

The background features a pattern of stars and dashed lines. On the left, several purple stars are connected by dashed lines to form a series of connected shapes. On the right, a larger cluster of grey stars is scattered across the page.

VISUOSPATIAL NEGLECT AFTER STROKE

HETEROGENEITY, DIAGNOSIS AND TREATMENT



Brain Center
Rudolf Magnus

 TEUNI TEN BRINK

Visuospatial neglect after stroke

Heterogeneity, diagnosis and treatment

Teuni ten Brink

Cover	Niels van der Vaart
Layout	Teuni ten Brink
ISBN	978-94-6299-829-2

© 2017 Teuni ten Brink

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form by any electronic or mechanical means (including photocopying, recording, or information storage and retrieval) without the prior written permission of the author.

Visuospatial neglect after stroke

Heterogeneity, diagnosis and treatment

**Visuospatieel neglect na beroerte
Heterogeniteit, diagnostiek en behandeling
(met een samenvatting in het Nederlands)**

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de Universiteit Utrecht op gezag van de rector magnificus, prof.dr. G.J. van der Zwaan, ingevolge het besluit van het college voor promoties in het openbaar te verdedigen op dinsdag 20 februari 2018 des middags te 4.15 uur

door

Antonia Francisca ten Brink

geboren op 31 mei 1988
te Nijmegen

Promotor: Prof.dr. J.M.A. Visser-Meily

Copromotor: Dr. T.C.W. Nijboer

Contents

Chapter 1	General introduction	9
Part I: Neglect subtypes		
Chapter 2	Differences between left- and right-sided neglect revisited: A large cohort study across multiple domains	23
Chapter 3	Peripersonal and extrapersonal visuospatial neglect based on cancellation versus bisection: A brain lesion-symptom mapping study	57
Part II: Sensitive diagnosis of neglect		
Chapter 4	Dynamic assessment of visual neglect: The Mobility Assessment Course as a diagnostic tool	87
Chapter 5	You never know where you are going until you know where you have been: Disorganized search after stroke	111
Chapter 6	The right hemisphere is dominant in organization of visual search - A study in stroke patients	137
Chapter 7	What does it take to search organized? The cognitive correlates of organization of visual search after stroke	165
Part III: Prism adaptation in the rehabilitation of neglect		
Chapter 8	Does prism adaptation affect visual search in spatial neglect patients: A systematic review	195
Chapter 9	Study protocol of 'Prism Adaptation in Rehabilitation': A randomized controlled trial in stroke patients with neglect	219
Chapter 10	Prism adaptation in rehabilitation? No additional effects of prism adaptation on neglect recovery in the subacute phase post-stroke	229
Chapter 11	Summary and general discussion	257
	References	271
	Samenvatting (Summary in Dutch)	297
	Dankwoord	307
	About the author	
	Curriculum vitae	314
	List of publications	315

Samenvatting

Summary in Dutch

Ieder jaar krijgen in Nederland ongeveer 45.000 mensen een beroerte (cerebro vasculair accident; CVA), waarbij een deel van de hersenen tijdelijk geen zuurstof meer krijgt. Een beroerte is vaak ingrijpend en kan veel impact hebben op iemands leven. Meteen na de beroerte vallen de fysieke gevolgen, zoals het niet meer kunnen lopen, het meest op. Er zijn ook veranderingen in het denken, dat noemen we cognitieve gevolgen. Eén van de mogelijke cognitieve gevolgen is visueel neglect. Mensen met neglect negeren of ontkennen de helft van hun lichaam of een deel van de ruimte om hen heen, hoewel zij niet blind zijn. Dit kan leiden tot verschillende symptomen: mensen scheren maar één kant van hun gezicht, eten slechts de helft van hun bord leeg of merken bezoek dat aan de aangedane zijde zit niet op. Meestal is dit de zijde tegenovergesteld aan de kant waar het letsel in de hersenen is gelokaliseerd (de contralaterale zijde) en vaak aan dezelfde kant waar ook een verlamming aan de arm en het been is. Ondanks deze opvallende symptomen van verwaarlozing zijn veel mensen met neglect zich niet bewust van hun aandoening of rapporteren zelf geen klachten. Dit komt doordat neglect vaak gepaard gaat met een verstoord ziekte-inzicht. Neglect komt vlak na een beroerte bij ongeveer 30 tot 50% van de patiënten voor. De meerderheid van de patiënten met neglect herstelt spontaan binnen de eerste maanden. Echter, bij 40% van de patiënten met neglect is de stoornis een jaar later nog aanwezig. Patiënten met neglect revalideren minder snel en goed, en eenmaal thuis zijn zij minder zelfstandig dan patiënten zonder neglect. Een goede behandeling is dus van belang. Het doel van dit proefschrift is om neglect beter te begrijpen, beter te kunnen testen en vervolgens beter te kunnen behandelen.

Deel 1: Neglect subtypes

Neglect komt vaker voor, is ernstiger en blijft langer bestaan na beschadiging van de rechterhersenhalft dan na beschadiging van de linkerhersenhalft. In wetenschappelijke studies worden meestal alleen patiënten met linkszijdig neglect (na rechtszijdig hersenletsel) geïncludeerd. Kennis over neglect is daarom voornamelijk gebaseerd op deze patiëntgroep. Dit is jammer omdat rechtszijdig neglect ook regelmatig voorkomt en we niet weten of kennis over diagnostiek, behandeling en de gevolgen in het dagelijks leven zo één-op-één is over te nemen voor deze patiënten. In **Hoofdstuk 2** onderzochten we de verschillen en overeenkomsten tussen links- en rechtszijdig neglect in een groep van 335 patiënten. Deze patiënten waren na een beroerte opgenomen voor revalidatie. In onze groep

had 16% van de patiënten linkszijdig- en 9% rechtszijdig neglect. Hoewel het neglect ernstiger was voor patiënten met linkszijdig neglect, waren zowel patiënten met links- als rechtszijdig neglect minder zelfstandig dan patiënten zonder neglect (en vergelijkbaar ten opzichte van elkaar). Het is daarom belangrijk om beide subtypes van neglect adequaat te diagnosticeren. Daarnaast zou wetenschappelijk onderzoek zich óók op beide subtypes moeten richten. In alle studies die ik in dit proefschrift beschrijf zijn zowel patiënten met links- als rechtszijdig neglect meegenomen.

