. Daarnaast zijn de meeste computer-gebaseerde cognitieve trainingen louter kopieën van traditionele pen en papier trainingen, waardoor videogame elementen ontbreken die juist een positieve impact op therapietrouw kunnen hebben. In **Hoofdstuk 4** beschreven we drie patiënten met Parkinson met verschillende leeftijden en van verschillende achtergronden. Deze patiënten gebruikten videogames, kaartspellen of daagden zichzelf in het echte leven uit om zo hun eigen cognitieve functies te trainen. Zo probeerden we aandacht te vragen voor de potentie van gegamificeerde cognitieve trainingen bij deze doelgroep. Door de wervingsresultaten van een recente cognitieve videogame training toe te voegen, concludeerden we dat ook een grotere doelgroep van Parkinson patiënten interesse heeft in zulke interventies.

De drie voorbeelden in **Hoofdstuk 4** leken op vele gebieden op elkaar. Op de eerste plaats waren alle patiënten zich bewust van de achteruitgang van hun cognitieve mogelijkheden en zochten ze naar manieren om dit tegen te gaan. Op de tweede plaats voegden alle drie de patiënten een spelelement toe aan hun dagelijkse bezigheden. Op de derde plaats lieten deze patiënten zien dat ze in staat zijn om hun eigen bedachte trainingen meerdere jaren uit te voeren. Ze waren intrinsiek gemotiveerd om door te gaan met trainen doordat zij positieve effecten ervaarden van hun trainingen. De toevoeging van wervingsresultaten van de Parkin'Play studie laten verder zien dat een grote groep patiënten geïnteresseerd is in gegamificeerde training in de thuissituatie. Onze bevindingen in **Hoofdstuk 4** laten zien dat de ziekte van Parkinson een aantrekkelijke doelgroep kan zijn om zulke trainingen voor te ontwikkelen.

### *Hoofdgedachte:*

1. Sommige patiënten bedenken zelf trainingen en een grotere groep patiënten toont interesse in gegamificeerde cognitieve trainingen.
2. Personalisatie van training is ogenschijnlijk een belangrijke factor in het succes van een thuisinterventie.
3. We adviseren dat verschillende stakeholders samenwerken in de ontwikkeling van gezondheidsgames.
4. Er is behoefte aan een gestructureerde ontwikkeling en evaluatie van gegamificeerde cognitieve trainingen bij Parkinson.

## COGNITIEVE MOGELIJKHEDEN METEN

In **Hoofdstuk 5** werd de validatie van de MyCognition Quotient (MyCQ™) onderzocht: een beknopte online cognitieve test, welke in de Parkin'Play studie gebruikt werd om de training aan te passen op de cognitieve mogelijkheden van een deelnemer. Cognitieve achteruitgang komt niet enkel voor binnen een Parkinson populatie en kan derhalve ook toegepast worden binnen andere doelgroepen, waaronder psychiatrische patiënten. Het betrouwbaar meten van de cognitieve mogelijkheden is van belang in zowel klinische als onderzoeksomgevingen, aangezien het kan bijdragen aan een (vroeg) diagnose, het ontwikkelen van personalisatie-

mechanismen in interventies en kan bijdragen aan de evaluatie van behandelprogramma's. Toch zijn er enkele beperkingen aan veelgebruikte traditionele cognitieve testen: ze nemen veel tijd in beslag en behoeven aanwezigheid en begeleiding van professionals. Verder hebben onderzoekers de beschikking over een nogal ruim arsenaal aan verschillende testen en kiezen ze niet altijd dezelfde testen, wat de vergelijkbaarheid tussen studies beperkt. Er zijn al enkele gestandaardiseerde en computer-gebaseerde cognitieve testen verkrijgbaar, maar deze zijn vaak afhankelijk van relatief dure software en hardware. In **Hoofdstuk 5** presenteerden we een nieuwe online cognitieve test, genaamd MyCQ™, die speciaal ontwikkeld is om op een snelle en efficiënte manier cognitie te beoordelen (binnen 30 minuten). De test bestaat uit 10 sub-testen waarmee vijf belangrijke cognitieve domeinen beoordeeld worden: episodisch geheugen, werkgeheugen, psychomotorische snelheid, aandacht en executieve functies. De resultaten van MyCQ™ kunnen zo gebruikt worden om het verloop in cognitie te monitoren. Tevens kunnen de resultaten gebruikt worden om een cognitieve training te personaliseren. We stelden ons als doel om de validiteit van MyCQ™ te bepalen door de resultaten te vergelijken met de Cambridge Neuropsychological Automated Test Battery (CANTAB), dat ook een computer-gebaseerde cognitieve test is die vaak ingezet wordt in onderzoeken. De CANTAB neemt drie uur in beslag om te voltooien.

