



Samenvatting (Summary in Dutch)

**Herstel van arm- en handvaardigheid,
vroegtijdig na een beroerte:
prognose en interventie**

Een beroerte is een van de belangrijkste oorzaken van chronische invaliditeit bij volwassenen. Ongeveer 80% van de patiënten heeft direct na de beroerte een verlamming of parese van de arm en hand. Hoewel spontaan neurologisch herstel gedurende de eerste weken na een beroerte bij veel patiënten leidt tot verbeterde motorische functies, laten diverse longitudinale studies zien dat bij 30 tot 66% van de patiënten de aangedane arm en hand 6 maanden na de beroerte nog niet volledig is hersteld. Een parese van de arm en hand kan het uitvoeren van activiteiten in het dagelijks leven (ADL) ernstig beperken. Als gevolg van de vergrijzing zal naar verwachting het aantal patiënten met een beroerte in de toekomst sterk toenemen. Gezien de vergrijzing en de impact van een beroerte op de ADL is het van groot belang om de kwaliteit en doelmatigheid van de zorg verder te verbeteren. Kennis over de functionele prognose speelt hierbij een belangrijke rol. Een vroegtijdige en juiste voorspelling van het functionele herstel, bij voorkeur al gemaakt tijdens het verblijf op een 'ziekenhuis stroke unit' (ZSU), kan bijdragen aan het correct informeren van de patiënt en familie, het in gang zetten van een adequaat ontslag- en verwijsbeleid, het formuleren van realistische en haalbare behandeldoelen en het kiezen van een adequate interventie. In het eerste deel van dit proefschrift (hoofdstukken 2 tot en met 4) staat de vraag centraal of het mogelijk is om al gedurende de eerste dagen na een beroerte te voorspellen wie wel en wie niet zal herstellen voor wat betreft de arm- en handvaardigheid 6 maanden na het doormaken van een beroerte. In het tweede deel (hoofdstukken 5 en 6) zal de evidentie voor de effectiviteit van Constraint Induced Movement Therapy (CIMT) en gemodificeerde vormen van CIMT (mCIMT) worden onderzocht. In het derde deel (hoofdstuk 7) staan de klinimetrische eigenschappen centraal van de twee meest gebruikte meetinstrumenten om de grove motoriek en uitvoering van unilaterale taken met de aangedane arm en hand te kwantificeren, namelijk de Action Research Arm Test (ARAT) en de Wolf Motor Function Test (WMFT)

DEEL EEN

In **hoofdstuk 2** wordt de ontwikkeling van een predictiemodel beschreven om het uiteindelijke herstel van arm- en handvaardigheid 6 maanden na een beroerte te kunnen voorspellen. Bovendien is onderzocht of de accuratesse van het model verandert, afhankelijk van het moment waarop de voorspelling wordt gemaakt na ontstaan van de beroerte. Deze prospectieve cohortstudie, met het acroniem 'EPOS' (Early Prediction of functional Outcome after Stroke) werd gedurende 24 maanden uitgevoerd in negen verschillende ZSU's verspreid over Nederland. Patiënten in het EPOS-onderzoek hadden een primair, onbloedig herseninfarct in één van beide hemisferen. Bij in totaal 156 patiënten werden op de tweede, vijfde en negende dag na de beroerte



door fysiotherapeuten eenvoudige, gevalideerde 'bedside' testen afgenomen. Vervolgens werd na 6 maanden een eindmeting gedaan, waarin arm- en handvaardigheid werd gemeten met behulp van de ARAT. Wanneer een patiënt 10 punten of meer scoorde op de ARAT na 6 maanden werd dit geclassificeerd als het hebben van 'enige arm- en handvaardigheid'. Voor de ontwikkeling van het model werd logistische regressieanalyse toegepast. De resultaten lieten zien dat het mogelijk is om binnen 72 uur na de beroerte een accurate voorspelling te doen over de arm- en handvaardigheid na 6 maanden, met behulp van twee simpele testen, namelijk vingerextensie (≥ 1 punt op dit item uit de Fugl-Meyer-arm test) en schouderabductie (≥ 9 punten op dit item uit de Motricity Index-arm test). Bij aanwezigheid van enige actieve vingerextensie en enige activiteit van de schouderabductoren binnen 72 uur na de beroerte had de patiënt een kans van 98% op enige arm- en handvaardigheid na 6 maanden. Bij afwezigheid van deze activiteit na 72 uur bleek de kans op enige arm- en handvaardigheid slechts 25%. Indien op dag 5 en dag 9 na de beroerte actieve vingerextensie en activiteit van de schouderabductoren nog steeds uitbleef, daalde de kans op het hebben van enige arm- en handvaardigheid na 6 maanden van 25% naar 14%. De toename in het aantal correct-negatieve voorspellingen weerspiegelt waarschijnlijk de gevolgen van spontaan neurologisch herstel, waarbij in de loop van de tijd steeds duidelijker wordt wie wel enige mate van herstel zal vertonen en wie niet.