Een bestaande hypothese is dat verschillende hersengebieden betrokken zijn bij het verwerken van visuele informatie in verschillende afstanden van de ruimte. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen de nabije ruimte (binnen armlengte) en de verre ruimte (buiten armlengte). Als het ene hersengebied betrokken is bij verwerking van visuele informatie in de nabije ruimte, en het andere hersengebied bij verwerking van informatie in de verre ruimte, zou beschadiging in één van deze twee hersengebieden mogelijk kunnen leiden tot neglect specifiek voor één van de afstanden. Om deze hypothese te toetsen bekeken we in **Hoofdstuk 3** hersenscans van 129 patiënten met een beroerte bij wie neglecttaken waren afgenomen in de nabije- en verre ruimte. We vonden een aantal hersengebieden die specifiek geassocieerd zijn met neglect in de verre ruimte. Daarnaast vonden we een paar hersengebieden die met neglect in zowel de nabije als in de verre ruimte zijn geassocieerd. Dit kan er op duiden dat bepaalde hersengebieden betrokken zijn bij het verwerken van visuele informatie in zowel de nabije als verre ruimte, en enkele gebieden alleen bij het verwerken van informatie in de verre ruimte. We hebben nu vooral gekeken naar de overlap in hersenbeschadigingen door alle scans als het ware op elkaar te leggen en te kijken welke gebieden het meest gerelateerd waren aan het hebben van neglect voor de nabije of verre ruimte. Inmiddels zijn er echter betere technieken en in vervolgonderzoek zou dan ook zeker met deze technieken gekeken kunnen worden of verschillende netwerken in de hersenen beschadigd zijn als mensen neglect in de nabije of juist de verre ruimte hebben.

Deel 2: Sensitieve diagnostiek van neglect

Om neglect vast te stellen worden meestal neuropsychologische pen-en-papiertaken gebruikt. De patiënt wordt bijvoorbeeld gevraagd bepaalde vormen weg te strepen tussen afleiders, of het midden van een lijn te markeren. Deze manier van testen heeft enkele

nadelen: er kan op één doel gefocust worden, er is weinig afleiding tijdens de taken en er is geen tijdslimiet. In een dagelijkse situatie waar meer beweging is (bijvoorbeeld mensen die langs lopen), iemand zelf beweegt of meerdere dingen tegelijkertijd uitgevoerd moeten worden (zoals lopen en praten), wordt het aandachtsysteem meer belast. Hierdoor kan het zijn dat op basis van een pen-en-papiertaak geen neglect wordt vastgesteld, terwijl dit er wel is in dagelijkse situaties. Er is dus een discrepantie tussen de ‘statische’ testomgeving en het dynamische dagelijks leven. In **Hoofdstuk 4** onderzochten we of de Mobility Assessment Course (MAC), een dynamische multitaak, geschikt is om neglect vast te stellen. De MAC is een taak waarbij een route wordt uitgezet binnen de gangen van een revalidatiecentrum of ziekenhuis. Er worden gele vierkantjes (doelen) bevestigd aan de muren van de route. De patiënt wordt gevraagd om de route te lopen of met een rolstoel te rijden, en onderweg de doelen aan te wijzen. Omdat niet gestopt of omgekeerd mag worden is er geen ruimte voor compensatiestrategieën. We bekeken of het mogelijk was om de taak af te nemen bij revalidanten na een beroerte en wat de overeenstemming was met andere taken voor neglect. We vroegen 113 patiënten die met een beroerte waren opgenomen voor revalidatie om de route af te leggen en aan te geven waar de doelen zich bevonden. Daarnaast hebben 47 gezonde mensen (zonder neurologische aandoeningen) de taak afgerond. We vonden een relatie tussen prestatie op de MAC en prestatie op bestaande pen-en-papiertaken voor neglect, hoewel dubbele dissociaties (dat wil zeggen, mensen die uitvallen op de ene taak maar niet op de andere taak, en andersom) ook gezien werden. Opvallend was dat de meerderheid van de patiënten die twee weken vóór de MAC afname een afwijkende score lieten zien op een pen-en-papier taak, maar op de dag van MAC afname niet meer, wél uitviel op de MAC. Dit past bij de hypothese dat pen-en-papier taken niet altijd sensitief genoeg zijn om neglect vast te stellen, en dat met behulp van de MAC neglect kan worden vastgesteld bij patiënten die niet uitvallen op pen-en-papiertaken. De MAC kan op dit moment al gebruikt worden als aanvulling op een standaard neuropsychologisch onderzoek.

Zoals hierboven al geschreven, is een veelgebruikte pen-en-papiertaak voor neglect een wegstreeptaak waarbij doelen moeten worden gevonden tussen afleiders. Als er meer doelen worden gemist aan de ene kant van het papier dan aan de andere kant, is dit een indicatie voor neglect. Echter, er wordt meestal niet gemeten *hoe* iemand de taak uitvoert, bijvoorbeeld hoeveel tijd iemand nodig heeft, waar iemand begint met zoeken of hoe georganiseerd het zoeken verloopt. Uit observaties blijkt dat sommige patiënten alle doelen

wel vinden maar hier lang over doen of een ongestructureerd zoekpatroon hanteren. Mogelijk geeft het zoekproces informatie over onderliggende cognitieve problemen. In **Hoofdstuk 5** onderzochten we de relatie tussen neglect en ongeorganiseerd zoeken. We bekeken zoekpatronen van 280 patiënten met een beroerte en 37 gezonde controles en berekenden verschillende maten om de mate van structuur bij visueel zoeken weer te geven. We bekeken bijvoorbeeld of het patroon systematisch (van links naar rechts, van onder naar boven of andersom) en efficiënt was (was er veel of weinig afstand tussen de opeenvolgend aangestreepte doelen?). Het aantal kruisingen van (denkbeeldige) lijnen tussen opeenvolgend weggestreepte doelen bleek de beste maat om de mate van zoekorganisatie in patiënten met een beroerte weer te geven. We vonden dat patiënten met neglect minder georganiseerd zochten en dat de mate van ongeorganiseerd zoeken samenhang met de beschadigde hersenhelft (de patiënten met rechtszijdig hersenletsel zochten minder georganiseerd dan de patiënten met linkszijdig hersenletsel) en de ernst van neglect, waarbij ernstiger neglect samenhang met een minder georganiseerd zoekpatroon.

