

De relatie tussen hersenenactiviteit en herstel van arm- en handfunctie na een beroerte

Het 4D-EEG-programma

L. Haring, M. Saes, S. Zandvliet, C. Winter, A. Andringa
namens het 4D-EEG-consortium

Op welke wijze hangt herstel van arm- en handvaardigheid in de eerste zes maanden na een beroerte (CVA) samen met veranderingen in de hersenen? Hoe kan deze kennis leiden tot verdere ontwikkeling van doelgerichte therapieën? Wat is het effect van spontaan neurologisch herstel op verbetering van functionaliteit na een CVA? Kunnen we het voorspellen? Dit zijn vragen waar het 4D-EEG-programma een antwoord op probeert te geven. In het 4D-EEG-programma maken wij gebruik van geavanceerde technieken zoals beeldvorming met magnetische resonantie (MRI), *Diffusion Tensor Imaging* (DTI, of tractografie), *high-density elektro-encefalografie* (EEG) en een haptische robot waarmee deelnemende patiënten herhaald in tijd worden gemeten gedurende de eerste zes maanden na een beroerte.

Per jaar worden er ongeveer 41.000 mensen in een ziekenhuis in Nederland opgenomen na een cerebrovasculair accident (CVA).¹ Circa 80% van de patiënten heeft direct na het CVA beperkingen van de bovenste extremiteit.² Tot op heden zien wij dat minder dan de helft van CVA-patiënten met een ernstige parese enige arm- en handfunctie terugkrijgt.^{3,4} De afgelopen jaren heeft het onderzoek zich daarom met name gericht op prognostische indicatoren die wijzen op gunstig functioneel herstel.⁵⁻⁷ Hoewel wij uit eerder onderzoek, EXPLICIT-stroke, weten dat er na een CVA zowel primair neurologisch herstel (restitu-

tie) als compensatiegedrag (substitutie) plaatsvindt, is nog niet geheel duidelijk op welke wijze dit precies het herstel van arm- en handvaardigheid beïnvloedt.⁸ Vanuit het EXPLICIT-stroke-programma (de voorloper van het 4D-EEG-programma) zijn er goede aanwijzingen dat werkelijk neurologisch herstel zich beperkt tot de eerste 8 tot 10 weken na CVA.⁹ De functionele verbeteringen, die na deze periode worden behaald, lijken met name te komen omdat de patiënten door training geleidelijk aan beter leren om te gaan met het bestaande functieverlies.^{9,10} Met het 4D-EEG-programma proberen wij, door het herhaaldelijk meten van hersenenactiviteit in de eerste zes maanden na het CVA, de onderliggende herstelmechanismen verder in kaart te brengen. De term '4D' in het 4D-EEG-programma verwijst naar het lokaliseren van hersenenactiviteit met EEG in de drie dimensies (3D) die we kennen, echter 'tijd' vormt hier de vierde dimensie zowel in de analyse als bij het herhaald meten tijdens het klinisch beloop. Meer kennis over functioneel herstel zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van beter afgestemde en doelgerichte revalidatietherapieën. Daarnaast hopen wij met de 4D-EEG-studie ook de huidige predictiemodellen te verbeteren om zo vroeg mogelijk het herstel van de arm-hand functie te kunnen voorspellen. Op deze manier kan tijdig worden ingezet op optimalisering van de bewegingsvaardigheid dan wel zelfredzaamheid.

Eén van de vernieuwende aspecten van het 4D-EEG-programma is de ontwikkeling van een EEG-methode waarmee wij nauwkeurig hersenenactiviteit kunnen lokaliseren. Tijdens de EEG-metingen kijken we naar de dynamische reacties van verschillende hersengebieden op een verstoring van het motorische en somatosensorische systeem. Dit doen wij door tijdens de EEG-meting polsbewegingen van de patiënt te 'verstoren' met een haptische robot (figuur 1). Vervolgens wordt er getracht deze verstoringen, die unieke frequenties bevatten, in de sensomotorische gebieden van de hersenschors terug te vinden.¹¹ Naast het lokaliseren van de betrokken hersengebieden kunnen

Eindverantwoordelijken en ERC advanced grant-houders van het 4D-EEG-programma:

Prof. dr. G. (Gert) Kwakkel, afdeling revalidatiegeneeskunde, VUmc
Prof. dr. F.C.T. (Frans) van der Helm, 3ME-faculteit, TU-Delft

Op basis van het 4D-EEG consortium:

Hoofdonderzoekers VU-VUmc: prof. dr. Andreas Daffertshofer, dr. Carel Meskers, dr. Jan de Munck, dr. Erwin van Wegen

Uitvoerend onderzoekers VUmc: drs. Aukje Andringa, drs. Luuk Haring, drs. Mique Saes, drs. Sarah Zandvliet, drs. Caroline Winters

Onderzoekers 3ME-faculteit TU-Delft: dr. ir. Alfred Schoute, dr. Teodoro Solis-Escalante, dr. Mark van de Ruit, dr. Yuan Yang, drs. Nadia Kalogianni, drs. Lena Filatova PDEng, drs. Martijn Vlaar

Onderzoekers Northwestern University Feinberg School of Medicine: prof. dr. Julius P.A. Dewald, dr. Jun Yao



Foto: DigiDaan

> **Figuur 1.**
EEG-meting waarbij rechterhand van de persoon in de haptische robot is geplaatst.

we zo ook de interacties in kaart brengen tussen de betrokken hersengebieden onderling, alsmede tussen de hersengebieden en het spierskeletstelsel. Het neurologische en functionele herstel van arm- en handvaardigheid wordt op vaste tijdstippen na het CVA middels valide klinische meetinstrumenten vastgelegd. Belangrijkste uitkomstmaten zijn hierbij de *Action Research Arm Test* en het motorische deel van de *Fugl-Meyer Arm Assessment*. Door veranderingen in hersenactiviteit te relateren aan functioneel herstel proberen wij verder inzicht te krijgen in wat er werkelijk over de tijd heen plaatsvindt in de hersenen.

