

Artikel

20 jaar Neuropraxis: 'Een hartinfarct in de hersenen'

Gert Kwakkel

Samenvatting

Twintig jaar geleden publiceerden Robert Wagenaar en ik, in het eerste nummer van *Neuropraxis*, een artikel genaamd 'Een hartinfarct in de hersenen'. Sindsdien is er veel veranderd. Er is aandacht gekomen voor de preventie van een beroerte door antirookcampagnes, het stimuleren van bewegen en de behandeling van hoge bloeddruk. Daarnaast zijn er twee nieuwe curatieve therapieën ontwikkeld: de trombolyse en de trombectomie van de grote hersenvaten. Beide therapieën dienen zo snel mogelijk, in ieder geval binnen de eerste uren na een herseninfarct, plaats te vinden. Dit maakt dat, net als bij een hartinfarct, vroege erkenning van een beroerte en een snelle behandeling bij opname op de Spoedeisende Hulp, veel blijvende hersenschade kan voorkomen. De neurorevalidatie zelf is inderdaad, zoals 20 jaar geleden voorspeld, maatwerk, waarbij de intensiteit van het oefenen en het trainen van de gewenste vaardigheden, het liefst in eigen woonomgeving, bepalend blijken te zijn. Dankzij biomechanisch onderzoek met herhaalde metingen in de tijd, is veel beter zicht ontstaan op wát patiënten precies leren en hóe zij leren omgaan met het bestaande functieverlies. De auteur sluit deze terugblik af met zijn visie voor de komende 20 jaar.

Trefwoorden beroerte · trombolyse · trombectomie · neurorevalidatie · prognose · interventies

Inleiding

Eind negentig jaren hadden Robert Wagenaar en ik de eer om in het eerste nummer van *Neuropraxis* te mogen schrijven [1]. Het gedachtegoed van *evidence-based medicine* was toen al breed in de gezondheidszorg geïmplementeerd. Echter, de evidentie voor welke therapie het beste was voor welke patiënt was toen nog flinterdun. De manier waarop functioneel herstel na een beroerte plaatsvindt, werd nog niet begrepen en er waren bovendien nog maar weinig trials uitgevoerd, die

bovendien veelal van matige methodologische kwaliteit waren. De zinsnede [1]: “Op dit moment bestaan er nog geen adequate en afdoende geneeskundige behandel mogelijkheden” in de introductie van het eerste nummer van *Neuropraxis*, zegt genoeg. In die tijd stond trombolyse als therapie na een beroerte nog in de kinderschoenen. Deze curatieve behandeling, waarbij het stolsel als het ware wordt opgelost, was slechts experimenteel van aard. De drie trials naar de mogelijke meerwaarde van urokinase, streptokinase en (recombinant) *tissue plasminogeen activator* (rTPA) lieten 20 jaar geleden nog geen meerwaarde van de therapie zien [2]. Men begon zich wel steeds meer te realiseren dat de beperkte behandel tijd van uren in plaats van dagen na het ontstaan van de eerste neurologische verschijnselen, de belangrijkste beperkende factor was voor het herstel [2]. Het

G. Kwakkel (✉)

Afdeling Revalidatiegeneeskunde, VU Medisch Centrum,
Amsterdam, Nederland
e-mail: g.kwakkel@vumc.nl

<https://doi.org/10.1007/s12474-017-0169-0>

Published online: 27 October 2017

besef dat trombolysetherapie binnen 4,5 uur gegeven moest worden om blijvende hersenschade te voorkomen, is pas in de jaren daarop geleidelijk aan duidelijk geworden. Schattingen lieten zien dat na een herseninfarct per minuut ongeveer 1,9 miljoen neuronen, 14 biljoen synapsen en 12 km gemyeliniseerd hersenweefsel irreversibel worden beschadigd [3]. Niet voor niets heeft men in de laatste 20 jaar sterk ingezet op het zo kort mogelijk krijgen van het tijdsinterval tussen de eerste verschijnselen van een beroerte en het moment dat de trombolysetherapie wordt ingezet [4, 5]. Kortom, het besef van ‘tijd is brein’ en daarmee de urgentie voor snelle behandeling is pas in de laatste twee decennia duidelijk geworden. Hiermee volgt de behandeling van een ischemisch herseninfarct sterk die van een hartinfarct. De titel van 20 jaar geleden [1], ‘Een hartinfarct in de hersenen’, blijkt daarmee achteraf gezien nog niet zo gek te zijn gekozen.