In **hoofdstuk 3** werd het herstel van arm- en handvaardigheid onderzocht bij 299 patiënten die waren opgenomen in een revalidatiecentrum. Hiervoor werd met behulp van de Stroke Upper Limb Capacity Scale (SULCS) arm- en handvaardigheid gemeten bij opname en ontslag in het revalidatiecentrum. Patiënten werden gemiddeld 29.2 dagen (Standaarddeviatie (SD): 9.9) na het doormaken van een beroerte opgenomen en verbleven gemiddeld 89.4 dagen (SD: 43.0) in het revalidatiecentrum. Bij opname werden patiënten verdeeld in drie groepen op basis van de SULCS-score: geen handvaardigheid (SULCS-score 0–3; 125 patiënten), basale handvaardigheid (SULCS-score 4–7; 58 patiënten) en complexe handvaardigheid (SULCS-score 8–10; 116 patiënten). Van de 125 patiënten zonder handvaardigheid bij opname had 59% nog steeds geen handvaardigheid bij ontslag, terwijl 41% op zijn minst basale handvaardigheid had ontwikkeld. De SULCS-score bij ontslag werd grotendeels verklaard op basis van de SULCS-score bij opname. Patiënten met een SULCS-score van 2 punten hadden een 29 keer grotere kans op herstel van arm- en handvaardigheid dan patiënten met een SULCS-score van 0, patiënten met een SULCS-score van 3 hadden een 97 keer grotere kans op herstel van arm- en handvaardigheid. In tegenstelling tot patiënten met een SULCS-score van 0 beschikten patiënten met een SULCS-score van 2 of 3 punten over enige basale schouder- en elleboogcontrole.

In **hoofdstuk 4** is gekeken hoe accuraat fysiotherapeuten zijn in hun voorspelling over arm- en handvaardigheid na een beroerte, en hoe dit zich verhoudt tot de accuratesse van een



voorspelling gemaakt op basis van een statistisch model. Voorspellingen werden gemaakt binnen 72 uur na ontstaan van de beroerte (T_{72u}) en op het moment dat de patiënt uit de ZSU werd ontslagen ($T_{ontslag}$). In dit cohort werden in totaal 131 patiënten geïncludeerd met een eerste, onbloedig herseninfarct in één van beide hemisferen. Herstel van arm- en handvaardigheid na 6 maanden werd in drie categorieën verdeeld, te weten: 1) de patiënt zal geen arm- en handvaardigheid hebben (ARAT-score van 0–9); 2) de patiënt zal enige arm- en handvaardigheid hebben (ARAT-score van 10–56); of 3) de patiënt zal volledig herstel van arm- en handvaardigheid vertonen (ARAT-score van 57). Twintig ervaren fysiotherapeuten namen deel aan deze studie. De statistische modellen om arm- en handvaardigheid in dezelfde drie categorieën te voorspellen werden ontwikkeld met behulp van ordinale logistische regressieanalyse. Spearman rank-correlatiecoëfficiënten werden berekend tussen de voorspelde uitkomst en de gemeten uitkomst na 6 maanden. Ten aanzien van de voorspelling gedaan door fysiotherapeuten op T_{72u} werd 60% correct voorspeld, 20% te optimistisch en 20% te pessimistisch. Er werd een correlatiecoëfficiënt gevonden van 0.63 ($P < 0.01$) tussen de voorspelde en de gemeten uitkomst. Het statistische model op T_{72u} voorspelde 65% correct, 27% van de voorspellingen was te optimistisch en 8% was te pessimistisch. Voor het statistisch model werd een correlatiecoëfficiënt gevonden van 0.75 ($P < 0.01$) op T_{72u} . Op $T_{ontslag}$ werd arm- en handvaardigheid na 6 maanden door de fysiotherapeuten in 72% van de gevallen correct voorspeld, 18% te optimistisch en 10% te pessimistisch. De correlatiecoëfficiënt tussen de voorspelde en de gemeten uitkomst was 0.75 ($P < 0.01$). Ten aanzien van de voorspellingen gemaakt door het statistisch model op $T_{ontslag}$ werd 70% correct voorspeld, 24% te optimistisch en 6% te pessimistisch. Er werd een correlatiecoëfficiënt gevonden van 0.76 ($P < 0.01$). Dit onderzoek suggereert dat bij het voorspellen binnen 72 uur het statistische model accurater is dan de fysiotherapeut, terwijl dit op het moment van ontslag vergelijkbaar is.