In **Hoofdstuk 6** bekeken we welke hersengebieden betrokken zijn bij de mate van organisatie tijdens zoeken. We verzamelden hersenscans van 78 patiënten met een beroerte die een wegstreeptaak hadden gedaan en bekeken vervolgens de laesielocaties die zouden passen bij ongeorganiseerd zoeken. Uit de resultaten bleek dat vooral patiënten met beschadiging in de rechterhemisfeer ongeorganiseerd zochten. De gebieden binnen de rechterhemisfeer die betrokken waren bij zoekorganisatie kwamen overeen met gebieden die, in eerdere studies, in verband zijn gebracht met andere vormen van visueel zoeken en ruimtelijk werkgeheugen.

In **Hoofdstuk 7** bekeken we of zoekorganisatie gerelateerd is aan één van de cognitieve domeinen die normaal gesproken tijdens een neuropsychologisch onderzoek gemeten worden. We bekeken testgegevens van 439 patiënten met een beroerte, die zowel de wegstreeptaak hadden gedaan als een aantal standaard neuropsychologische taken. Met behulp van exploratieve factoranalyse konden we vier clusters onderscheiden: “Executief functioneren”, “Verbaal geheugen”, “Zoekorganisatie” en “Neglect”. Zoekorganisatie lijkt dus een apart cognitief construct, en lijkt niet op de cognitieve functies die getest worden met de taken die we bekeken in deze studie.

Concluderend kan rechtszijdig hersenletsel leiden tot ongeorganiseerd zoeken en zoeken patiënten met neglect vaker ongeorganiseerd dan patiënten zonder neglect, al is dit niet altijd het geval. Zoekorganisatie lijkt een aparte cognitieve functie naast executieve

functies en verbaal geheugen, en is daarom belangrijk om mee te nemen in het neuropsychologische onderzoek.

Deel 3: Prisma adaptatie in revalidatie van neglect

De huidige behandeling voor neglect bestaat uit visuele scanningtraining. Tijdens deze behandeling worden compensatiestrategieën aangeleerd door patiënten te leren kijken naar de kant van het neglect. Een nadeel is dat deze behandeling zich alleen richt op compensatie, waarmee de stoornis zelf niet wordt behandeld. Een veel onderzochte behandeling is prisma adaptatie. Prisma adaptatie is erop gericht de verstoring in de ruimtelijke aandacht te herstellen. Tijdens een sessie prisma adaptatie dragen patiënten een prismabril, waardoor visuele informatie meer in de richting van de ipsilaterale zijde, dus de zijde tegenovergesteld van de neglectzijde, wordt waargenomen dan waar de informatie daadwerkelijk is. Patiënten worden gevraagd een groot aantal (ongeveer 100) snelle wijsbewegingen naar doelen te maken. In eerste instantie zal de optische verschuiving zorgen voor een afwijking van de wijsbeweging in de richting van de niet aangedane zijde ten opzichte van het doel. Door te mogen kijken naar de plek waar de vinger landt ten opzichte van het doel krijgt de patiënt visuele feedback over deze afwijking en zal hij of zij tijdens de volgende wijsbeweging motorische correcties maken in de richting van het doel. Als de bril wordt afgezet treedt er een zogenaamd na-effect op, waarbij de wijsbeweging afwijkt in de richting van de aangedane zijde. Het na-effect zou samenhangen met een al dan niet blijvende vermindering van neglect.

In **Hoofdstuk 8** bekeken we of in de literatuur bekend is welk effect prisma adaptatie heeft op visueel zoeken in patiënten met neglect. Na behandeling met prisma adaptatie misten patiënten met neglect tijdens wegstreeptaken minder doelen en streepten ze minder vaak doelen aan die ze eerder al hadden aangestreept (perseveraties). Er lijkt dus een positief effect te zijn van prisma adaptatie op het vinden van doelen. Echter, de meeste studies die we bekeken waren van lage methodologische kwaliteit en er waren geen specifieke zoekmaten meegenomen.

In **Hoofdstuk 9** en **Hoofdstuk 10** beschreven we het protocol en de resultaten van het gerandomiseerde effectonderzoek “Prisma Adaptatie in Revalidatie” (PAiR). In deze studie behandelden we 34 patiënten met neglect met prisma adaptatie en 35 met een placebobehandeling (sham adaptatie). De behandeling werd tussen 1 en 3 maanden na de

beroerte gestart en duurde twee weken (10 minuten per dag). We onderzochten de patiënten op zeven momenten, tot 3 maanden na de behandeling. We vonden dat beide groepen vooruit gingen op onze statische en dynamische uitkomstmaten voor neglect. Echter, er werd geen verschil gemeten tussen de groepen. Patiënten met neglect herstelden dus niet sneller of beter na behandeling met prisma adaptatie vergeleken met sham adaptatie. Een van de belangrijkste redenen voor deze resultaten lijkt gerelateerd aan het moment van behandelen. Studies waarin geen effecten werden gevonden (zoals de onze) verschillen op dit punt van studies waarin wel effecten zijn gevonden. In de eerste maanden na de beroerte vindt in de hersenen veel spontaan neurobiologisch herstel plaats en een deel van de patiënten heeft na 3 maanden geen neglect meer. Ook kunnen patiënten verschillend reageren op, en profiteren van de huidige standaard compensatietraining voor neglect, waar onze deelnemers ook toegang tot hadden. Een groep patiënten met neglect in de vroege fase is dus heterogener dan een groep patiënten met neglect in de chronische fase, en effecten van spontaan neurobiologisch herstel of van de standaard neglecttraining zouden de meer subtiele effecten van prisma adaptatie kunnen hebben overschaduwd. Ten slotte zou het zo kunnen zijn dat prisma adaptatie niet werkt in de vroege fase vanwege de verschillende herstelprocessen die gaande zijn in de hersenen. Mogelijk moeten deze processen zijn gestabiliseerd voordat prisma adaptatie een gunstig effect op neglect kan hebben.

