

Prediction and real-life monitoring of DBS motor response in Parkinson's disease

Citation for published version (APA):

Habets, J. G. V. (2021). Prediction and real-life monitoring of DBS motor response in Parkinson's disease. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20211001jh>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20211001jh](https://doi.org/10.26481/dis.20211001jh)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 11

Summary

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder influencing the life of millions of people worldwide. It is characterized by motor and non-motor symptoms which worsen over time and affect the daily quality of life of patients. 5% to 10% of PD patients will be considered for deep brain stimulation (DBS), when pharmacologic dopamine-replacement therapy is not alleviating the motor symptoms to a satisfactory level (anymore). The aim of this thesis was to improve future DBS care for PD patients via individual preoperative outcome prediction and real-life (naturalistic) symptom monitoring.

The work in part A focused on improving postoperative DBS outcome in PD by improving individual outcome prediction preoperatively. We hypothesized that a better recognition of patient who are likely to have a suboptimal response to DBS, may lead to improved patient counselling and potentially patient selection. Chapter 2 demonstrated the principle of predicting individual DBS outcomes with a machine learning model which analysed preoperative clinical variables. The presented model was able to discriminate between strong and weak responders with an area under the curve of 0.79 (standard deviation (sd): 0.08) and a classification accuracy of 78%. In chapter 3, we validated a generalizable version of this model in an external cohort of 322 PD patients who underwent subthalamic nucleus DBS over six international DBS centres. The model was able to discriminate between strong and weak responders with an area under the curve of 0.76 and a classification accuracy up to 77%.

During the design, execution, and evaluation of these studies, we encountered some inherent challenges of preoperative individual outcome prediction in DBS practice. We highlighted essential steps to realize actual clinical impact for the patient, after the successful retrospective development and validation of a model. Binary, or standardized regressive, outcome definition is very challenging in DBS care, and a proposed outcome should be validated to some extent compared to traditional gold standards for DBS success. Also, the interaction between clinician, patient, and prediction tool must be studied to evaluate a model's potential therapeutic and socioeconomical effect. The work in part A of this thesis can be part of the foundation of future clinical decision support systems for DBS care.

In part B, we focused on the real-life (naturalistic) monitoring of PD symptoms. We were especially interested in the potential of naturalistic monitoring to evaluate dynamic, self-adjusting DBS therapies (adaptive DBS). First, we demonstrated how a smartphone-based self-reporting diary (experience sampling method, ESM), combined with wearable motion sensors, can contribute to naturalistic Parkinson monitoring. We studied 20 PD patients who monitored themselves with ESM (8 identical questionnaires on motor, non-motor, and context per day) and wearable motion sensors for two weeks. In chapter 5 we demonstrated feasibility of this combined method since 79% of ESM-questionnaires were completed, and the wearable sensors successfully collected motion data during 94% of the time. In chapter 6 we concluded that the subjective answers reporting on, among others, motor symptoms, non-motor symptoms, and motor functionality, were coherent and valid and could be useful in naturalistic PD monitoring.

Since the long-term application of ESM is new in PD monitoring, and the combined monitoring methodology of ESM and wearable motion sensors was not described before, we made the total data set publicly available. To motivate and help other researchers to use these combined data types, we described our methodology of combining and analysing the two data types in chapter 7.

In chapter 8 we demonstrated our suggested application to combine ESM and wearable sensors to monitor naturalistic motor symptoms. In a single PD patient suffering from severe tremor fluctuations, we used the ESM answers as ground truth to train a machine learning model to predict tremor severity. Analysing windows of 15 minutes of motion data, the model predicted tremor severity with a significant correlation of $r = 0.43$.

In chapter 9, we investigated on which short-term time window, motion sensors were able to differentiate naturalistic medication-induced motor fluctuations. In 18 out of 20 PD patients, differentiation of (bradykinesia-centred) motor fluctuations was feasible on a one-minute window and performance increased when five-minute windows were analysed. Our hypothesis that models trained on individual data would outperform models trained on group data could not be confirmed. However, a replication of these analyses with larger individual data sets is necessary to conclude whether there is no additional value of individual model training.

Concluding, in part A we demonstrated and validated the potential of individual DBS outcome prediction to add clinical patient value, and highlighted which inherent challenges must be overcome to fulfil this potential. In part B, we applied ESM as a method to improve naturalistic PD monitoring and provided a proof of concept how this can practically improve naturalistic motor symptom monitoring. We described the feasibility of motor fluctuation differentiation on a one-to-five-minute level, and provided future steps to investigate whether motion sensing can be used to control dynamic therapies as adaptive DBS.

Nederlandse samenvatting

De ziekte van Parkinson (ZvP) is de tweede meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening en beïnvloedt miljoenen mensen wereldwijd. Kenmerkend voor de ZvP zijn toenemende motorische en niet-motorische klachten die de kwaliteit van leven verminderen. 5% tot 10% van de patiënten lijdend aan de ZvP komt in aanmerking voor diepe hersenstimulatie (DBS) wanneer farmacologische behandeling geen afdoende effect meer heeft op de motorische symptomen. Het doel van dit proefschrift is om de DBS zorg voor de ZvP te verbeteren middels preoperatieve uitkomst voorspelling en symptoom monitoring in het dagelijks leven van patiënten.