DEEL TWEE

In het tweede deel van dit proefschrift wordt de huidige evidentie voor de effectiviteit van CIMT en mCIMT onderzocht. (m)CIMT is een interventie om de arm- en handvaardigheid bij patiënten na een beroerte te verbeteren door de gezonde arm te immobiliseren en gelijktijdig de aangedane arm en hand zo functioneel mogelijk te trainen en te betrekken bij handelingen in het dagelijks leven. Het originele behandelprotocol bestaat uit drie hoofdcomponenten: 1) taakspecifieke training van de aangedane arm en hand; 2) het immobiliseren van de niet-aangedane hand; en 3) het toepassen van gedragsmatige strategieën om de getrainde vaardigheden in een klinische setting te vertalen naar de thuissituatie. Op dit moment wordt



CIMT gezien als de meest veelbelovende interventie, met name in de chronische fase na een beroerte. De effectiviteit en de optimale intensiteit van CIMT in de eerste weken na een beroerte staat nog ter discussie.

In **hoofdstuk 5** wordt een systematisch literatuuronderzoek beschreven met Randomized Controlled Trials (RCT) waarin binnen 10 weken na een beroerte is gestart met (m)CIMT. Voor iedere uitkomstmaat werd het gemiddelde verschil (MD) berekend op basis van de post-interventiescores van de experimentele en de controlegroepen. Vervolgens werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd voor CIMT met een hoge intensiteit (HI-CIMT, te weten ≥ 3 uur per dag taakspecifieke training en 90% van de dag immobilisatie van de niet-aangedane hand) en CIMT met een lage intensiteit (LO-CIMT, te weten < 3 uur per dag en minder dan 90% van de dag immobilisatie van de niet-aangedane hand).

Na systematisch literatuuronderzoek van verschillende elektronische databestanden werden vijf RCT's, met een totaal van 106 patiënten, geselecteerd voor meta-analyse. Het combineren van de resultaten van deze vijf studies, ook wel 'pooling' genoemd, was mogelijk voor de volgende uitkomstmaten: Fugl-Meyer-arm test (FM-arm), de ARAT, de Grooved Pegboard Test (GPT) en de Motor Activity Log (MAL), Amount of Use (AOU) en Quality of Movement (QOM). Voor alle uitkomstmaten, met uitzondering van de MAL-AOU, werden significante MD's gevonden ten gunste van CIMT. Bij alle LO-CIMT-studies werd een significante MD ten gunste van de experimentele groep gevonden. Bij de HI-CIMT-studies werd uitsluitend een significante MD gevonden ten gunste van de experimentele groep op de GPT; op alle andere uitkomstmaten waren de MD's niet significant. Voor de ARAT werd voor HI-CIMT een niet-significant verschil gevonden ten gunste van de controlegroep, echter dit was slechts gebaseerd op één studie. Hiermee laat deze meta-analyse een trend zien in het voordeel van een lage behandelintensiteit van CIMT. Vanwege de kleine patiëntenaantallen en door de relatief grote en overlappende betrouwbaarheidsintervallen konden we nog geen betrouwbare conclusies trekken. Meer gecontroleerde effectstudies zijn daarom nodig om de optimale dosering van vroegtijdig gestarte CIMT na een beroerte te bepalen.

De verschillende vormen van CIMT en mCIMT, toegepast in de eerste 10 weken na een beroerte, lopen zeer uiteen voor wat betreft de intensiteit en inhoud van de interventie. Daarnaast is het toegepaste behandelprotocol in publicaties vaak summier beschreven, waardoor het onduidelijk is wat er precies is gedaan tijdens een RCT. Mede vanwege het belang van transparantie over de toegepaste protocollen in revalidatiestudies wordt in **hoofdstuk 6** systematisch het mCIMT-protocol beschreven dat is ontwikkeld voor het EXPLICIT-stroke (EXplaining PLasticity after stroke) programma. Twee van de drie hoofdcomponenten uit het originele CIMT-protocol worden ook toegepast in het mCIMT-protocol van het EXPLICIT-stroke programma.



