

# Track and treat Parkinson's disease using wearable sensors and MRI

Citation for published version (APA):

Heijmans, M. H. M. (2021). Track and treat Parkinson's disease using wearable sensors and MRI. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20211210mh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2021

## DOI:

[10.26481/dis.20211210mh](https://doi.org/10.26481/dis.20211210mh)

## 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.

# Addendum

Nederlandse samenvatting



De hoofdstukken in dit proefschrift beschrijven onderzoek naar het opsporen en behandelen van de ziekte van Parkinson. Bij velen zal er een belletje gaan rinkelen bij het horen van 'de ziekte van Parkinson'. Dit is niet vreemd, gezien de ziekte van Parkinson ook wel de snelst groeiende hersenziekte in de wereld wordt genoemd, welke uit kan monden in een ware 'Parkinson-pandemie'. Omdat er nog zoveel onbekend is over de ziekte van Parkinson en omdat iedere patiënt met de ziekte van Parkinson anders is, is het uitermate belangrijk om hier onderzoek naar te doen.

Momenteel kunnen patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld worden middels medicatie en, mocht medicatie niet goed of niet meer werken, dan ook via diepe hersenstimulatie. Dit is een behandeling waarbij elektroden in de hersenen van de patiënt worden geplaatst en een soort van pacemaker in de borst. Door het stimuleren van bepaalde hersengebieden worden Parkinson symptomen onderdrukt.

Patiënten met de ziekte van Parkinson worden slechts om de paar maanden door hun neuroloog of Parkinson verpleegkundige gezien. Dit heeft een aantal nadelen. Ten eerste is dit bezoek slechts een momentopname en zal de patiënt moeten beschrijven hoe het de afgelopen maanden ging. Dit zal tot 'recall bias' leiden; het onnauwkeurig beschrijven van informatie gezien het over de afgelopen vaak lange periode gaat. Verder kan het zijn dat de patiënt zich beter voordoet bij de neuroloog of verpleegkundige dan hij/zij zich eigenlijk voelt en kan de neuroloog of verpleegkundige slechts een subjectieve beschrijving geven van hoe het gaat met de patiënt. Als resultaat zal de medicatie en/of de instellingen voor de diepe hersenstimulatie mogelijk suboptimaal aangepast worden.

Door deze tekortkomingen in de behandeling van de ziekte van Parkinson komt er steeds meer interesse in thuismonitoring. Dit houdt in dat patiënten tijdens hun alledaagse bezigheden bijvoorbeeld bewegingssensoren dragen en dat deze scores geven over hoe het met de Parkinson symptomen gaat. Eventueel kan dit nog gecombineerd worden met vragenlijsten, zodat ook de niet bewegingssymptomen in kaart gebracht kunnen worden. Als de patiënt vervolgens op bezoek komt bij de neuroloog, kan deze inzicht krijgen in het verloop van de klachten en kan de neuroloog ook de verschillen tussen dagen en de verschillen gedurende één dag zien. Zo kunnen de medicatie en/of instellingen voor de diepe hersenstimulatie mogelijk effectiever worden afgestemd.

De hoofdstukken in het eerste deel van dit proefschrift beschrijven hoe draagbare bewegingssensoren bij kunnen dragen aan met name het behandelen van de ziekte van Parkinson. In **hoofdstuk 2** staat een update beschreven over diepe hersenstimulatie bij de ziekte van Parkinson en meer specifiek over adaptieve diepe hersenstimulatie. Dit houdt in dat de instellingen van de diepe hersenstimulatie niet om de paar maanden door de specialist in het ziekenhuis worden aangepast, maar dat de instellingen vanzelf worden aangepast aan de hand van metingen die representeren hoe het met de symptomen van

de patiënt gaat. Onderzoek heeft aangetoond dat draagbare bewegingssensoren een rol in adaptieve diepe hersenstimulatie kunnen spelen. Sensoren meten dan bijvoorbeeld hoeveel een patiënt met de ziekte van Parkinson trilt en kunnen op het moment dat het trillen erger is de hersenen meer stimuleren, zodat het trillen ook meer onderdrukt wordt. De uitdaging van adaptieve diepe hersenstimulatie met bewegingssensoren blijft echter dat de stijfheid en traagheid van bewegen moeilijker te meten zijn met deze sensoren. Onderzoek zal moeten uitwijzen of dit mogelijk is, of dat het nodig is dat de signalen van de bewegingssensoren met andere te meten signalen gecombineerd dienen te worden.