Tot slot

In **Hoofdstuk 11** bespreek ik de resultaten van de onderzoeken die zijn besproken in het proefschrift en doe ik aanbevelingen voor toekomstig onderzoek en de klinische praktijk. Het onderzoeken en behandelen van cognitieve gevolgen van een beroerte wordt als één van de belangrijkste prioriteiten gezien door mensen die zelf zijn getroffen door een beroerte. We moeten dus blijven nadenken over hoe we de diagnostiek en behandeling voor cognitieve stoornissen kunnen verbeteren. De afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar het behandelen van neglect. Helaas vonden maar weinig studies positieve effecten, of waren de effecten klein. Dit kan komen doordat neglect een heterogene stoornis is, waardoor waarschijnlijk niet elke patiënt baat heeft bij dezelfde behandeling. We zouden dus beter moeten uitzoeken welk subtype van neglect een patiënt heeft, en welke behandeling daar het meest effectief voor is. Om dit voor elkaar te krijgen zouden onderzoekers om te beginnen duidelijk moeten rapporteren welk type neglect zij hebben

onderzocht. Om rekening te kunnen houden met verschillende subtypes zijn daarnaast ofwel grote studies nodig met veel patiënten, of moeten we een stap terug doen naar fundamenteel onderzoek waarbij kleine, homogene patiëntgroepen worden onderzocht. Zo komen we meer te weten over onderliggende mechanismes van verschillende subtypes, wat kan bijdragen aan het ontwikkelen van effectieve behandelingen. Het bestuderen van de anatomische basis van neglect subtypes draagt hier ook aan bij, waarbij we ons meer moeten richten op de neurale netwerken in plaats van alleen op hersengebieden. Dit is belangrijk omdat hersenbeschadigingen op lokaal niveau neurale processen in het gehele brein kunnen verstoren. Als we in patiënten met (subtypes van) neglect onderzoeken welke hersengebieden beschadigd zijn, in combinatie met welke netwerken verstoord zijn, hebben we een completer beeld van de onderliggende mechanismes van aandacht. Tenslotte zouden onderzoekers zich moeten blijven richten op het verbeteren van de diagnostiek van neglect. Op functieniveau kunnen verbeterlagen worden gemaakt door bijvoorbeeld oogbewegingen mee te nemen als een preciezer maat voor aandacht. Op activiteitsniveau zou meer gefocust kunnen worden op dynamische (multi)taken, die bij voorkeur een situatie uit het dagelijks leven simuleren.

Hoe kunnen we de kennis uit dit proefschrift inzetten om de revalidatie van neglect vandaag de dag te verbeteren? Ten eerste zou de diagnostiek van neglect verbeterd kunnen worden door zowel tests af te nemen die op functieniveau meten als tests en observatielijsten die op activiteitsniveau meten. Idealiter worden zowel statische (bijvoorbeeld een wegstreepstaak) als dynamische tests (bijvoorbeeld de MAC) afgenomen. Wanneer neuropsychologische tests digitaal worden afgenomen kunnen gemakkelijk aanvullende maten worden berekend (zoals maten voor zoekorganisatie) om een completer beeld te krijgen van de cognitieve functies. Ten tweede kan, indien de diagnostiek verbetert, beter worden uitgelegd aan de patiënt en zijn of haar naasten welke aandachtmechanismen verstoord zijn (psycho-educatie). Uitleg geven over waarom patiënten tegen bepaalde dingen aanlopen is een zeer belangrijk onderdeel van de revalidatie en helpt patiënten en hun naasten in het revalidatieproces. Tenslotte, aangezien geen van de beschikbare neglectbehandelingen voldoende bewezen effectief is, raad ik aan om de standaard neglectbehandeling (visuele scanningstraining) te blijven aanbieden. Daarnaast zouden neuropsychologen, bij voorkeur in samenwerking met onderzoekers, kunnen experimenteren met aanvullende behandelingen voor neglect.

In de afgelopen jaren heb ik kennis gemaakt met de cognitieve revalidatie. Als experimenteel neuropsycholoog heb ik met veel plezier translationeel en fundamenteel onderzoek uitgevoerd. Bij translationeel onderzoek wordt kennis uit fundamenteel onderzoek gebruikt om de patiëntenzorg te verbeteren. Het doen van translationeel onderzoek is niet nieuw, en geldt als uitgangspunt bij onderzoek in academische ziekenhuizen. Echter de kennis uit fundamenteel onderzoek wordt nog niet altijd voldoende benut in onderzoek naar de dagelijkse zorgtoepassing; het vergt veel samenwerking tussen verschillende mensen en partijen. Ik kon het translationeel onderzoek uitvoeren omdat ik de mogelijkheid had om samen te werken en te praten met artsen, psychologen en therapeuten uit de praktijk. Daarnaast bleef ik betrokken bij fundamenteel onderzoek in het veld van experimentele psychologie en het veld van neurowetenschappen door het overleg op de universiteit. Met de resultaten uit beide vormen van onderzoek, samengevat in dit proefschrift, is weer een kleine stap gezet in het verder ontrafelen van de aandachtstoornis die “neglect” wordt genoemd en in het verbeteren van diagnostiek en behandeling van patiënten met neglect.

Dankwoord

Onderzoek doe je niet alleen. Veel mensen hebben bijgedragen aan de studies in dit proefschrift, waarvoor dank. Er zijn een aantal mensen die ik in het bijzonder wil bedanken.

Prof. Dr. Visser-Meily, beste Anne. Ik wil je enorm bedanken voor je goede begeleiding en betrokkenheid. Ik waardeer je efficiëntie, je constructieve houding en vooral je bijdrage als revalidatiearts. Je hebt een duidelijke visie op patiëntenzorg en hoe onderzoek daarin kan bijdragen. Daar heb ik meer van geleerd dan ik vooraf misschien had gedacht en neem ik zeker met me mee in mijn verdere loopbaan.