We includeerden 87 psychiatrische patiënten met een depressieve stoornis, een obsessieve compulsieve stoornis of schizofrenie. Alle deelnemers voltooiden de CANTAB en de MyCQ™ op een laptop in het ziekenhuis, terwijl een studente Psychologie aanwezig was om de metingen te begeleiden. We vonden een hoge correlatie tussen de MyCQ™ en de CANTAB totale score en vonden hoge correlaties voor de domeinen aandacht, psychomotorische snelheid, en episodisch geheugen. We vonden verder een beperkte divergente validiteit voor de domeinen executieve functies en werkgeheugen.

De MyCQ™ online cognitieve lijkt een valide en consistente methode om snel de cognitieve mogelijkheden binnen een gemengde psychiatrische doelgroep te beoordelen. Dit biedt perspectief op laagdrempelige en relatief goedkope diagnostiek in de thuissituatie. Zowel bij Parkinson als bij psychiatrische patiënten spelen dopaminerge veranderingen in de hersenen een rol in de ziekte, waarbij de dopamine waardes lager zijn en patiënten minder gevoelig worden voor beloning. Door (cognitieve) testen korter van duur te maken, en daardoor mogelijk meer belonend, kan dit wellicht bijdragen aan de betrouwbaarheid van zulke testen. Toch zijn er meer studies binnen verschillende populaties nodig om de MyCQ™ verder te valideren.

*Hoofdgedachte:*

1. Een psychiatrische groep patiënten is in staat om een snelle online cognitieve test uit te voeren.
2. De MyCQ™ lijkt een valide manier om cognitie te beoordelen in een psychiatrische doelgroep, maar aanvullende vergelijkingen met andere neurocognitieve testen zijn nodig in andere patiëntengroepen.
3. De MyCQ™ is een veelbelovend instrument om op een consistente manier cognitie te beoordelen, tegen relatief lage kosten.

## DE EFFECTIVITEIT VAN EEN GEGAMIFICEERDE ONLINE COGNITIEVE TRAINING ONDERZOEKEN

In **Hoofdstuk 6** presenteerden we het design van de Parkin'Play studie. Het doel van deze studie is het onderzoeken van de haalbaarheid en de effectiviteit van een gegamificeerde online cognitieve training bij Parkinson.

De Parkin'Play Study richtte zich op het werven van 222 Parkinsonpatiënten met een milde cognitieve stoornis voor deelname aan deze multicenter, fase-2 en open-gerandomiseerde klinische studie. Geschikte patiënten hadden Parkinson, Hoehn & Yahr stadium I-III, waren tussen de 40 en 75 jaar oud en hadden cognitieve problemen, maar geen dementie. Deze toelatingseisen waren bewust streng, omdat we zo een homogene groep hoopten te includeren, waardoor we de kans op het vinden van een effect vergrootten. Deelnemers uit de interventiegroep (n = 111) konden verschillende cognitieve domeinen trainen via een speciaal web portaal, waarin zij een cognitieve videogame training konden volgen (AquaSnap™). De controlegroep (n = 111) werd op een wachtlijst geplaatst en mocht later starten met trainen, in de open-label fase. Om de therapietrouw te verhogen poogden we de training te personaliseren en kon deze in de thuissituatie uitgevoerd worden. Van elke groep vroegen we 20 patiënten om ook fMRI scans te ondergaan, waardoor we mogelijk ook functionele veranderingen in de hersenen als gevolg van de training konden detecteren.

De primaire uitkomstmaat was cognitie na 12 weken training, beoordeeld door een standaard neuropsychologische testbatterij en een online cognitieve test (MyCQ™). We berekenden een totaalscore voor cognitie samengesteld uit alle sub-test Z-scores. Secundaire uitkomstmaten, waaronder therapietrouw, biologische maten en verschillende motorische en niet-motorische testen, werden afgenomen tot 24 weken na de start van de training.