Epidemiologie: 20 jaar later

Tegenwoordig wordt een herseninfarct op basis van een scheve mond, verwarde spraak en verlamde arm (*face, arm, speech and time*, FAST) veel sneller herkend en voor spoedeisende hulp ingestuurd [4]. Wereldwijd is de snelheid van trombolysetherapie met meer dan 45 minuten verkort [6]. In landen waar de mogelijkheden voor dit soort curatieve therapieën geografisch gezien veel gunstiger zijn, zoals Nederland, is het tijdsinterval tussen de aankomst op de Spoedeisende Hulp (SEH) en het geven van trombolysetherapie (*door to needle time*) gereduceerd tot beneden de 30 minuten [7]. Ook nieuwe endovasculaire technieken, waarbij het stolsel mechanisch binnen zes uur na de eerste verschijnselen moet worden verwijderd, blijken – mede dankzij de Nederlandse MR CLEAN trial [8] – zeer effectief te zijn [4]. Op curatief vlak is daarmee voor patiënten met een beroerte in de afgelopen 20 jaar bijzonder veel bereikt. Mede als gevolg hiervan is de sterfte na een beroerte in Nederland tot onder de 10.000 patiënten per jaar gedaald.

Evenzo is op het gebied van de primaire preventie veel winst geboekt door een betere onderkenning van de nadelen van roken, ongezond eten, overgewicht en weinig lichaamsbeweging. Mede op grond hiervan is de incidentie van de beroerte in de laatste twee decennia nauwelijks gestegen in Nederland. Hiertegenover staat dat de prevalentie door de sterke vergrijzing van de Nederlandse bevolking sterk is toegenomen. Daarom wordt verwacht dat in de komende 20 jaar het absolute aantal personen met een beroerte zal stijgen met 56 % (mannen) en 37 % (vrouwen).

Ook qua secundaire preventie is er veel winst geboekt door een betere onderkenning en behandeling van de risicofactoren voor het krijgen van een beroerte, zoals teveel verzadigde vetzuren innemen [9], een te hoge suikerspiegel en hoge bloeddruk [4]. Niet alleen

de kwaliteit van de medicatie is de afgelopen decennia sterk verbeterd; men heeft vooral beter zicht gekregen op aan wie en in welke dosering de farmacotherapie het beste gegeven kan worden. Al deze nieuwe inzichten hebben tot nieuwe behandelrichtlijnen geleid, die 20 jaar geleden nog niet bestonden en pas voor het eerst multidisciplinair in 1999 uitkwamen via de Nederlandse Hartstichting. Hiertegenover staat dat niet-farmacologische ingrepen, zoals decompressiechirurgie, onderkoeling, lasertherapie en chirurgische ingrepen om de collaterale circulatie te verbeteren, nog niets hebben opgeleverd [10].

De gunstige incidentie van een beroerte in Nederland staat in schril contrast met recente mondiale epidemiologische gegevens uit Oost-Europa, Rusland en Zuidoost-Azië, waaruit blijkt dat de incidentie van beroertes in die regio's met gemiddeld 68 % is gestegen [4]. Iets wat ook aangeeft dat de verschillen tussen landen met een hoger of lager bruto nationaal inkomen, steeds groter aan het worden zijn [11]. Alhoewel goed epidemiologisch onderzoek nog ontbreekt, wordt geschat dat op dit moment wereldwijd 33 miljoen mensen met een beroerte leven [4].