Dr. Nijboer, beste Tanja. Wat heb ik veel van jou geleerd. Ik had me geen betere copromotor kunnen wensen. Je hebt me precies op de juiste manier uitgedaagd, door veel van me te vragen maar vooral ook heel veel terug te geven. Inhoudelijk heb je een grote rol gespeeld in dit traject, waar ik je in het bijzonder voor wil bedanken. Ik heb veel opgestoken van jouw kijk op de neuropsychologie, theoretische kennis en schrijfvaardigheid. Ik heb bewondering voor de studies die je allemaal weet op te zetten en het tempo waarin je dit doet. Je hebt een geweldige onderzoeksgroep om je heen en ik ben blij dat ik daar de afgelopen jaren deel van mocht uitmaken.

Het opzetten en uitvoeren van de PAiR studie werd door vele mensen in De Hoogstraat gedragen: secretaresses (Michele en Birsen), planners, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, logopedisten, verpleegkundigen, psychologen, arts-assistenten, artsen, directie en medewerkers van de technische dienst. Ik wil iedereen bedanken voor hun essentiële rol in dit onderzoek. Ik heb De Hoogstraat leren kennen als een gastvrije plek voor onderzoekers. In het bijzonder wil ik Anja, Mirjam, Janet, Lara en Renée bedanken. Voor het laten slagen van PAiR was het cruciaal om steun te hebben vanuit de verschillende disciplines. Ook wil ik de verpleegkundigen, ergotherapeuten en fysiotherapeuten bedanken voor het invullen van maar liefst 1470 (!) observatielijsten.

De revalidanten en controleproefpersonen die hebben meegedaan aan ons onderzoek ben ik zeer dankbaar, zonder hun vrijwillige inzet had dit proefschrift er niet gelegen. Speciale dank gaat uit naar alle revalidanten die hebben meegedaan met PAiR. Het was een intensieve studie maar desondanks bleef iedereen trouw naar de behandelsessies en metingen komen.

Via deze weg wil ik het Revalidatiefonds bedanken voor de subsidie die dit project mede mogelijk heeft gemaakt.

Merel, Roemi, Marit, Inge, Sanne en Irene, jullie hebben geweldig werk verzet. Samen hebben we zo'n 600 meetsessies en 690 behandelsessies uitgevoerd. Stuk voor stuk waren jullie enthousiast en betrokken bij het project. Ik wil jullie enorm bedanken voor jullie bijdrage, zonder jullie was het niet gelukt!

Mijn collega's in het kenniscentrum: de senioronderzoekers, Andrie, Carlijn, Nienke en alle studenten wil ik bedanken voor de fijne sfeer in De Hoogstraat. Prof. Dr. Post, Marcel, bedankt voor de goede samenwerking bij het USER project en de kans die ik kreeg om daar een bijdrage aan te leveren. De junioren! Toen ik net begon Anne, Annerieke, Hileen, Martin, Matagne, Mattijs, Michiel, Nienke, en later in het traject Astrid, Carlijn, Chantal, David, Eline, Eline, Elsemieke, Jessica, Joris, Joris, Karen, Leonhard, Lies, Sophie, Tijn, Vincent en niet te vergeten Hubert; ik heb een fantastische tijd gehad in het kenniscentrum. Wandelingen (al dan niet in het kader van competitie om de meeste stappen), vrijmibo's, bridge-the-gap-bo's en juniorenuities. Ik ging iedere dag met veel plezier naar De Hoogstraat, daar hebben jullie zeker aan bijgedragen. Maremka, onze projecten liepen synchroon waardoor we, onder het genot van een biertje, altijd wat te bespreken hadden. Bedankt voor de leuke tijd samen!

Lauriane, paranimf, ik was blij toen jij na je onderzoeksstage bij ons in de onderzoeksgroep bleef. Je doet fantastisch onderzoek en het is heerlijk om met jou te kunnen sparren over eigenlijk alles. Dank voor de gezelligheid tijdens de vele lunches, treinreizen en congressen. Ik vind het een eer dat je me bij staat tijdens de verdediging!

Dr. Van der Stigchel, beste Stefan. Tijdens mijn stage bij jou en Tanja kwam ik er achter hoe leuk het is om wetenschappelijk onderzoek te doen. Nu, een paar jaar later, werken we opnieuw samen en kan ik bij jou onderzoek blijven doen naar aandachtsprocessen en hoe deze verstoord kunnen raken. Dank voor het vertrouwen dat je me hebt gegeven in mijn vaardigheden als onderzoeker.

Mijn nieuwe collega's van AttentionLab, eindelijk ben ik geen *external member* meer! Bedankt dat ik de afgelopen jaren mee mocht draaien met de labmeetings. Jessica, dank voor je bijdrage aan mijn allereerste experiment, waarbij ik je opstelling mocht gebruiken en je me participanten aanleverde. Nathan, bedankt voor je adviezen en altijd nuttige feedback. Martijn, dank voor je statistische hulp. Jasper, dank voor je Matlabhulp, zelfs vanuit Italië. Joris, het is fijn om een collega te hebben die ook heen en weer pendelt tussen De Hoogstraat en de UU (al dan niet met spullen van mij in de auto), leuk dat we blijven samen werken. Ook andere collega's bij de UU wil ik bedanken voor de warme ontvangst en goede sfeer.

Ik wil alle coauteurs en andere mensen met wie ik de afgelopen jaren heb mogen samenwerken bedanken. Edwin, bedankt voor je Pythonhulp tijdens mijn onderzoeksstage. Quirien, wat was het een werk om al die scans te verzamelen, fijn dat we het samen konden uitzoeken. Mattijs, jou wil ik bedanken voor het intekenen van de laesies en je hulp bij de analyses.

Dr. Di Russo, Prof. Dr. Spinelli, Marika, Federico and Rinaldo, thank you for your hospitality during my visit in Rome.

