



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

**Right on track: Towards improving DBS patient selection and care**  
Geraedts V.J.

**Citation**

*Right on track: Towards improving DBS patient selection and care.* (2020, October 27). *Right on track: Towards improving DBS patient selection and care.* Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137982>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/137982>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137982> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Geraedts, V.J.

**Title:** Right on track: Towards improving DBS patient selection and care

**Issue Date:** 2020-10-27

## Nederlandse samenvatting

Diepe Hersen Stimulatie (*Deep Brain Stimulation* – DBS) is een effectieve behandeling om motorcomplicaties te verlichten in patiënten met de Ziekte van Parkinson (ZvP) en hun kwaliteit van leven te verbeteren. Een nauwkeurige screening ten aanzien van DBS-geschiktheid is cruciaal om optimale kandidaten voor DBS te selecteren. Echter, dit screeningsproces kan verder worden geoptimaliseerd door enkele openstaande vragen te beantwoorden. Allereerst is er behoefte aan informatie betreffende het beleid rondom afwijzing voor de operatie na verwijzing voor de DBS screening. Ten tweede is er behoefte aan informatie over factoren die invloed uitoefenen op postoperatieve tevredenheid en kwaliteit van leven. Tot slot is er behoefte aan nieuwe biomarkers om de DBS screening in het kader van ZvP aan te vullen. Dit proefschrift adresseert deze aspecten en biedt aanknopingspunten voor vervolgonderzoek.

In **hoofdstuk 2** worden de redenen voor afwijzing na een poliklinische pre-screening voor DBS beschreven, gebaseerd op een statusonderzoek van 289 Parkinsonpatiënten verwezen naar het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) of het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC). De meest frequent gerapporteerde reden voor afwijzing was suboptimale behandeling met orale medicatie of voldoende symptomatische controle met de huidige behandeling (50% van alle afwijzingen). Tevens hadden 23% van de verwezen patiënten onrealistische verwachtingen ten aanzien van DBS, d.w.z. een behoefte om een symptoom te verhelpen dat doorgaans niet reageert op DBS. Uit het statusonderzoek bleek verder dat deze onrealistische verwachtingen in 38% van de afwijzingen bijdroegen aan de beslissing om de patiënt af te wijzen voor DBS (2<sup>e</sup> meest gerapporteerde reden voor afwijzing), hoewel deze reden in slechts 4% van alle afwijzingen de enige reden was. Balansstoornissen of medicatiegerelateerde *freezing* droeg in 36% van alle afwijzingen bij aan de beslissing tot afwijzing, terwijl cognitieve achteruitgang in 30% van alle afwijzingen hieraan bijdroeg. Deze resultaten lijken er op te wijzen dat de verwijzingen voor DBS tot meer geschikte kandidaten zou leiden door nascholing van verwijzende neurologen op het gebied van de contra-indicaties voor DBS. Verder kunnen mogelijk onnodige verwijzingen worden voorkomen door voorafgaande aan de verwijzing te achterhalen of patiënten persisterende onrealistische verwachtingen hebben van DBS. In **hoofdstuk 3** werden wetenschappelijke studies besproken over preoperatieve factoren die invloed hebben op postoperatieve kwaliteit van leven, d.m.v. een systematische review. Uit de 18 geïncludeerde studies kon worden opgemaakt dat alleen hoge levodopa-responsiviteit van motore symptomen, voorafgaande aan de operatie, bijdroeg aan postoperatieve kwaliteit van leven (hoewel niet bevestigd door alle studies). De meerderheid van de bestudeerde factoren leken geen effect te hebben op kwaliteit van leven op groepsniveau. Opvallend genoeg hadden diverse factoren die gelden als (relatieve) contra-

