

Samenvatting

Transcraniële elektrische stimulatie (tES) is een niet-invasieve neuromodulatietechniek waarbij lage stromen door de hersenen worden gestuurd via elektroden op de hoofdhuid. Afhankelijk van de stroompolariteit kan tES de activiteit van motorische gebieden die actief zijn tijdens motorische leertaken remmen of versterken. Daardoor zou transcraniële elektrische stimulatie mogelijk een rol kunnen spelen in het herstel van motorische stoornissen na een beroerte door het evenwicht tussen hemisferen te herstellen (interhemisferische inhibitie) of door verdere ondersteuning van de verhoogde betrokkenheid van motorische gebieden die voor de beroerte minder betrokken waren (vicariatmodel) op een patiënt-specifieke manier (bimodaal evenwichtsherstelmodel). Dit proefschrift is gericht op het evalueren en verbeteren van de toepassing van tES, met een focus op tDCS, bij patiënten na een beroerte door 1) het identificeren en begrijpen van elektrofyysiologische maten voor motorisch leren, 2) het repliceren van een nieuw type tES dat zich richt op het gehele *resting-state* motorisch netwerk, 3) het ontwikkelen van methoden om beroerte laesies op te nemen in volumegeleidingsmodellen, en 4) het bepalen of conventionele stimulatie protocollen geschikt zijn om de motorische gebieden van patiënten te stimuleren zonder individualisering naar de hersenanatomie en functie.

Hoofdstuk 1 gaf een algemene inleiding op beroerte en de potentiële rol van transcraniële elektrische stimulatie in het herstel van motorische stoornissen na een beroerte. Dit proefschrift beoogt de huidige uitdagingen van de toepassing van tDCS bij patiënten met een beroerte te begrijpen met behulp van EEG en tDCS simulatie in op MRI gebaseerde hoofdmodellen van patiënten. Hoofdstuk 2 beschrijft een studie waarin EEG-maten van motorisch leren werden geïdentificeerd bij gezonde proefpersonen. Proefpersonen voerden een eenvoudige en complexe motorische leertaak uit die dezelfde kracht maar verschillende precisie vereisten. Een hoger theta *power* in de contralaterale primaire motorische cortex en de cinguli gebieden was geassocieerd met een hogere leersnelheid: een grotere toename van de absolute prestatie in de tijd. Deze toename in theta *power* vertegenwoordigt waarschijnlijk het cognitieve aspect van het verwerken van fouten tijdens het motorisch leren. Bovendien was de ipsilaterale M1 bèta-suppressie groter in de complexe taak, maar niet geassocieerd met hogere leersnelheden. In de contralaterale hemisfeer verschilde bèta *power* niet tussen de leertaken. Deze bevindingen suggereren dat het monitoren van contralaterale M1 beta *power* mogelijk niet informatief is voor motorische leren, maar de verandering van vooral de ipsilaterale M1 beta suppressie gedurende het leren dat mogelijk wel is.

In Hoofdstuk 3 werden de effecten onderzocht van een nieuwe transcraniële gelijkstroom stimulatie (tDCS) configuratie die het gehele *resting-state* motorische netwerk stimuleert middels een totaal van 8 elektroden verdeeld over de motorische cortex. Motorische netwerk stimulatie neemt daarmee een nieuwe benadering in vergelijking met conventionele protocollen die alleen de contralaterale hemisfeer stimuleren en de ipsilaterale M1 ofwel negeren danwel onderdrukken. Proefpersonen ontvingen motorisch netwerk tDCS, conventionele

anodale tDCS, en *sham* tDCS sessies in willekeurige volgorde in 3 aparte experimentele sessies waar tenminste 48 uur tussen zat. Motorische netwerk tDCS en conventionele tDCS leidden verrassend genoeg niet tot een verhoging van corticospinale exciteerbaarheid ten opzichte van *sham* stimulatie. De literatuur noemt verschillende bronnen van variabiliteit binnen en tussen proefpersonen die dit gebrek aan consistente stimulatie effecten kunnen verklaren. Echter, de resultaten dragen ook bij aan een toenemende hoeveelheid literatuur die de potentie van tDCS om corticospinale exciteerbaarheid en motorisch leren te moduleren betwist. Samenvattend bieden de bevindingen van hoofdstuk 3 bieden geen basis voor vervolgmetingen van het motorisch netwerk tDCS bij patiënten met een beroerte.