De subsidie voor het 4D-EEG-programma is verkregen op basis van een zogenaamde *Advanced Grant Laureaat* die in 2012 door de *European Research Council* is toegekend aan prof. dr. Frans van der Helm (faculteit 3ME, TU Delft) en prof. dr. Gert Kwakkel (afdeling revalidatiegeneeskunde, VUmc). Centraal in het 4D-EEG onderzoek staat de samenwerking tussen multidisciplinaire onderzoeksteams in het VUmc, de Technische Universiteit Delft, de Vrije Universiteit en de Northwestern University in Chicago als ook de samenwerking met vele revalidatiecentra en ziekenhuizen in Nederland (figuur 2). De eerste screening van potentiële deelnemers wordt gedaan door artsen, verpleging en paramedici binnen de meewerkende centra waarna de uitvoerend onderzoekers van het VUmc de geschikte kandidaten includeren en volgen gedurende de eerste zes maanden na de beroerte. Op dit moment wordt hard gewerkt om voor het eind van 2016 de beoogde 50 CVA-patiënten te hebben geïncludeerd. Naast deze 50 patiënten in de acute fase worden er ook 21 patiënten onderzocht die al

langer geleden een CVA hebben gehad. Door hen te vergelijken met gezonde proefpersonen kunnen we de methode valideren en vaststellen hoe hersenactiviteit van CVA-patiënten in de chronische fase verschilt van die van gezonde personen.

Omdat het moment van meten cruciaal is en onafhankelijk moet zijn van locatie van opname is een rolstoelvriendelijke bus ingericht, waarin de EEG meetapparatuur en een 150 kg zware haptische robot is geplaatst (figuur 3). De meetbus is volledig gecertificeerd conform de veiligheidsnormen en fungeert als poliklinische ruimte van het VUmc. Zo kan iedere deelnemer op vaste tijden na het CVA worden gemeten, ongeacht locatie van verblijf (ziekenhuis, revalidatiecentrum, verpleeghuis of thuis). Op deze manier wordt de belasting van de deelnemer zoveel mogelijk beperkt en daarmee de uitval van patiënten die geen metingen meer willen ondergaan. Bovendien kunnen



> **Figuur 2.**
Deelnemende universiteiten, revalidatiecentra en ziekenhuizen.

patiënten op vaste tijdstippen na hun beroerte gestandaardiseerd worden bezocht wat niet alleen een veel nauwkeuriger beeld geeft van het herstel profiel maar ook ten goede komt aan de vergelijkbaarheid tussen de patiënten onderling over de tijd.

REFERENTIES

1. Vaartjes I, Bots ML, Dis I van, Koopman C, Visseren FLJ. Hart- en vaatziekten in Nederland 2013, cijfers over leefstijl, risicofactoren, ziekte en sterfte. Harstichting (2013) op <<https://www.hartstichting.nl/downloads/cijferboek-2013>>.
2. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:741-54.
3. Nijland RHM, Wegen EEH van, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G. Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery: early prediction of functional outcome after stroke: the EPOS cohort study. *Stroke* 2010;41:745-50.
4. Kwakkel G, Kollen BJ, Grond J van der, Prevo AJH. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003;34:2181-6.
5. Winters C, Wegen EEH van, Daffertshofer A, Kwakkel G. Generalizability of the Proportional Recovery Model for the Upper Extremity After an Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2015;29:614-22.
6. Veerbeek JM, Kwakkel G, Wegen EEH van, Ket JCF, Heymans MW. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke* 2011;42:1482-8.
7. Kwakkel G, et al. Predictive value of the NIHSS for ADL outcome after ischemic hemispheric stroke: does timing of early assessment matter? *J Neurol Sci* 2010;294:57-61.
8. Buma F, Kwakkel G, Ramsey N. Understanding upper limb recovery after stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2013;31:707-22.
9. Kwakkel G, et al. Effects of Unilateral Upper Limb Training in Two Distinct Prognostic Groups Early After Stroke: The EXPLICIT-Stroke Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair* (2016). doi:10.1177/1545968315624784.
10. Kwakkel G, Veerbeek JM, Wegen EEH van, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol* 2015;14:224-34.
11. Vlugt E de, Schouten AC, Helm FCT van der. Closed-loop multivariable system identification for the characterization of the dynamic arm compliance using continuous force disturbances: a model study. *J Neurosci Methods* 2003;122:123-40.



Foto: DigiDaan

> Figuur 3.

Hersenmeetbus met van links naar rechts: prof. dr. Andreas Daffertshofer, dr. Jan de Munck, dr. Erwin van Wegen, dr. Carel Meskers, drs. Caroline Winters, prof. dr. Gert Kwakkel & (voormalig medewerker) dr. Juhani Dabek.

Het 4D-EEG-programma is een vervolg op het onlangs afgeronde EXPLICIT-stroke onderzoek (www.explicit-stroke.nl). Het 4D-EEG-programma wordt mogelijk gemaakt door een 'advanced grant' van de Europese Raad voor Wetenschappelijk onderzoek (ERC) toegekend aan prof. dr. Frans van der Helm van de Technische Universiteit Delft en prof. dr. Gert Kwakkel van het VU medisch centrum.

Meer informatie over het 4D-EEG-programma kunt u vinden op de website www.4Deeg.eu.

Correspondentie

A.Andringa@vumc.nl