In **hoofdstuk 3** van dit proefschrift is ons onderzoek beschreven waarin 20 patiënten met de ziekte van Parkinson ons thuismonitoring systeem getest hebben. Dit systeem bestond uit drie draagbare sensoren (een op iedere pols en een op de borst) en een applicatie met vragenlijsten op de telefoon van de deelnemer. Deze applicatie stuurde zeven keer per dag een vragenlijst naar de deelnemers, welke deze vragenlijst binnen een kwartier moesten openen om in te vullen. Bij de vragen ging het niet alleen om het scoren van bewegingssymptomen van de ziekte van Parkinson, maar ook juist om de niet-bewegingssymptomen van de ziekte van Parkinson, gezien deze niet met sensoren te meten zijn. We hebben met deze studie aangetoond dat dit systeem intensief gebruikt werd en door de deelnemers als gebruiksvriendelijk werd ervaren. Verder is in dit hoofdstuk een voorstel beschreven hoe we deze nieuwe combinatie van data van sensoren en data uit vragenlijsten kunnen combineren. Als laatste hebben we aangetoond dat het vrij goed mogelijk was om aan de hand van data van de bewegingssensoren van één deelnemer, te voorspellen of deze deelnemer 'ON' of 'OFF' was. De deelnemer gaf in de vragenlijsten aan ON te zijn wanneer hij/zij het gevoel had dat de medicatie goed werkte en OFF wanneer hij/zij het gevoel had dat dit niet zo was. In **hoofdstuk 4** hebben we laten zien dat het mogelijk was om aan de hand van data van de bewegingssensoren van één deelnemer, de door de deelnemer gegeven tremor score (ernst van het trillen) te voorspellen. Dit deden we met de data van het kwartier voorafgaande aan het moment dat de patiënt het trillen scoorde middels de vragenlijst. De bovengenoemde analyse toont aan dat het mogelijk is om met de objectieve gegevens van de bewegingssensoren de subjectieve tremor score te voorspellen, welke gegeven werd door de deelnemer zelf. Hieruit kunnen we concluderen dat het mogelijk is om aan de hand van de objectieve gegevens van de sensoren te bepalen hoe het met de symptomen van de patiënt gaat, wat zeer waardevol is voor thuismonitoring.

De hoofdstukken in het tweede deel van dit proefschrift beschrijven hoe MRI scans (oftewel afbeeldingen van de hersenen) bij kunnen dragen aan het opsporen en behandelen van de ziekte van Parkinson. Het opsporen, ofwel het diagnosticeren, van de ziekte van Parkinson wordt momenteel gedaan door de klachten van de patiënt te beschouwen en door de eventuele verandering van klachten over de tijd te bekijken. Vaak

wordt een MRI scan in het diagnostische proces ook gemaakt om eventuele andere oorzaken voor de klachten, zoals een hersentumor, uit te sluiten. Verder kan bij twijfel over de diagnose ook nog een invasieve DaT-scan worden gemaakt, waarbij gebruik wordt gemaakt van een radioactieve vloeistof.

In **hoofdstuk 5** is het protocol beschreven van de TRACK-PD studie. Dit is een longitudinaal onderzoek, waarbij er in totaal drie testdagen zijn voor iedere deelnemer; op het begin, na 2 jaar en na 4 jaar. In deze studie doen controle deelnemers mee en patiënten welke maximaal 3 jaar geleden gediagnosticeerd zijn met de ziekte van Parkinson. Wij zijn in de zomer van 2019 gestart met de uitvoering van dit onderzoek. Twee jaar later hebben er ongeveer 150 deelnemers meegedaan en zijn de eerste deelnemers al voor de tweede keer terug gekomen. De testdagen van dit onderzoek bestaan uit een (sterke) 7 Tesla MRI scan, vragenlijsten over klachten die kunnen voorkomen bij de ziekte van Parkinson, eenmalige bloedafname, bewegingstesten en neuropsychologische testen. Het doel van dit onderzoek is om uit te zoeken of men door het maken van een MRI-scan van de hersenen, vast kan stellen of iemand de ziekte van Parkinson heeft of niet. Daarnaast willen we onderzoeken of groepen patiënten met verschillende Parkinson symptomen, of welke verschillende Parkinson symptomen ontwikkelen over de tijd, ook verschillende soorten veranderingen op de MRI-scan laten zien. Dit zou ons kunnen helpen om de ziekte beter te voorspellen en bovendien de behandeling beter aan te kunnen passen aan de individuele patiënt.