Wat betreft de tertiaire preventie (de neurorevalidatie) is de afgelopen twee decennia eveneens veel winst geboekt. Bij de neurorevalidatie gaat het niet zozeer om grote doorbraken, zoals de trombectomie van de grote hersenvaten bij de behandeling van de beroerte, maar meer om geleidelijk optredende veranderingen. Vooral de erkenning begin negentiger jaren [12] dat opname van CVA-patiënten dient te gebeuren op gespecialiseerde ziekenhuisafdelingen (zogenaamde *stroke units*), heeft belangrijke implicaties gehad voor de overlevingskans van patiënten met een beroerte en hun afhankelijkheid bij activiteiten van het dagelijks leven (ADL; [13, 14]). Het georganiseerd en multidisciplinair behandelen van CVA-patiënten en een actief beleid bij het voorkomen van complicaties, zoals een (verslikings)pneumonie, doorliggen en trombose als gevolg van inactiviteit, zijn belangrijke, aantoonbare pijlers waarop gespecialiseerde stroke units rusten [14, 15]. Tegelijk heeft men een veel beter inzicht gekregen in de functionele prognose van een beroerte en de werkingsmechanismen die voor dat functionele herstel bepalend zijn. Ons pleidooi in ons eerste artikel om “*beter te gaan kijken naar voorspellers van de functionele prognose na een beroerte*” getuigde van een vooruitziende blik. Zo schreven wij 20 jaar geleden [1]: “*Naarmate een vaardigheid pas later na het CVA voor het eerst kan worden uitgevoerd is de prognose van het functionele herstel ten aanzien van de betreffende vaardigheid slechter.*” Dit statement lijkt een open deur, maar verraadt dat de auteurs de factor ‘tijd’ toen al als een belangrijke voorspeller zagen voor het verdere beloop van de ziekte. Vooral op het gebied van de functionele prognose is het inzicht in de voorspellende factoren voor herstel van vaardigheden zoals lopen, arm-handvaardigheid

en basale ADL veel accurater geworden [16]. Er is bijvoorbeeld beter inzicht gekomen in de wetmatigheden en daarmee de voorspelbaarheid van het spontane neurobiologisch herstel na een beroerte [17]. Op dit moment wordt daarom sterk ingezet op de ontwikkeling van (dynamische) prognostische modellen, waarin het 'moment van meten na een beroerte', zoals tijdens arbitraire momenten van opname en ontslag, als een co-variaat in het model wordt meegenomen [18–20].

Revalidatie van de motoriek: 20 jaar later

Twee decennia geleden werd nog slechts gesuggereerd dat het multidisciplinair behandelen op stroke units een belangrijk voordeel had. Twintig jaar later is op basis van meer dan 30 nieuwe trials dit vermoeden bevestigd [21]. Georganiseerde CVA-zorg op een gespecialiseerde afdeling blijkt volgens meta-analyse de kans op overlijden, dan wel ADL-afhankelijkheid, met 15 tot 25 % omlaag te brengen in vergelijking met opname in niet-gespecialiseerde ziekenhuizen [13, 21]. De suggestie dat gespecialiseerde revalidatieafdelingen het beter deden door gecoördineerde teamzorg, betere stafeducatie, een beter slijkebeleid en daarmee preventie van pneumonieën, het voorschrijven van meer ontstekingsremmers, een hogere intensiteit van oefentherapie dan wel vroege start van de therapie, berustte in ons artikel nog op vermoedens. Op dat moment waren wel twee meta-analyses voorhanden waarin we aanwijzingen vonden dat een hogere intensiteit van oefentherapie een meerwaarde had [12, 22]. Tegelijk moesten we echter erkennen dat "de methodologische kwaliteit van de betrokken effectstudies vaak gering was" en de gevonden effecten afhankelijk van het behandelcontrast qua behandelduur 'klein' [1]. Alhoewel op dit moment nog steeds onbekend is welke factoren bepalend zijn voor de effectiviteit van gespecialiseerde ziekenhuisafdelingen, is het vermoeden bevestigd dat intensiteit van vroegtijdig gestarte oefentherapie een positief effect heeft. Verschillende meta-analyses van meer dan 30 trials laten zien dat intensiteit van het taakgericht oefenen ertoe doet [23–25]. De differentiële effecten van intensievere oefentherapie blijken echter klein en hooguit 5 tot 15 % van de variantie van uitkomst op ADL-zelfstandigheid te kunnen verklaren [13, 23–25]. Ook laat cumulatieve meta-analyse zien dat de effecten groter worden naarmate het behandelcontrast tussen de experimentele en de controlegroep sterker is [23–25]. Ten slotte laten alle meta-analyses zien dat de effecten van oefenen zeer specifiek zijn, en zoals wij 20 jaar geleden al suggereerden, nauwelijks te generaliseren naar niet direct in de therapie getrainde taken, en alleen te vinden in trials met patiënten die vooraf zorgvuldig zijn geselecteerd op hun prognostische vergelijkbaarheid [25].

