

## Samenvatting (Summary in Dutch)

Jaarlijks krijgen wereldwijd meer dan 15 miljoen mensen een beroerte. Een beroerte is één van de belangrijkste oorzaken van invaliditeit bij volwassenen. De impact van deze veelvoorkomende en ernstige aandoening is aanzienlijk. Een beroerte leidt vaak tot fysieke en psychologische beperkingen die gevolgen hebben op het dagelijks en sociaal functioneren. Spierzwakte van een arm is één van de meest voorkomende gevolgen, en komt in de vroege fase na de beroerte voor bij meer dan 60% van de patiënten. Zelfstandig wassen en aankleden, een broodje smeren en naar het toilet gaan zijn dan vaak niet meer vanzelfsprekend. Een verstoorde armfunctie hangt samen met een lagere kwaliteit van leven. Of verbetering van de armfunctie leidt tot verbetering van kwaliteit van leven op de lange termijn was eerder nog niet onderzocht.

Herstel na een beroerte verloopt bij iedere patiënt anders en in een variërend tempo. Vooral in de eerste paar maanden na een beroerte is de kans op herstel het grootst en vindt er verbetering plaats in de motorische functie van de verlamde arm. Een groot deel van de patiënten laat (gedeeltelijk) herstel van de verlamming zien, maar een kwart tot ongeveer één derde van de patiënten herstelt niet tot nauwelijks en behoudt een ernstig aangedane arm- en handfunctie. Daarom is het belangrijk om zo snel mogelijk te starten met revalideren. Voor veel dagelijkse activiteiten is de inzet van beide armen belangrijk. Het uitvoeren en oefenen van activiteiten met twee handen krijgt dan ook veel aandacht tijdens de revalidatie. Aangezien er veel verschillende revalidatiebehandelingen mogelijk zijn (onder andere oefentherapie, spiegeltherapie en elektrostimulatie), kiest de therapeut meestal de behandeling die het beste overeenkomt met de doelen en wensen van een patiënt.

Wetenschappelijk onderzoek naar behandelingen voor het herstel van de armfunctie heeft vooral plaatsgevonden in de chronische stabiele fase na een beroerte (vanaf 6 maanden na de beroerte). De eerste 3 maanden na een beroerte worden vaak gezien als de revalidatiefase, de fase waarin de hersenen zich het beste kunnen herstellen. Helaas ontbreekt er nog goed wetenschappelijk bewijs van het effect van behandelingen die het herstelvermogen van de hersenen kunnen bevorderen. De afgelopen jaren is er groeiende interesse in het gebruik van niet-invasieve hersenstimulatie om het herstel van motorische functie te verbeteren. Het gebruik van niet-invasieve hersenstimulatie in de vroege fase na een beroerte en de langetermijneffecten op armfunctie hebben nog weinig aandacht gekregen in de wetenschappelijke literatuur.

In dit proefschrift wordt gefocust op herstel van armfunctie na een beroerte, en op de mogelijkheden van niet-invasieve hersenstimulatietechnieken, in het bijzonder transcraniële magnetische stimulatie (TMS), om de armfunctie te verbeteren.

In **Hoofdstuk 1** wordt een overzicht van de opbouw van dit proefschrift gegeven. De gevolgen van een beroerte op armfunctie en kwaliteit van leven worden besproken. Daarnaast wordt TMS geïntroduceerd als een neuro-modulerende techniek om herstel van de arm te bereiken. Het monitoren en het evalueren van motorisch herstel wordt ook beschreven.