Taakspecifieke training van de aangedane arm wordt toegepast gedurende één uur per dag en de niet-aangedane arm wordt gedurende drie uur per dag geïmmobiliseerd met een speciale handschoen (zogenaamde ‘padded mitt’). De interventie start binnen twee weken na een beroerte en wordt gedurende drie achtereenvolgende weken voortgezet. De taakspecifieke training is specifiek gericht op restitutie van functie, terwijl tegelijkertijd de nadruk ligt op het voorkomen van compensatiestrategieën. Wetende dat pols- en vingerextensie belangrijke determinanten zijn voor herstel van de arm- en handvaardigheid na een beroerte, wordt de focus in dit mCIMT-protocol gelegd op herstel van actieve pols- en vingerextensie.

DEEL DRIE

Om de effectiviteit van interventies zoals (m)CIMT te kunnen evalueren is een adequate uitkomstmaat van groot belang. De ARAT en de Wolf Motor Function Test (WMFT) zijn de twee meest gebruikte meetinstrumenten om de grove motoriek en uitvoering van unilaterale taken met de aangedane arm te kwantificeren.

In **hoofdstuk 7** werd de reproduceerbaarheid (betrouwbaarheid en overeenstemming), de interne consistentie en mogelijke vloer- en plafondeffecten van de ARAT en de WMFT onderzocht in 40 patiënten met beroerte. Tevens werd de concurrente validiteit tussen de ARAT en de WMFT onderzocht. Intraclass correlatiecoëfficiënten voor inter- en intrabeoordelaarbetrouwbaarheid varieerden respectievelijk van 0.92 tot 0.97. Uit Bland and Altmananalyses bleken de WMFT-scores bij herhaalde meting binnen beoordelaars minder met elkaar overeen te komen dan dat bij de ARAT het geval was. De interne consistentie (Cronbach’s alpha) was 0.985 voor de ARAT en 0.982 voor de WMFT, wat suggereert dat ze beide een unidimensionaal construct meten. Echter, een Cronbach alpha van hoger dan 0.98 kan eveneens duiden op redundante items. Voor beide uitkomstmaten werden geen vloer- en plafondeffecten gevonden. Voor de concurrente validiteit werd een Spearman rank-correlatiecoëfficiënt van 0.86 berekend tussen de ARAT totaalscore en de WMFT-score op de ‘Functional Ability Scale’. Geconcludeerd kon worden dat de ARAT en WMFT vergelijkbare klinimetrische eigenschappen hebben om de aangedane arm en hand na een beroerte te meten.

Samengevat kan worden geconcludeerd dat de bevindingen die voortkomen uit de studies in dit proefschrift bijdragen aan een beter inzicht over (1) de mate van voorspelbaarheid van herstel van arm- en handvaardigheid na een beroerte met behulp van eenvoudige “bedside” testen, (2) de huidige evidentie voor de effectiviteit van (m)CIMT gedurende de eerste 10 weken na een beroerte en (3) de klinimetrische eigenschappen van de twee meest gebruikte meetinstrumenten voor de arm- en handvaardigheid na een beroerte. Echter, toekomstig onderzoek zal nodig



zijn om meer inzicht te krijgen in de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor dit herstel, dat vooral in de eerste dagen tot weken na het CVA lijkt te zijn bepaald. Hiertoe is het eerder genoemde EXPLICIT-stroke onderzoek gestart in 2008. Dit translationele onderzoek wordt uitgevoerd in vier academisch medische centra (LUMC, UMCU, UMC St Radboud en VUMC), de TU Delft, zeven perifere ziekenhuizen, acht revalidatiecentra en acht verpleeghuizen. Binnen het EXPLICIT-stroke onderzoek wordt de effectiviteit van vroegtijdige intensieve training onderzocht op het herstel van arm- en handvaardigheid. Deze training is gericht op facilitatie van de pols- en vingerextensoren. Om de invloed van pols- en vingerfacilitatie op herstel van arm- en handvaardigheid te onderzoeken in termen van compensatie of restitutie van functie worden veranderingen in het brein onderzocht met functionele Magnetic Resonance Imaging (fMRI) en Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). Herhaalde kinematische metingen worden gebruikt om te onderzoeken of de patiënt verbetert als gevolg van het inzetten van compensatiestrategieën of als gevolg van restitutie van functie. Ten slotte wordt met haptische robots onderzocht of veranderingen in spier- en reflexeigenschappen van invloed zijn op herstel van arm- en handvaardigheid. De eerste resultaten van het EXPLICIT-stroke onderzoek worden in de tweede helft van 2013 verwacht.