In **hoofdstuk 6** van dit proefschrift is ons onderzoek beschreven waarin we kijken of we met behulp van een bepaalde soort MRI scan, de diffusie gewogen ofwel DWI scan, verschillen zien in de reukzenuw tussen de controle groep en de Parkinson groep van de TRACK-PD studie. De reukzenuw is een structuur die als een van de eerste structuren is aangedaan bij de ziekte van Parkinson. Het is dan ook niet gek dat veel patiënten met de ziekte van Parkinson op het moment van diagnose vaak al jaren een minder goede reuk ervaren. De reukzenuw is daarom één van de structuren welke geschikt lijkt te zijn om Parkinson aan te tonen, aangezien deze vaak al in een vroeg stadium aangetast is. Eerdere studies welke ook met behulp van de DWI scan naar de reukzenuw keken vonden verschillen in DWI waardes tussen de controle groep en de Parkinson groep. Dit waren groepen waarbij was aangetoond dat de Parkinson groep slechter rook en geuren kon onderscheiden dan de controle groep. Wij wilden met deze studie juist kijken of het mogelijk is om ongeacht de ruikcapaciteit van de deelnemers een verschil aan te tonen in de DWI waardes van de reukzenuw. Dit omdat, willen deze DWI waardes van de reukzenuw geschikt zijn om Parkinson aan te tonen, dit niet afhankelijk moet zijn van de ruikcapaciteit. Tegenover eerdere studies was dit de eerste studie die naar de reukzenuw keek met 7 Tesla MRI scans in vergelijking met 3 Tesla MRI scans. 7 Tesla MRI scans kunnen preciezere beelden geven, maar het is onduidelijk of dit ook geldt voor de DWI scans, gezien deze gevoeliger zijn voor verstoringen. We hebben aangetoond met deze studie dat we geen

verschillen vonden in de DWI waardes van de reukzenuw tussen de controle groep en de Parkinson groep. We hebben daardoor geconcludeerd dat 7T DWI waardes van de reukzenuw niet geschikt zijn om Parkinson aan te tonen. Dit wil niet uitsluiten dat de reukzenuw geen geschikte structuur is om Parkinson aan te tonen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of andere bepalingen van de reukzenuw of DWI waardes van andere structuren mogelijk wel geschikt zijn om Parkinson aan te tonen.

**Hoofdstuk 7** van dit proefschrift richt zich op het optimaliseren van diepe hersenstimulatie bij de ziekte van Parkinson. Momenteel worden de elektroden bij de ziekte van Parkinson met name in de subthalamic nucleus (STN) geplaatst. Dit is een amandelvormige hersenstructuur met een grootte van 20-30 mm<sup>3</sup>. De exacte plaatsing van de elektroden binnen deze structuur is zeer belangrijk. We weten namelijk dat een suboptimale plaatsing kan leiden tot ongewenste (cognitieve) bijwerkingen. Momenteel wordt de exacte plaatsing bepaald aan de hand van een 3 Tesla MRI scan. Ondanks dat we weten dat een 7 Tesla (sterkere) MRI scan kan leiden tot nauwkeurigere plaatjes met een resolutie van minder dan een millimeter, weten we niet of het gebruik van 7 Tesla MRI scans leidt tot een verschil, en mogelijk een verbetering, in het plaatsen van de elektroden in de STN voor diepe hersenstimulatie bij de ziekte van Parkinson. Om dit te onderzoeken hebben wij drie neurochirurgen herhaaldelijk de volgens hen optimale plek van stimulatie binnen de STN laten bepalen op 3T en 7T MRI scans. Ze hebben dit ieder vijfmaal gedaan op vier verschillende scans (één 3T scan en drie verschillende soorten 7T MRI scans) van vijf Parkinson patiënten voor zowel de linker als rechter STN. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat de neurochirurgen consistent zijn in het kiezen van de optimale plek van stimulatie en dat dit niet beïnvloed werd door de sterkte van de MRI scan en het type MRI scan. Wanneer we de coördinaten van de aangewezen plekken in een standaard coördinatenstelsel plaatsten (in plaats van in de persoon specifieke omgeving), zagen we echter dat er wel verschillen zijn in de coördinaten geplaatst op 3T MRI scans en 7T MRI scans. We zagen dat de coördinaten van de uitgekozen plek bij 3T MRI scans meer ventraal, dus naar voren, geplaatst werden in vergelijking met de coördinaten van de 7T MRI scans. Het is nog onbekend wat precies voor deze verschillen zorgt en welk effect deze andere plaatsing heeft op de effectiviteit van DBS in Parkinson. Dit onderzoek is dan ook een interessante aanzet voor vervolg onderzoek.

Als laatste zijn in **hoofdstuk 8**, het discussie hoofdstuk, de belangrijkste bevindingen uit de eerdere hoofdstukken samengevat en wordt er hier dieper ingegaan op methodologische aspecten van de beschreven studies. Verder worden hier aanbevelingen voor toekomstige studies beschreven.