### **Deel I Beperkingen en herstel na een beroerte**

In **Hoofdstuk 2** hebben we de overeenkomsten beschreven van reikbewegingen met de arm en hand tussen ratten en mensen in de subacute fase na een beroerte. De relatie van de reikbewegingen met uitkomstmaten uit de kliniek werd ook bekeken. De reikbeweging (het reiken naar voedsel op een plateau) is een gedragsmatige methode waarmee een onderscheid gemaakt kan worden tussen werkelijk herstel van armfunctie en compensatie. De taak kan uitgevoerd worden door zowel ratten als mensen, wat van belang is voor translationeel onderzoek (de brug tussen laboratoriumonderzoek en de klinische praktijk). In totaal werden er 12 patiënten geïncludeerd vanuit de B-STARS studie (Brain STimulation for Arm Recovery after Stroke) en 17 ratten vanuit een soortgelijk preklinisch onderzoek. De bewegingspatronen van de reikbeweging lieten significante gelijkenissen zien tussen ratten en mensen. Beiden lieten significante verbeteringen zien op de bewegingselementen over de tijd. Op de eerste meting na de beroerte zagen we zwakte van de spieren en een vertraagd herstel in spieren van de onderarm en hand/poot. Ratten vertoonden bij bepaalde bewegingselementen (bijvoorbeeld semi-gebogen vingers, richten, pronatie en grijpen) vanaf het begin een bijna normale uitvoer, waardoor er geen verbetering over de tijd meetbaar was. De reikbeweging liet sterke samenhang zien met de veel gebruikte uitkomstmaten uit de kliniek in de eerste drie maanden na een beroerte. Concluderend lijkt de reikbeweging een waardevolle en effectieve translationele taak voor het beoordelen van motorisch herstel bij mensen en ratten met een beroerte.

**Hoofdstuk 3** richt zich op de vergelijking tussen zelfrapportage en observationele klinische maten voor verbetering van de armfunctie bij patiënten met een beroerte. Het herstel van de paretische arm kan worden beoordeeld door een clinicus (observationeel) of door de patiënt zelf (zelfrapportage). Voor deze studie includeerden wij 159 patiënten met een herseninfarct en een paretische arm. Het tijdsbestek na een beroerte (0–3 of 3–6 maanden) leek geen invloed te hebben op de overeenkomst tussen de observationele en zelf-gerapporteerde metingen: er waren meer overeenkomsten dan verschillen tussen de metingen. In het geval van een verschil tussen de metingen waren de zelfrapportages pessimistischer (86%) in de eerste 3 maanden na beroerte in vergelijking tot de 3 maanden daarna (39%). Zelf-gerapporteerde metingen kunnen worden gebruikt als aanvulling op observationele metingen om het herstel van de arm te beoordelen. Informatie over het

vermogen en het gebruik van de paretische arm buiten de behandeling is waardevol voor klinici, omdat het meer inzicht geeft in het perspectief van de patiënt.

In **Hoofdstuk 4** hebben we gekeken naar de langetermijnrelatie tussen herstel van armfunctie en veranderingen in kwaliteit van leven na ontslag uit een klinische revalidatiesetting. In totaal konden er 250 patiënten uit de FIT-Stroke studie worden geïncludeerd. Deze patiënten waren onderzocht bij ontslag uit de klinische revalidatiesetting en 12 weken na het ontslag. De resultaten van onze studie laten zien dat armfunctie (bij ontslag uit een revalidatiesetting) een belangrijke voorspeller is voor kwaliteit van leven 3 maanden later. Een verbetering in kwaliteit van leven is positief gerelateerd aan verbeteringen in armfunctie. Het is dus belangrijk om de behandeling van armfunctie ook na ontslag uit een revalidatiesetting voort te zetten. Het monitoren en behandelen van armfunctie in deze periode kan bijdragen aan een hogere kwaliteit van leven voor deze patiënten.