Het werk in deel A richt zich op het verbeteren van postoperatieve resultaten na DBS door de voorspelling van de uitkomst preoperatief te verbeteren. Onze hypothese was patiënt voorlichting en wellicht patiënt selectie verbeterd kan worden door een betere inschatting van de individuele kans op een gunstige uitkomst na DBS. In hoofdstuk 2 toonden we het principe van individuele uitkomst voorspelling middels een machine learning model op basis van preoperatieve klinische variabelen. Het model differentieerde tussen patiënten met een goede en slechte uitkomst met een area under the curve (AUC) van 0.79 (standaarddeviatie 0.08) en een classificatie accuracy van 78%. In hoofdstuk drie hebben we dit model (na minimale aanpassing van de generaliseerbaarheid) getest in een extern patiëntcohort van 322 patiënten die DBS ondergingen voor de ZvP uit zes internationale DBS-centra. Het model differentieerde de patiënten met goede en slecht uitkomst met een AUC van 0.76 en een accuracy tot 77%.

Tijdens de ontwikkeling, uitvoering en evaluatie van deze studies zijn we meerdere uitdagingen tegengekomen die inherent zijn aan preoperatieve uitkomst voorspelling voor DBS. We hebben essentiële stappen beschreven die nodig zijn om de patiëntenzorg daadwerkelijk te verbeteren. Ten eerste is een gestandaardiseerde DBS-uitkomstdefinitie ingewikkeld op te stellen. Elke voorgestelde definitie zal tot zekere hoogte moeten worden gevalideerd met erkende uitkomstmaten. Ook moet de interactie tussen de behandelaar, de patiënt en het model worden onderzocht om een beeld te krijgen van het werkelijke therapeutische en socio-economische effect. Het werk in deel A kan deel van de basis zijn voor toekomstige klinische beslissing-ondersteunende modellen in de DBS-zorg.

In deel B hebben we ons gericht op het monitoren van de ZvP in het dagelijks leven. In het bijzonder waren we geïnteresseerd of dagelijks-leven-monitoring zelfsturende therapieën zoals adaptieve DBS kan aansturen. Eerst hebben we aangetoond hoe een smartphone-vragenlijst (experience sampling method, ESM) gecombineerd met bewegingssensoren de dagelijks-level-monitoring kunnen verbeteren. Hiervoor bestudeerden we 20 patiënten met de ZvP die gemonitord werden met ESM (8 identieke vragenlijsten over hun motorische en niet-motorische klachten en hun omgeving per dag) en bewegingssensoren gedurende twee weken. Hoofdstuk 5 beschrijft de haalbaarheid van deze combinatie gezien 79% van de ESM-vragenlijsten werd beantwoord en 94% van de beoogde tijd was geregistreerd door de bewegingssensoren. Hoofdstuk 6 beschrijft dat de ingevulde ESM-antwoorden wat betreft onder andere motorische en niet-motorische symptomen en bewegingsfunctionaliteit een logische samenhang vertoonden. Dit spreekt er voor dat ESM kan worden toegepast in het monitoren van ZvP-klachten in het dagelijks leven.

Aangezien zowel dit langdurige gebruik van ESM bij de ZvP, als ook de combinatie met bewegingssensoren, nog niet beschreven was, hebben we de volledige data publiekelijk

beschikbaar gemaakt. In hoofdstuk 7 beschrijven we ons methode om de verschillende data types te combineren en te analyseren om andere onderzoekers te helpen en motiveren.

In hoofdstuk 8 tonen we hoe de voorgestelde combinatie van ESM en bewegingssensoren kan bijdragen aan het monitoren van motorische symptomen in het dagelijks leven. Bij één patiënt met forse tremor fluctuaties hebben we de ESM-antwoorden gebruikt als goud standaard om een model te ontwikkelen dat de mate van tremor herkent aan de bewegingssensoren registraties. Wanneer blokken van 15 minuten bewegingsdata werden gebruikt om de tremor scores te voorspellen, kwamen deze overeen met de daadwerkelijk scores met een correlatie van $r = 0.43$.

In hoofdstuk 9 hebben we specifiek gekeken of bewegingssensoren de motorische fluctuaties in het dagelijks leven op korte tijdsbestekken kunnen herkennen. Het herkennen van motor fluctuaties (gericht op bradykinesie) per minuut was mogelijk in 18 van 20 patiënten met de ZvP. De voorspellingsprestaties verbeterden wanneer er werd gekeken per vijf minuten. We konden onze hypothese dat modellen ontwikkeld met individuele data secuurder zijn dan modellen ontwikkeld op groepsdata niet bevestigen. Herhaling van deze analyses met langere individuele datacollecties is echter aangewezen voordat er over de toegevoegde waarde van individueel getrainde modellen kan worden geconcludeerd.

Samenvattend hebben we in deel A laten zien dat individuele uitkomstvoorspelling mogelijkheden biedt om de zorg voor patiënten met de ZvP die in aanmerking komen voor DBS te verbeteren. We hebben nieuwe validatiestappen gezet en besproken wat de volgende onderzoek stappen moeten zijn. In deel B hebben we laten zien hoe ESM een toegevoegde waarde kan zijn om de monitoring te verbeteren van motorische symptomen in het dagelijks leven van patiënten met de ZvP. Daarnaast lieten we zien dat het detecteren van motorische fluctuaties in het dagelijks leven ook mogelijk is op tijdsbestekken van een tot vijf minuten, en hebben we methodes aangereikt waarmee onderzocht kan worden of deze monitoring secuur genoeg kan worden om adaptieve DBS mee aan te sturen.