Neurologische oefenmethoden: 20 jaar later

Of ook het type neurologische oefenmethode invloed heeft op het motorisch herstel en de ADL-zelfstandigheid, was 20 jaar geleden een terugkerend onderwerp van debat binnen de fysio- en ergotherapie. Ruim 90 % van de fysiotherapeuten in Nederland was in die tijd aanhanger van de Bobath-therapie (Bobath of *neuro-development treatment*, NDT), die was gericht op het voorkómen van basissynergieën. Tonusverhogende activiteiten waarbij de spasticiteit toenam, werden tijdens het oefenen vermeden of met technieken als het ware geïnhibeerd. De voorstanders van de Brunnstrom-therapie, die in Nederland overigens op een hand te tellen waren, moedigden deze patronen daarentegen aan en maakten tijdens het functioneel oefenen juist gebruik van de geassocieerde bewegingen. De argumenten die NDT'ers gebruikten om bewegingssynergie en tonusverhoging te vermijden, verloren al begin negentiger jaren terrein. Zowel op theoretische gronden als op basis van toen vigerende evidence, stond de Bobath-therapie sterk onder druk. Eind jaren negentig verschenen de eerste literatuuroverzichten naar de effectiviteit van Bobath-therapie [26]. Ook Wagenaars promotieonderzoek, begin jaren negentig, waarin patiënten in een at random gekozen volgorde, vijf weken Bobath-gevolgd door vijf weken Brunnstrom-therapie kregen, suggereerde een beter resultaat als synergistische voorkeurspatronen werden gebruikt om bijvoorbeeld loop-snelheid te verbeteren [27, 28]. Mede op basis van Bernsteins' gedachtegoed, dat bewegingssturing voor een belangrijk deel tot stand komt op basis van zelforganisatie, werd begin jaren negentig verder richting gegeven aan het concept 'functionele oefentherapie'. In deze therapie werden geen restricties opgelegd, maar werd juist gebruikgemaakt van de aanwezige bewegingssynergie [28, 29].

De strijd tussen NDT'ers en de nieuwe stroming van functioneel oefenen was op het moment dat het artikel in 1997 in *Neuropraxis* verscheen op zijn hoogtepunt [1]. Beide kampen stonden lijnrecht tegenover elkaar. Het ging niet alleen om wie er gelijk had, maar ook om het geld dat werd verdiend aan het volgen van Bobath-cursussen en de erkenning die men kreeg binnen de Internationale Bobath Tutor Association (IBITA) als opleiding en de erkenning als docent. Zo terugkijkend, heeft deze discussie die teruggaat tot de jaren vijftig, zich tot 2008 voortgesleept [30]. In dat jaar zijn de docenten die Bobath propageerden (*Bobath tutors*) omgeschoold. De nieuwe, eclecticische cursus, die was gebaseerd op evidence-based behandelrichtlijnen [25, 31], kreeg de titel 'Neurorevalidatie-CVA' [30]. Als straf werd de Nederlandse Bobath-vereniging in 2008 door IBITA geroyeerd. De nascholing van fysiotherapeuten die voor de implementatie van de bewijsgestuurde behandelrichtlijnen nodig was, werd in 2008 gestart bij het Nederlands Paramedisch Instituut (NPI).

Sinds 2014 hebben zich ook de Nederlandse ergotherapeuten hierbij aangesloten. Naast uitkomsten van recente trials en richtlijnen wordt in de cursus specifiek aandacht besteed aan: 1) de metabole processen die in de eerste weken na een beroerte op de achtergrond spelen, 2) de verschillende vormen van hersenplasticiteit die verantwoordelijk zijn voor het neurologisch herstel, 3) de verschillende theorieën over sensomotorisch leren, 4) de rol van adaptieve bewegingscoördinatie tijdens het aanleren van vaardigheden en 5) de daarmee samenhangende functionele prognostiek [13, 16, 25, 32]. In de afgelopen 10 jaar zijn meer dan 600 professionals (fysio- en ergotherapeuten) door het Nederlands Paramedisch Instituut (NPI) geschoold. Aangezien ook andere landen worstelen met het hier beschreven dilemma wordt de cursus ‘Neurorevalidatie’ sinds kort ook in de vorm van een Summerschool ‘*Neurorehabilitation after stroke*’ aangeboden.