indicaties voor DBS geen effect op postoperatieve kwaliteit van leven, zoals verminderd cognitief functioneren of psychiatrische klachten. Hierbij moet wel de kanttekening worden geplaatst dat deze factoren slechts in geringe mate aanwezig waren (d.w.z. geen ernstige cognitieve of psychiatrische klachten gerapporteerd in de bestuurd patiëntengroepen); de resultaten kunnen daarom ook niet eenvoudig worden geëxtrapoleerd naar patiënten met ernstiger klachten. Onze resultaten wijzen er op dat kwaliteit van leven sterk individueel bepaald is en dat de resultaten erg afhankelijk zijn van studie-opzet, gebruikte schaal om kwaliteit van leven te bepalen en culturele achtergrond. In **hoofdstuk 4** werd een vergelijking getrokken tussen intra-operatieve test-stimulatie en postoperatieve stimulatie-instellingen bij 199 patiënten met ZvP na DBS van de Nucleus Subthalamicus (STN). In de meerderheid van de patiënten kwam het postoperatief geselecteerde contactpunt overeen met de intra-operatief geïdentificeerde 'beste diepte', of lag direct dorsaal hieraan. Een nog belangrijker resultaat was dat de stimulus-intensiteit die leidt tot een effect, ofwel verlichting van rigiditeit of het opwekken van capsulaire bijwerkingen, hoger lag in de postoperatieve situatie dan intra-operatief. We speculeren dat verschillende oorzaken deze bevinding kunnen verklaren, namelijk verschillen in roomrichting (stroomvector), de stroomverdeling ten gevolge van toegenomen inkapseling van de elektrode gebruikt voor de chronische stimulatie en de grootte van het bereikte weefsel. Deze resultaten kunnen bijdragen aan de verbetering van de efficiëntie van de postoperatieve instelfase door snellere identificatie van de optimale instellingen. In **hoofdstuk 5** werd onderzocht of een postoperatieve ON-OFF test (*stimulator challenge test* – SCT) een effect had op de waarneming van patiënten van het effect van DBS, evenals of er een effect van een SCT was op postoperatieve tevredenheid, in 54 patiënten. Zowel patiënt-gerapporteerde tevredenheid na DBS als de subjectieve beleving van verandering na DBS verbeterden na SCT. De ernst van motore symptomen, evenals de responsiviteit van deze klachten op DBS, hadden geen invloed op deze subjectieve uitkomsten. Een hogere ernst van non-dopaminerge klachten, relatief onveranderd na DBS, had een negatieve invloed op zowel tevredenheid als gevoel van verandering. Een SCT kan de postoperatieve motore verbetering nauwkeurig kwantificeren en lijkt geïndiceerd indien er sprake is van suboptimale tevredenheid na DBS STN.

In het tweede deel van dit proefschrift werden biomarkers vanuit elektroencefalografie (EEG) geëvalueerd voor toepassing tijdens de DBS screening. In **hoofdstuk 6** werden wetenschappelijke studies over de correlatie tussen kwantitatieve EEG (*quantitative EEG* – qEEG) en klinische symptomen van ZvP systematisch besproken. Uit de 36 geïnccludeerde studies kon worden opgemaakt dat maten die EEG vertraging weergeven (uit spectrale analyses) correleren met verminderd cognitief functioneren en tevens toekomstige cognitieve achteruitgang kunnen voorspellen. qEEG biomarkers lijken met name geschikt om cognitief (dis)functioneren weer te geven, maar er is slechts beperkt bewijs dat toepassing

binnen andere domeinen ondersteunt. Maten die connectiviteit of netwerk synchronisatie weergeven zijn nauwelijks bestudeerd en nooit onderzocht in een longitudinale studie-opzet. In **hoofdstuk 7** werd een correlatie tussen qEEG maten en non-dopaminerge ziekte-ernst gedemonstreerd in 64 patiënten met ZvP, allen kandidaat voor DBS. Zowel globale EEG vertraging en verminderde functionele connectiviteit in de  $\alpha_2$  band (d.w.z. een lagere *Phase-Lag-Index (PLI)*) waren geassocieerd met een hogere non-dopaminerge ziekte-ernst. Deze correlaties lijken met name gedreven door de non-dopaminerge sub-domeinen ‘cognitie’ en ‘psychotische symptomen’, terwijl er geen associatie was tussen qEEG maten en motorisch functioneren. Het lijkt erop dat corticale biomarkers (qEEG maten) het beste correleren met ‘corticaal gemedieerde’ symptomen zoals cognitie en psychiatrisch functioneren. Deze resultaten suggereren dat qEEG toegevoegde waarde heeft tijdens het DBS screeningsproces om het neuropsychologisch functioneren te weergeven, los van een formele beoordeling van cognitie of psychiatrisch functioneren. In **hoofdstuk 8** werd een geautomatiseerde *Machine Learning* pijplijn voor classificatie van cognitief functioneren in DBS kandidaten besproken. Een op EEG gebaseerde evaluatie van de ruwe tijdseries, zonder arbitraire keuzes t.a.v. EEG-kenmerken geselecteerd voor analyse, leverde een accuratesse van 92% voor de differentiatie tussen patiënten met ZvP met ofwel een klinisch bepaalde ‘goede cognitie’ of ‘matige cognitie’, gebaseerd op de ‘cognitieve extremen’ uit het totale cohort. De kalibratie van de voorspelde ‘klasse-waarschijnlijkheid’ en daadwerkelijk functioneren toonde een goede correlatie. Hoewel externe validatie niet mogelijk was vanwege het unieke karakter van het bestuurd cohort toonde dit *Machine Learning* algoritme een goede interne validiteit. Tevens kan dit worden gezien als een *proof-of-concept* dat het goed mogelijk is om een dergelijk algoritme toe te passen op DBS kandidaten om hun cognitieve profiel te classificeren op basis van hun EEG-data.