## THERAPIETROUW BIJ EEN GEGAMIFICEERDE COGNITIEVE TRAINING

Gamificatie en spelelementen kunnen mogelijk voordelen bieden ten opzichte van traditionele cognitieve training, onder andere op het gebied van aantrekkelijkheid en therapietrouw [9]. Zo zullen mogelijk meer patiënten langer doortraineren, waardoor het trainingseffect sterker kan zijn en langer aan kan houden. Tot dusver is er echter nog geen onderzoek gedaan naar gegamificeerde cognitieve training bij mensen met Parkinsonpatiënten. In **Hoofdstuk 7** presenteerden we de resultaten van een interim analyse naar de haalbaarheid van zo'n training.

We voerden een gerandomiseerd onderzoek uit waarbij Parkinsonpatiënten met een milde cognitieve stoornis willekeurig werden toegewezen aan een gegamificeerde online cognitieve training die zij 12 weken volgden. Deelnemers werd gevraagd om thuis, driemaal per week gedurende 30 minuten per sessie te trainen, terwijl de anderen aan de wachtlijst controlegroep werden toegewezen. Vóór deelname, en in week 12 en 14 werd een neuropsychologische cognitieve testbatterij afgenomen in het ziekenhuis. Na week 12 mochten deelnemers uit beide groepen de training vrijwillig volgen.



We includeerden 41 vergelijkbare patiënten in deze interim analyse (21 interventiegroep; 20 controlegroep). In de interventiegroep trainde 69% van de deelnemers meer dan 50% van de gevraagde trainingsminuten en 81% van de deelnemers ging vrijwillig door met trainen na 12 weken. Na 24 weken beoordeelde 87,5% van de deelnemers het spel positief.

De resultaten van de interim analyse laten zien dat het haalbaar is voor Parkinsonpatiënten met een milde cognitieve stoornis om een gegamificeerde cognitieve training te volgen. Ook lieten ze een acceptabele therapietrouw zien; vele trainingssessies werden uitgevoerd, zelfs na vele weken. Het relatief hoge aandeel patiënten in de interventiegroep dat er vrijwillig voor koos om door te trainen na 12 weken geeft aan dat de aangeboden interventie voldoende aantrekkelijk was. Desondanks kan de therapietrouw nog verbeterd worden, en actieve coaching op afstand kan hier een rol in spelen. Het rapporteren van therapietrouw gebeurt niet vaak in studies met computer-gebaseerde cognitieve training, ondanks dat wij dat belangrijk achten. In een andere studie onder patiënten met multiple sclerose (MS) vonden we echter toch vergelijkbare resultaten met betrekking tot therapietrouw [10].

De effectiviteitsmaat toonde een interessante trend: de totale cognitiescore verbeterde na 24 weken trainen. Deze studie bevatte echter een te kleine groep patiënten om effectiviteit aan te kunnen tonen.

*Hoofdgedachte:*

1. Het is haalbaar voor Parkinsonpatiënten om een gegamificeerde online cognitieve training gedurende vele weken thuis te volgen.
2. In toekomstige trainingen moeten verschillende verbeteringen aangebracht worden om therapietrouw te verbeteren, zoals het toevoegen van ondersteuning en coaching op afstand.
3. Het is te vroeg om vast te stellen dat deze gegamificeerde training een positief effect heeft op cognitie.

## WAT WE GELEERD HEBBEN

In dit proefschrift probeerden we de haalbaarheid en effectiviteit te evalueren van een gegamificeerde online cognitieve training bij mensen met Parkinson. Het project bestond uit drie fases:

**Fase A** De ontwikkeling van een gegamificeerde cognitieve training die in de thuissituatie uitgevoerd kon worden, in samenwerking met patiënten en MyCognition Ltd. Het doel was om een wetenschappelijk onderbouwd trainingsprogramma te maken dat zowel aantrekkelijk als effectief was.

**We leerden** In samenwerking met MyCognition Ltd. (Londen, VK) en een gameontwikkelaar maakten we de gegamificeerde cognitieve training AquaSnap. De conceptversie werd gepresenteerd aan Parkinsonpatiënten in Maastricht en hun feedback werd ingezet om het product te verbeteren. Aanvullend vonden we het belangrijk om onderzoek te doen naar de biologische basis van cognitieve achteruitgang en ontdekten verminderde connectiviteit in hersendelen die onder andere een rol spelen in cognitie (default mode netwerk). Ook deden we onderzoek naar de interesse vanuit de doelgroep in zulke gegamificeerde cognitieve trainingen en vonden verschillende patiënten die in hun eigen leven al zelf trainingen in spelvorm hadden ontwikkeld. Bovendien concludeerden we uit de wervingscijfers van de Parkin'Play studie dat veel Parkinsonpatiënten interesse hebben in dit soort trainingen.