Visie op het functioneel trainen en het (her)leerproces: 20 jaar later

Een systematische review van Wagenaar en Meijer liet halverwege de jaren negentig zien dat motorisch leren na een beroerte specifiek werkt en zich nauwelijks generaliseert naar vaardigheden die niet direct in de therapie zijn getraind [27]. Op basis van dit uitgangspunt suggereerden wij 20 jaar geleden dat tijdens het revalideren de nodige vaardigheden van het dagelijks leven direct zouden moeten worden getraind. Eveneens waren wij ervan overtuigd dat, ik citeer [1]: *“dit wel eens van groot belang kan zijn voor het revalideren van CVA-patiënten in de toekomst.”* Deze visie is in de afgelopen 20 jaar verder bevestigd en aangescherpt. De noodzaak van specificiteit en contextafhankelijkheid van motorisch leren na een beroerte wordt momenteel als een vast gegeven beschouwd binnen de behandelrichtlijnen [25]. Op basis van dit gedachtegoed zijn inderdaad nieuwe revalidatievormen ontwikkeld, waaronder loop- en arm-handrobotica [32, 35], *virtual reality training* [33] en nieuwe vormen van geforceerd gebruik van de arm, zoals *constraint induced movement therapy* (CIMT; [34]). Het is echter nog verre van duidelijk wát er nu precies geleerd moet worden, en hóe adaptieve bewegingspatronen door bijvoorbeeld revalidatielooprobots het beste aangestuurd dienen te worden [32, 34]. Vast staat dat robots die louter een ‘normaal’ bewegingspatroon opleggen, door bijvoorbeeld het lopen symmetrisch aan te sturen, niet effectief zijn [36]. In dit kader is de oproep van 20 jaar geleden om, ik citeer [1]: *“[...] beter onderzoek te doen naar de aard van bewegingscoördinatiestoornissen bij hemiplegische patiënten, alsmede de wetmatigheden die aan het bewegingsgedrag ten grondslag liggen”* nog steeds van kracht. Zo laten systematische onderzoeken naar het effect van armrobots boven het geven van reguliere oefentherapie, geen

functionele meerwaarde zien [32] en zijn de differentieële effecten, ondanks de verbeterde robottechnologie, in de afgelopen 10 jaar niet verbeterd [32]. Wel heeft recent longitudinaal onderzoek laten zien dat patiënten geleidelijk aan steeds beter leren omgaan met het bestaande functieverlies tijdens bepaalde vaardigheden, zoals staan, lopen en reiken en grijpen [38–41]. Hiermee geef ik aan dat puur herleren, zoals 20 jaar geleden door ons werd gesuggereerd [1] in feite niet bestaat, zolang er sprake is van blijvend neurologisch letsel. Hoe asymptotisch het klinisch herstel na een klein herseninfarct ook verloopt, zowel kinetisch als kinematisch onderzoek naar bijvoorbeeld de kwaliteit van het staan [36], lopen [38, 39] en het reiken en grijpen met de paretische arm [40, 41] laat zien dat er altijd sprake is van compensatoir (leer)gedrag. Het bedoelde herstel, waarbij uitgevallen neurologische functies ‘terugkeren’, blijft beperkt tot de periode van spontaan neurologisch herstel. Deze periode van gedragsmatige ‘restitutie’ blijkt bovendien uitermate voorspelbaar en tevens afhankelijk van de ernst van het CVA te zijn, en hooguit 10 weken te duren [17]. Deze wetmatigheid in het spontane neurologisch herstel wordt momenteel gevonden voor motoriek [42], visuospatieële inattentie [43] en spraak [44]. Bovendien lijkt dit nog steeds onbegrepen proces van spontaan neurologisch herstel voor een deel van de patiënten niet op te gaan. Ten slotte worden, in tegenstelling tot de hoop van 20 jaar geleden, geen interactie-effecten gevonden tussen het spontane neurologisch herstel en de intensiteit van de oefentherapie.

Daarmee houdt onze zinsnede van 20 jaar terug, ik citeer [1]: *“Het functionele herstel van CVA-patiënten wordt vaak beschreven als een (her)leerproces”* alleen stand wanneer wij de haakjes rondom het woordje ‘her’ opnieuw nuanceren. In dit kader laat onderzoek naar de effecten van therapie zien dat de verbeteringen in vaardigheden zoals lopen, voornamelijk zijn te verklaren vanuit een veranderde omgang met het paretische been en niet vanuit, zoals we 20 jaar geleden wel dachten, een sterk verbeterde bewegingscoördinatie aan de paretische zijde. Met andere woorden, kwalitatief herstel van een vaardigheid met terugkeer naar ‘normaliteit’ lijkt op dit moment een utopie in de neurorevalidatie te zijn, zolang het onderliggende neurologische defect niet zelf verbetert. Hiermee geef ik eveneens aan dat de door ons beschreven herstelstadia van bewegingssynergieën in het artikel van 20 jaar terug, alleen op basis van spontaan neurologisch herstel tijdens de eerste vijf tot acht weken na een beroerte significant verbeteren. Of we synergieën, en daarmee het gedissocieerd bewegen zelf, door het geven van intensieve oefentherapie kunnen verbeteren, is hierbij nog steeds een punt van discussie in de literatuur [32, 40, 45]. Vooralnog blijken synergistische afhankelijke bewegingspatronen van de arm [40] of van het been [38] vrijwel invariant te zijn en alleen te worden beïnvloed