Prof. Dr. Dijkhuizen, Prof. Dr. Kappelle, Prof. Dr. van Heugten, Prof Dr. Geurts en Prof. Dr. Dijkerman, bedankt voor het lezen en beoordelen van mijn manuscript.

Daarnaast gaat ook veel dank uit naar mijn vrienden en familie. Allereerst dank aan enkele vrienden. Melle, voor onze waardevolle vriendschap. Marije K., voor je heerlijk originele kijk op de wereld. Bart, Gerrit, Jeroen, Maurice, Nina, Rasmus, Thomas, we go way back, en nog altijd maken jullie me aan het lachen. Bart, je geeft nog steeds fantastisch (bij)les. Aniek, Ellen, Jolanda, Mara, Marije, oftewel het 20e, jullie kennen mij beter dan ik zelf. Waar jullie het er jaren geleden al unaniem over eens waren dat ik dr. zou gaan worden wist ik zeker van niet. Dan moet ik bij deze toch mijn ongelijk toegeven... Jullie zijn een heerlijk cluppie!

Dan mijn familie; oma, ooms, tantes, neven, nichten en een snel groeiend aantal achterneefjes en nichtjes, ik heb er gelukkig te veel van om op te noemen. Ik waardeer de

goede band die er als vanzelfsprekend is. In het bijzonder wil de buurtjes bedanken voor de alsmaar uitbreidende gezelligheid op de Zanddijk en jullie interesse in mijn promotietraject. Ook Rob, Gaby en Marlot, dank voor jullie gastvrijheid en interesse.

Lieve Hanna, zus en paranimf, het zal wel genetisch zijn, dat promoveren. Wellicht dat we ooit nog samen een artikel gaan schrijven. Ik hoop nog vele gesprekken met je te voeren over schrijven, programmeren en de wondere wereld van onderzoek doen. Je bent een bijzondere zus waar je op kunt bouwen. Koos, bedankt voor je altijd oprechte belangstelling. Lieve Alma, je bent met stip op één mijn lievelingsnichtje (en dat komt niet alleen omdat je mijn naam kunt zeggen).

Lieve papa, wat had ik je hier graag bij gehad. Ik mis je.

Lieve mama, dr. Simmes. Nog maar een paar jaar geleden verdedigde je je eigen proefschrift, een mooier voorbeeld kan ik niet hebben. Het is fijn om een moeder te hebben die begrijpt waar je mee bezig bent en daar oprechte interesse in heeft. Ik wil je bedanken voor de mooie basis die jij en papa me hebben gegeven in dit leven. Je bent een fantastische moeder en je staat altijd voor me klaar. Op naar nog vele wandelingen en weekendjes weg samen!

Lieve Niels, wat ben ik gek op je! Jij hebt me altijd gesteund tijdens de weg die promoveren heet. Je vergeleek mijn struggles in het onderzoek soms met het creatieve proces vanuit je eigen werk, waarmee je me nuttig advies kon geven. Waar je me kon helpen deed je dat: je speelde voor proefkonijn, hielp met het maken van figuren, maakte een video over mijn onderzoek en ontwierp de voorkant van dit proefschrift. Maar boven alles luisterde je elke dag weer geduldig naar wat ik dan ook te vertellen had. Je bent mijn allerliefste maatje, ik hou van je!

About the author

Curriculum vitae

Teuni ten Brink werd op 31 mei 1988 geboren in Nijmegen. In 2006 behaalde zij haar VWO diploma aan het Stedelijk Scholengemeenschap Nijmegen. Na een tussenjaar aan de *Vrije Hogeschool* in Driebergen volgde zij de bachelor Psychologie (studiepad Neuropsychologie) aan de Universiteit van Utrecht. Zij nam tevens deel aan de honours-minor van deze opleiding; het Von Humboldt College. Daarnaast heeft ze in 2009-2010 een bestuursjaar gedaan bij de Utrechtse Faculteitsvereniging der Sociale Wetenschappen "Alcmaeon". In 2013 behaalde zij een mastertitel in Neuropsychologie en in 2014 een mastertitel in Neuroscience & Cognition, beide aan de Universiteit van Utrecht. Gesuperviseerd door dr. Stefan Van der Stigchel en dr. Tanja Nijboer schreef zij haar masterthesis over hemianopsie, en later neglect. In 2014 startte zij haar promotieonderzoek binnen het Kenniscentrum Revalidatiegeneeskunde Utrecht onder begeleiding van prof. dr. Anne Visser-Meily en dr. Tanja Nijboer. In haar laatste jaar heeft zij onderzoekservaring opgedaan bij de Santa Lucia Foundation in Rome, onder leiding van dr. Francesco di Russo. Op dit moment is zij postdoc onderzoeker in het lab van dr. Stefan Van der Stigchel en docent aan de Universiteit van Utrecht binnen de afdeling Psychologische Functieleer.

List of publications

International publications

- Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Schut, M. J., Kouwenhoven, M., Eijsackers, A., Nijboer, T. C. W. (In press). Prism adaptation in rehabilitation? No additional effects of prism adaptation on neglect recovery in the subacute phase post-stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*.
- Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (In press). What does it take to search organized? The cognitive correlates of search organization during cancellation after stroke. *Journal of the International Neuropsychological Society*.
- Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (In press). Dynamic assessment of visual neglect: The Mobility Assessment Course as a diagnostic tool. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- De Wit, L./**Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (In press). Does prism adaptation affect visual search in spatial neglect patients: A systematic review. *Journal of Neuropsychology*.
- Ten Brink, A. F.**/Verwer, J. H., Biesbroek, J. M., Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2017) Differences between left and right-sided neglect revisited: A large cohort study across multiple domains. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39(7), 707-723.
- van der Kemp, J./Dorresteyn, M., **Ten Brink, A. F.**, Nijboer, T. C. W., Visser-Meily, J. M. A. (2017). Pharmacological Treatment of Visuospatial Neglect: A Systematic Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(4), 686-700.
- Ten Brink, A. F.**, Hajos, T. R. S., van Bennekom, C., Nachtegaal, J., Meulenbelt, H. E. J., Fleuren, J. F. M., Kouwenhoven, M., Luijkx, M. M., Wijffels, M. P., Post, M. W. M. (2017). Predictors of mobility and self-care at discharge after stroke rehabilitation in a Dutch population. *International Journal of Rehabilitation Research*, 40(1), 37-45.
- Ten Brink, A. F.**, Biesbroek, J. M., Kuijf, H., Van der Stigchel, S., Oort, Q., Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2016). The right hemisphere is dominant in organization of visual search - a study in stroke patients. *Behavioural Brain Research*, 304, 71-79.
- Ten Brink, A. F.**, Van der Stigchel, S., Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2016). You never know where you are going until you know where you have been: disorganized search after stroke. *Journal of Neuropsychology*, 10(2), 256-275.
- Ten Brink, A. F.**, Nijboer, T. C. W., Bergsma, D. P., Barton, J. J. S., Van der Stigchel, S. (2015). Lack of multisensory integration in hemianopia: no influence of visual stimuli on aurally guided saccades to the blind hemifield. *PLoS ONE* 10(4): e0122054.

- Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2015). Study protocol of 'Prism Adaptation in Rehabilitation': a randomized controlled trial in stroke patients with neglect. *BMC Neurology*, 15, 5.
- Nijboer, T. C. W., **Ten Brink, A. F.**, Van der Stoep, N., Visser-Meily, J. M. A. (2014). Neglecting posture: Differences in balance impairments between peripersonal and extrapersonal neglect. *Neuroreport*, 25(17), 1381-1385.
- Nijboer, T. C. W., **Ten Brink, A. F.**, Kouwenhoven, M., Visser-Meily, J. M. A. (2014). Functional assessment of region-specific neglect: are there differential behavioural consequences of peripersonal versus extrapersonal neglect? *Behavioural Neurology*, Article ID 526407.
- Ten Brink, A. F.**, Nijboer, T. C. W., Van der Stoep, N., Van der Stigchel, S. (2014). The influence of vertically and horizontally aligned visual distractors on aurally guided saccadic eye movements. *Experimental Brain Research*, 232(4), 1357-66.

National publications

- Ten Brink, A.F.**, Visser-Meily, J.M.A., Eijsackers, A., Kouwenhoven, M., & Nijboer, T.C.W. (2017). Ontwikkelingen in de diagnostiek van neglect: dynamischer meten is beter weten. *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, 12(3), 177-188
- Ten Brink, A.F.**, Hajos, T.R.S., van Bennekom, C.A.M., Nachtegaal, J., Meulenbelt, H.E.J., Fleuren, J.F.M., Kouwenhoven, M., Luijckx, M.M., Post, M.W.M. (2017). De Utrechtse Schaal voor de Evaluatie van klinische Revalidatie: implementatie en normgegevens. *Nederlands Tijdschrift voor Revalidatiegeneeskunde*, Juli 2017, 105-110
- Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Verwer, J. H., Eijsackers, A., Kouwenhoven, M., Nijboer, T. C. W. (2017). Links- versus rechtszijdig neglect: zoek de verschillen! En vind de overeenkomsten. *Nederlands Tijdschrift voor Revalidatiegeneeskunde*, April 2017, 65-71
- Ten Brink, A. F.**, Nijboer, T. C. W., Visser-Meily, J. M. A. (2016). Stand van zaken: De behandeling van neglect, een aandachtstoornis. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2016;160:D393
- Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2014). Effectiviteit van prisma adaptatie als behandeling voor hemispatieel neglect. *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, 9(1), 2-15
- Ten Brink, A. F.**, Nijboer, T. C.W., Van Beekum, L., Van Dijk, J., Peeters, R., Post, M. W. M., Visser-Meily, J. M. A. (2013). De Nederlandse Catherine Bergego schaal: een bruikbaar en valide instrument in de CVA zorg. *Wetenschappelijk Tijdschrift voor Ergotherapie*, 6.3, 27-35

Submitted manuscripts

- Ten Brink, A. F.**, Biesbroek, J. M., Oort, Q., Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (Under review). Peripersonal and extrapersonal visuospatial neglect based on cancellation versus bisection: A brain lesion-symptom mapping study.
- Spreij, L. A., **Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (In revision). Simulated driving after stroke: toward ecologically valid neuropsychological assessment.
- Berchicci, M., **Ten Brink, A. F.**, Quinzi, F., Perri, R. L., Spinelli, D., Di Russo, F. (Submitted). Electrophysiological evidence of the anterior insula contribution to spatial attention.

Peer reviewed abstracts: oral presentations

- Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2017, 9-10 November). Dynamic outcome measures in neuropsychological assessment; part of the symposium 'Neuropsychology beyond pen-and-paper'. Oral presentation at the Dutch Congress of Rehabilitation Medicine, Maastricht, the Netherlands.
- Spreij, L. A., **Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2017, 13-15 September). Simulated driving after stroke: toward ecologically valid neuropsychological assessment. Oral presentation at the Federation of European Societies of Neuropsychology, Maastricht, The Netherlands.
- Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2017, 22-24 May). No effects of prism adaptation on neglect in ADL - A large randomized controlled trial. Oral presentation at the Congress on Neurorehabilitation and Neural Repair, Maastricht, the Netherlands.
- Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2016, 9-10 November). The MAC, an ecological task in addition to paper-and-pencil tasks for diagnosing neglect. Oral presentation at the Dutch Congress of Rehabilitation Medicine, Maastricht, the Netherlands.
- Ten Brink, A. F.**, Verwer, J. H., Biesbroek, J. M., Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2016, 9-10 November). The difference between left versus right unilateral spatial neglect. An exploration in multiple domains. Oral presentation at the Dutch Congress of Rehabilitation Medicine, Maastricht, the Netherlands. Awarded with presentation price.
- Ten Brink, A. F.**, Verwer, J. H., Biesbroek, J. M., Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2016, 11-12 July). The difference between left versus right unilateral spatial neglect. An exploration in multiple domains. Oral presentation at the 13th Conference of the Neuropsychological Rehabilitation Special Interest Group of the WFNR, Glasgow, Scotland.
- Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Post, M. W. M., Van Dijk, J., Nijboer, T. C. W. (2013, 8-9 July). Impact of neglect in daily life: The Catherine Bergego Scale. Oral presentation at the 10th Conference of the Neuropsychological Rehabilitation Special Interest Group of the WFNR, Maastricht, the Netherlands.