## **Deel II Streven naar optimaal herstel – niet-invasieve hersenstimulatie in de revalidatie na een beroerte**

De bevindingen van een systematische review van de literatuur over en een meta-analyse van de timing van het inzetten van repetitieve TMS (rTMS) voor verbetering van de armfunctie na een beroerte, zijn beschreven in **Hoofdstuk 5**. In totaal voldeden er 38 studies, met 1.074 patiënten met een beroerte, aan de inclusiecriteria en konden deze worden geïncludeerd in de meta-analyse. De timing van het starten van de behandeling na een beroerte was op de volgende manier gecategoriseerd: acuut tot vroeg subacuut (< 1 maand), vroeg subacuut (1–3 maanden), laat subacuut (3–6 maanden) en chronisch (> 6 maanden). rTMS bleek effectief als behandeling te zijn wanneer deze werd gestart binnen de eerste maand na een beroerte, maar niet als de behandeling aanving in de vroege subacute fase of chronische fase na een beroerte. Dit voordelige effect werd alleen gevonden voor uitkomstmaten die meten op het niveau van functie (gemeten met de Fugl-Meyer Arm score), maar niet op het niveau van activiteit. De rTMS studies die zijn uitgevoerd met patiënten met een beroerte waren echter heterogeen, met variërende uitkomstmaten en relatief kleine groepsgroottes. Daarom moeten de resultaten met (enige) voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Op basis van de bevindingen werd de aanbeveling gedaan om een gestandaardiseerde set van metingen te ontwikkelen voor het testen en evalueren van armfunctie.

**Hoofdstuk 6** beschrijft het studieprotocol van het klinische B-STARS onderzoek (Brain STimulation for Arm Recovery after Stroke). De primaire onderzoeksvraag van de studie, die tijdens het schrijven van dit proefschrift nog lopende was, is het vaststellen van het therapeutische effect van contralaterale continuerende inhiberende theta burst stimulatie (cTBS) op het herstel van de paretische arm 3 maanden na een beroerte. B-STARS is een prospectief,

gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerd klinisch onderzoek. Deelnemende patiënten worden gerandomiseerd ingedeeld in een 'echte' of placebo hersenstimulatiegroep, wat wordt gevolgd door een training voor de arm in de standaardzorg. Niet-invasieve hersenstimulatie bestaat uit 10 dagelijkse sessies van cTBS van het contralaterale handgebied van de primaire motorische cortex over een periode van 2 weken. De eerste cTBS-sessie wordt binnen 3 weken na de beroerte uitgevoerd. Optioneel kunnen de patiënten vijf MRI-scans ondergaan, zodat de hersenreorganisatie beoordeeld kan worden. De primaire uitkomstmaat is een armfunctiescore, die de grijp-, grip-, knijp- en grove bewegingen beoordeelt (action research arm test), die wordt gemeten drie maanden na de beroerte.

**Hoofdstuk 7** laat de resultaten zien van een kwalitatieve studie die is uitgevoerd als onderdeel van de B-STARS trial in een gespecialiseerd revalidatiecentrum. De data zijn verzameld door semigestructureerde face-to-face interviews met 13 patiënten met een beroerte die de 10-daagse TMS-interventie voor het herstel van de arm hadden voltooid. De interviews werden opgenomen, getranscribeerd en geanalyseerd middels thematische analyse. Belangrijke componenten die gerelateerd zijn aan de positieve ervaring met het design en het ondergaan van de behandeling zijn het comfort (moment van ontspanning) en de sensatie van een pijnloze behandeling zonder bijwerkingen. Belangrijke zorgen waren de onzekerheid en angst over mogelijke negatieve consequenties en de groepsindeling (wel of geen placebo). Deze studie toont aan dat TMS goed wordt ontvangen door beroerte-patiënten met een armparese.

Tenslotte worden in **Hoofdstuk 8** de belangrijkste bevindingen samengevat en besproken. De focus ligt daarbij op het begrijpen en het evalueren van beperkingen en herstel na een beroerte, met als uiteindelijk doel het streven naar optimaal herstel – door bijvoorbeeld het gebruik van niet-invasieve hersenstimulatie. Vervolgens worden in dit hoofdstuk de methodologische overwegingen bediscussieerd in relatie tot de onderzoekspopulatie, de onderzoeksopzet en de uitkomstmaten van de gebruikte studies. Tot slot worden de klinische implicaties en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gegeven.