door mechanismen van spontaan neurobiologisch herstel in de eerste vijf tot acht weken na een beroerte [38, 40, 45].

Zo terugkijkend op ons artikel in *Neuropraxis* 20 jaar geleden, zou het veel beter zijn geweest om royaal toe te geven dat functioneel herstel altijd samen gaat met adaptief of compensatoir (leren) bewegen na een beroerte. Dankzij twee door ZonMw gefinancierde revalidatieprogramma's, het 'CVA-lopen' programma (1999–2006) en het daarop volgende EXPLICIT (*explaining plasticity after stroke*) programma (2007–2016; [45]), heeft het inzicht in de discussie 'restitutie van functie' en 'gedragsmatige compensatie' bij het begrijpen van functioneel herstel na een beroerte, een flinke 'boost' gekregen [32]. Vooral het inzicht in de vermeende rol van hersenplasticiteit bij een verbeterde bewegingscoördinatie na een beroerte. De strijd tussen het begrijpen van wat er precies geleerd wordt en in hoeverre gedragsmatige restitutie op basis van *true neurological repair* mogelijk is, kan alleen beslecht worden door longitudinaal onderzoek met herhaalde metingen in de tijd [37]. Iets wat door Wagenaar al aan begin van de jaren negentig werd gepropageerd en op de dag van vandaag nog maar mondjesmaat wordt geïmplementeerd in revalidatietrials [19, 25, 32].

De rol van hersenplasticiteit voor leren van vaardigheden: 20 jaar later

De vraag van 20 jaar geleden "of de andere hemisfeer ook een betekenisvolle rol speelt in het herstelproces en essentiële functies van de aangedane hemisfeer kan overnemen (plasticiteit)" [1] is een stuk lastiger te beantwoorden. Deze veronderstelling was 20 jaar geleden vooral gebaseerd op de toegenomen activiteit in de functionele *magnetische resonantie* (fMRI) die in anatomisch gerelateerde hersengebieden in de 'gezonde hemisfeer' werd gevonden. Twintig jaar later is ons opportunistische idee van 'overname' of *vicariation of function* van nog intacte hersengebieden na een beroerte, grotendeels verlaten. Vooral longitudinale fMRI-onderzoeken, al dan niet in combinatie met *diffusion tensor imaging* (DTI) en/of transcraniële magnetische stimulatie (TMS) van corticospinale banen laten juist een negatieve associatie zien tussen enerzijds de kwaliteit van motorisch herstel en anderzijds de mate van activatie van onder andere de gezonde hemisfeer [46–48]. Hiermee lijkt het aanroepen van andere hersengebieden, die zich al dan niet in de gezonde hemisfeer bevinden, eerder een vorm van (GABA-ergische) ontremming (of *release*) te zijn, dan dat er een werkelijke 'overname' is van de uitgevallen motorische functie zelf. Hooguit reflecteren deze gebieden de ondersteuning die nodig is om de gewenste vaardigheid nog uit te kunnen voeren, zoals toegenomen visuele controle met meer nadruk op somatosensorische functies tijdens de synergetisch-afhankelijke bewegingen.