**Fase B-1** Het uitvoeren van een pilotstudie naar de haalbaarheid van een gegamificeerde cognitieve training bij mensen met Parkinson en cognitieve beperkingen, waarbij deelnemers tot 24 weken een thuis training konden volgen.

**We leerden** In onze studie mochten de deelnemers de videogame training thuis volgen. We concludeerden dat het uitvoeren van dit soort trainingen haalbaar is voor mensen met Parkinson. Sommige factoren hebben de therapietrouw mogelijk verlaagd, waaronder de geringe variatie in trainingsinhoud en het ontbreken van coaching op afstand.

**Fase B-2** Het uitvoeren van een pilotstudie naar (voorlopige) effecten van een gegamificeerde cognitieve training. Een actieve interventiegroep werd vergeleken met een wachtlijst controlegroep na 12 weken training (gericht op de cognitieve domeinen: werkgeheugen, episodisch geheugen, aandacht, psychomotorische snelheid en executieve functies).

**We leerden** We stellen voorzichtig dat onze training een bescheiden positief effect had op de totale cognitie, maar dit effect is slechts net significant bij deze groeps grootte ( $p = 0.49$ ). Dit is echter bemoedigend voor een toekomstige grotere studie, welke nodig zijn om een definitief effect aan te tonen.

**Fase C** Het uitvoeren van een grotere studie naar de effectiviteit van een (verbeterde versie van een) gegamificeerd cognitief trainingsprogramma bij mensen met Parkinson, waarin alle lessen uit de vorige fases worden opgenomen in een verbeterd trainingsprogramma en een sterker studie design.

**We leerden** Deze fase hebben we (nog) niet bereikt. Daardoor kunnen we niet definitief concluderen dat gegamificeerde cognitieve training een positief effect heeft op cognitie bij mensen met Parkinson. We adviseren onderzoekers om verschillende elementen toe te voegen aan toekomstige gegamificeerde interventie studies, waaronder: meer variatie in spelinhoud, coaching op afstand, een “blinde” beoordelaar tijdens de metingen en een actieve controlegroep.

## REFERENCES

1. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(1):1-23. PMID: 15935475
2. Painous C, Marti MJ. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: What We Know so Far. *JPRLS Dove Press*; 2020;Volume 10:7-17.
3. Poldrack RA, Fletcher PC, Henson RN, Worsley KJ, Brett M, Nichols TE. Guidelines for reporting an fMRI study. *NeuroImage* 2008 Apr 1;40(2):409-414. PMID: 18191585
4. de Vries NM, Nonnekes J, Bloem BR. Toward affordable falls prevention in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* John Wiley & Sons, Ltd; 2016 Jan;31(1):3-6. PMID: 26660664
5. Nousia A, Martzoukou M, Tsouris Z, Siokas V, Aloizou A-M, Liampas I, et al. The Beneficial Effects of Computer-Based Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Arch Clin Neuropsychol* 2020 Jan 14;13(4):217. PMID: 31942917
6. Alzahrani H, Venneri A. Cognitive Rehabilitation in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Parkinson's disease* IOS Press; 2018;8(2):233-245. PMID: 29614698
7. Leung IHK, Walton CC, Hallock H, Lewis SJG, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015 Oct 30;85(21):1843-1851. PMID: 26519540
8. Larson EB, Feigon M, Gagliardo P, Dvorkin AY. Virtual reality and cognitive rehabilitation: A review of current outcome research. *NeuroRehabilitation* IOS Press; 2014 Jan 1;34(4):759-772.
9. van de Weijer SC, Kuijff ML, de Vries NM, Bloem BR, Duits AA. Do-It-Yourself Gamified Cognitive Training: Viewpoint. *JMIR Serious Games* 2019 May 7;7(2):e12130. PMID: 31066713
10. Shatil E, Metzger A, Horvitz O, Miller A. Home-based personalized cognitive training in MS patients: a study of adherence and cognitive performance. *NeuroRehabilitation* 2010;26(2):143-153. PMID: 20203380