In hoofdstuk 4 is een methode ontwikkeld om de elektrische velden van tES bij patiënten met een beroerte te simuleren. Deze methode combineert twee bestaande toolboxes om het automatisch modelleren van laesies na een beroerte in de hersenen mogelijk te maken. De methode werd toegepast bij patiënten met een chronische beroerte om de invloed van de geleidbaarheid van de laesie op het elektrische veld rondom het motorisch handgebied te bepalen. Het lokale elektrische veld binnen het stimulatiedoel werd veranderd door de laesie, afhankelijk van de elektrische geleidbaarheid van de laesie, de laesiegrootte en de locatie ten opzichte van het gebied van interesse. Deze studie toonde dan ook aan dat het negeren van de laesie in de toepassing van tDCS bij patiënten met een beroerte kan leiden tot suboptimale stimulatie. Indien de gebruikelijke aanname dat de laesie een volume van hersenvocht is niet klopt, kan dit leiden tot onjuiste schattingen van de effecten van de laesie op het lokale elektrische veld. Het opnemen van laesies ten gevolge van beroerte in volumegeleidingsmodellen kunnen helpen tDCS beter te richten in deze patiënten.

Hoofdstuk 5 behandelt de schatting van de elektrische geleidbaarheid van laesies van patiënten met een beroerte. De methode gebruikt (gesimuleerde) elektrische potentialen op de hoofdhuid, met ruis, als gevolg van tDCS-simulatie in een model met een vaste geleidbaarheid van de laesie (d.w.z. de patiënt), en een model waarin de geleidbaarheid van de laesie variabel was. Door het minimaliseren van de fout tussen de twee modellen, kon de geleidbaarheid van de laesie worden geschat. De relatieve schattingsfout van de methode werd beoordeeld voor verschillende aantallen elektroden, laesiegeleiding en laesievolumes. Hogere geleidbaarheid van de laesie, grotere laesievolumes en minder dieper gelegen laesies resulteerden in lagere fout van de geschatte geleidbaarheid. De methode had relatieve schattingsfouten onder 5% bij kleine fouten in de EEG-elektrode locatie registratie, maar presteerde slecht voor laesies kleiner dan 50 ml. Deze resultaten suggereren dat de geleidbaarheid van de laesies die de grootste effecten uitoefenen op de lokale elektrische velden in de hersenen met de hoogste betrouwbaarheid kunnen worden geschat. Experimentele gegevens zijn nodig om de beschreven methode te valideren.

Hoofdstuk 6 onderzocht of een one-fits-all benadering voor de stimulatie elektrode configuraties geschikt is voor het toepassen van tDCS bij patiënten met een beroerte. MRI werd gebruikt om een op anatomie gebaseerde stimulatiedoel in de motorische cortex te bepalen en EEG werd geanalyseerd om een motorisch doel op basis van functioneren te bepalen. De stimulatie-elektroden die beide doelen maximaal stimuleerden werden geïdentificeerd door optimalisatie. Patiënten met een beroerte hadden meer variabele, significant lagere en vaker omgekeerde elektrische veldsterktes binnen stimulatiedoelen dan gezonde controles bij gebruik van de conventionele, one-fits-all benadering van tDCS. Het optimaliseren van de elektrodeposities om de elektrische veldsterkte te maximaliseren verhoogde de elektrische velden van patiënten met een beroerte voor zowel de anatomische als de functionele doelen naar hetzelfde niveau als conventionele anodale tDCS in gezonde controles. Het bleef echter significant lager dan geoptimaliseerde elektrodeposities in gezonde controles. Deze resultaten impliceren dat de conventionele anodale tDCS leidt tot kleinere en inconsistente elektrische veldsterkte bij patiënten met een beroerte en kan de gemengde bevindingen in klinische tDCS experimenten mogelijk deels verklaren. Experimentele gegevens moeten worden verzameld om na te gaan of het verminderen van de elektrische veldsterkte variabiliteit ook leidt tot een vermindering van de variabiliteit op de stimulatie respons.

In hoofdstuk 7 worden de belangrijkste bevindingen van elk hoofdstuk van dit proefschrift besproken, gevolgd door de implicaties en methodologische overwegingen binnen de bredere context van de toepassing van tDCS bij patiënten met een beroerte, waarbij verschillende richtingen voor toekomstige onderzoek worden voorgesteld.