Focusering op deze fMRI-activiteit in de eerste zes maanden na een beroerte, waarbij functieverbetering tijdens het spontane neurologisch herstel hand in hand gaan, lijkt op zich weer sterk te worden bepaald door de nog aanwezige integriteit van het corticospinale baansysteem [37, 46–48]. Dit fylogenetisch nog jonge baansysteem heeft, anatomisch gezien, bij primaten een unieke rol bij het aansturen van de onderarm en hand [49]. Als gevolg hiervan is de uitkomst van een beschadigd corticospinaal baansysteem binnen enkele dagen na een beroerte al goed voorspelbaar op basis van klinische parameters, zoals aanwezige vingerextensie [50], al dan niet in combinatie met TMS-gestuurde *motor evoked potentials* (MEP's) van de hand. Daarnaast laat recent onderzoek zien dat ook DTI van het corticospinale baansysteem een voorspellende waarde heeft [51–53]. Tot dusver blijken klinische en neurofysiologische modellen een hoge voorspellende waarde te hebben voor wie wél arm-handvaardigheid terugkrijgt, maar een relatief lage negatieve voorspellende waarde voor diegene bij wie dit niet het geval is. Kennelijk kan een aanvankelijk afwezige TMS-MEP-respons of een door DTI vastgesteld integriteitsverlies van het corticospinale baansysteem gemakkelijk leiden tot een fout-negatieve inschatting van de te verwachten prognose na zes maanden [52]. Al met al is de vermeende rol van hersenplasticiteit in de zin van 'overname van neurologische functies' of *true neurological repair* nog niet bevestigd [18, 37, 45, 47]. Evenmin bestaan er interactie-effecten tussen vroegtijdig gestarte intensieve oefenprogramma's en spontaan neurobiologisch herstel, dan wel plasticiteitsveranderingen die met een dergelijk herstel gepaard gaan, op grond waarvan neurologische functies zouden kunnen worden overgenomen [37, 45]. Hiertegenover staat dat dierexperimentele onderzoeken die gericht zijn op het herleren van functies, wél aanwijzingen geven voor overname van functies [37, 54, 55]. Ook bij dieronderzoek is het echter nog onduidelijk of dit herstel mogelijk tot stand komt door compensatie in bewegingssturing [37, 54, 55]. De mismatch tussen de veel positievere dierexperimentele effectonderzoeken en de veelal neutrale onderzoeken bij mensen na een beroerte is niet eenvoudig te duiden en hierbij lijken ook methodologische factoren mee te spelen [54, 55]. Zowel methodologisch als fundamenteel zijn er belangrijke verschillen aan te wijzen tussen het gecontroleerde onderzoek bij dieren en het onderzoek bij patiënten. (Zie voor een recent overzicht [55]).

Hoe verder in de neurorevalidatie?

Op dit moment staan de nog onbegrepen mechanismen van spontaan neurobiologisch herstel op de voorgrond. Dit spontane herstel blijkt voor meer dan 80% verantwoordelijk te zijn voor de neurologische vooruitgang in de eerste drie maanden na een beroerte [17].

Naar schatting kan 5 tot 15 % van de variantie in trials worden verklaard op basis van de experimentele interventie zelf [23–25, 56]. De sterke veranderingen die we in de eerste maanden na een beroerte zien, wordt dus maar voor een fractie bepaald door neurorevalidatie. Hiertegenover staat dat vrijwel alle patiënten baat hebben bij vroegtijdig gestarte intensieve revalidatie [13]. Al zijn de effecten klein, revalidatie is de enige therapie die voor elke patiënt tot verbetering kan leiden.

Recent onderzoek laat eveneens zien dat 20 tot 30 % van de patiënten zich nauwelijks aan de wetmatigheden van spontaan neurologische herstel houden (de *non-fitters* op de 70 %-predictieregel; [42]), iets wat in de komende jaren de inrichting van toekomstige trials sterk zal doen veranderen [57]. Dit gegeven beperkt zich niet alleen tot de motoriek, maar geldt ook voor spraak [44] en cognitieve functies, zoals aandacht [43]. Het grote verschil in herstelpatronen wordt mede als een belangrijke verklaring gezien voor het feit dat vrijwel alle recente, pragmatisch uitgevoerde fase-III-trials die binnen de drie maanden na een beroerte zijn gestart, geen meerwaarde hebben laten zien op hun primaire uitkomstmaten zoals ADL-afhankelijkheid, loopvaardigheid en arm-handvaardigheid. Aanvankelijk veelbelovende interventies, zoals: 1) vroege mobilisatie na een beroerte binnen 24 uur (i. e., AVERT-trial; [58]), 2) het taakspecifiek oefenen van de bovenste extremiteit (I-CARE trial; [59]), 3) loopvaardigheidstraining op een lopende band al dan niet met lichaams ondersteuning (i. e., LEAPS-trial; [60]), 4) virtual reality training (i. e., EVREST-trial; [33]) en 4) oefentherapie die wordt gegeven door de partner of een familielid (i. e., ATTEND-trial; [61]), blijken neutrale of negatieve trials te zijn, die geen meerwaarde hebben in vergelijking met de reguliere zorg. Het gemeenschappelijke van deze trials is dat het behandelcontrast tussen de experimentele en de controlegroep vaak gering is, er geen stratificatie is aangebracht en de interventie op arbitraire tijdstippen binnen het spontane neurologische herstel is gestart [57].