Peer reviewed abstracts: posters

Spreij, L. A., **Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2017, 7 July). Simulated driving after stroke: toward ecologically valid neuropsychological assessment. Poster presentation at the Voorjaarsconferentie Nederlandse Vereniging Neuropsychologie, Groningen, the Netherlands.

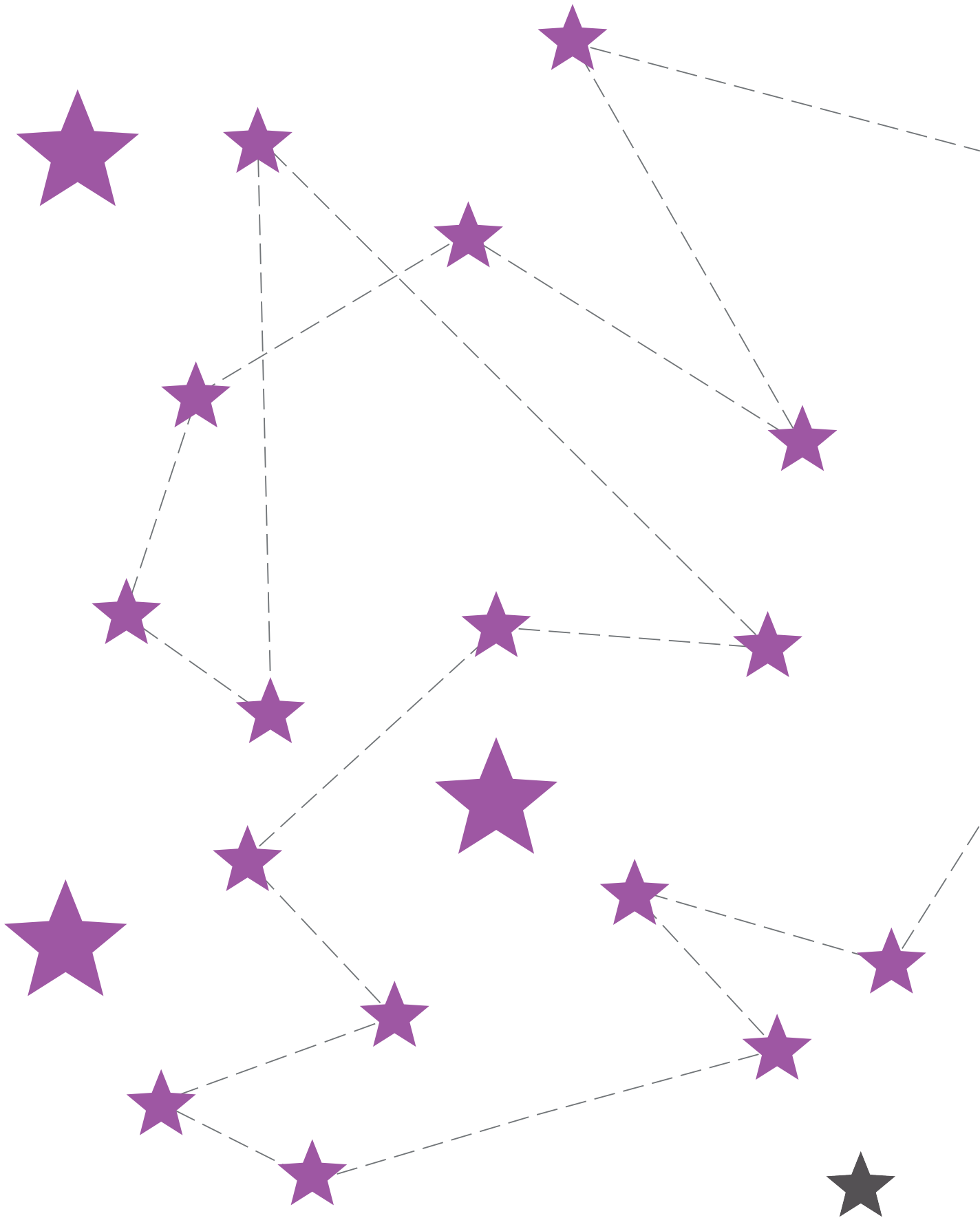
Spreij, L. A., **Ten Brink, A. F.**, Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2017, 22-24 May). Simulated driving after stroke: toward ecologically valid neuropsychological assessment. Poster presentation at the Neurorehabilitation and Neural Repair, Maastricht, The Netherlands.

Ten Brink, A. F., Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2016, 11-12 July). Prism Adaptation in Rehabilitation (PAiR). Poster presentation at the 13th Conference of the Neuropsychological Rehabilitation Special Interest Group of the WFNR, Glasgow, Scotland.

Ten Brink, A. F., Biesbroek JM, Kuijf H, Van der Stigchel S, Oort Q, Visser-Meily JMA, Nijboer TCW. (2016, 2-5 March). The neural substrate of disorganized visual search on cancellation tasks revealed by lesion-symptom mapping. Poster presentation at the 11th World Congress on Brain Injury, The Hague, the Netherlands.

Ten Brink, A. F., Verwer JH, Biesbroek JM, Visser-Meily JMA, Nijboer TCW. (2016, 2-5 March). The difference between left versus right unilateral spatial neglect. An exploration in multiple domains. Poster presentation at the 11th World Congress on Brain Injury, The Hague, the Netherlands.

Ten Brink, A. F., Visser-Meily, J. M. A., Nijboer, T. C. W. (2015, 21-22 May). Prism Adaptation in Rehabilitation (PAiR). Poster presentation at the Congress on Neurorehabilitation and Neural Repair, Maastricht, the Netherlands.



Brain Center
Rudolf Magnus



Universiteit Utrecht

ISBN 978-94-6299-829-2

217