Omdat de groep *non-fitters* op dit moment alleen maar retrospectief kan worden geïdentificeerd vanwege het ontbreken van gevalideerde klinische en neurofysiologische biomarkers [18], en de differentiële effecten van oefentherapie alleen bij zeer nauwkeurig geselecteerde subgroepen van patiënten worden gevonden [34], zal in de komende 20 jaar meer maatwerk nodig zijn. Pas wanneer interventies worden onderzocht in cohorten waarin patiënten beter worden gestratificeerd op prognostische vergelijkbaarheid, zijn in toekomstig onderzoek klinisch relevante verschillen te verwachten [13]. Bovendien zullen patiënten in toekomstige trials op vaste momenten na hun beroerte moeten worden geïncludeerd en met veel sensitievere uitkomstmaten in kaart moeten worden gebracht, en met uitkomstmaten die beter in staat zijn om onderscheid te maken tussen gedragsmatige restitutie van functies en het leren om-

gaan met het bestaande functieverlies (compensatie; [37, 47, 62]). Omdat de hier beschreven aanbevelingen belangrijke implicaties zullen hebben voor de inrichting van toekomstige trials [57] hebben onderzoekers de handen ineens geslagen en een *task force* voor toekomstig revalidatieonderzoek opgezet [18, 19]. Deze Stroke Recovery and Rehabilitation Round the Table Group is begonnen met het beter afstemmen van taxonomie en terminologie die bij beroerte wordt gehanteerd [19]. Ook is gestart met het opzetten van een theoretisch kader en een beschrijving van de bij dat kader horende herstelmechanismen, die het beloop van een beroerte bepalen [18, 19, 32]. Doel is om de huidige problemen in het preklinische (dierexperimenteel) onderzoek te benoemen en aanbevelingen te geven voor verdere afstemming van dit onderzoek met het klinisch onderzoek [18, 19, 53, 54]. Uiteindelijk doel is om aanbevelingen te formuleren over de inzet van meetinstrumenten en technologie in revalidatietrials. Niet alleen om de vergelijkbaarheid tussen gecontroleerde studies te verbeteren, maar ook om deze studies beter in lijn te laten zijn met de biologische werking die de interventie beoogt [62]. Dit alles zal moeten leiden tot eenduidiger antwoorden op de twee meest essentiële vragen die binnen de neurorevalidatie te stellen zijn: 1) Wat is de kans op herstel bij deze specifieke patiënt? en 2) Wat is de beste therapie die we voor deze specifieke patiënt moeten geven? Om tot maatwerk te komen, en wetende dat de vele en tevens voorwaardelijke behandelrichtlijnen lastig te implementeren zijn in de zorg zelf, is het afgelopen jaar gestart met de ontwikkeling van een behandelrichtlijnen-App (*viatherapy*) voor de bovenste extremiteit na een beroerte [63]. De aanbevolen therapie in de richtlijnen-App is gebaseerd op de Nederlandse behandelrichtlijnen en gaat uit van de functies die op dat moment bij de patiënt aanwezig zijn, en de aan die functies gekoppelde prognose voor herstel van de arm-handvaardigheid [63]. Voorwaardelijk voor het beantwoorden van deze vragen is dat de communicatie en de informatieoverdracht binnen bestaande (lieft geaccrediteerde) CVA-zorgketens verder wordt verbeterd. Hopelijk zal komende jaren een beschermde, webbased infrastructuur worden ontwikkeld, om beter zicht te kunnen krijgen op het beloop van het herstel, niet alleen op de korte, maar juist ook op de lange termijn, omdat vele patiënten (naar schatting 15 tot 20 %) op lange termijn nog verder significant verbeteren of juist weer verslechteren [64]. Juist het feit dat de herstelprofielen van vrijwel alle patiënten met een beroerte in het begin gekenmerkt worden door sterke vooruitgang, zou als een stimulans kunnen werken voor het meedoen aan therapie, het bereiken van ADL-zelfstandigheid en daarmee de terugkeer naar huis, en het terugwinnen van de eigen regie. Dit zal vooral een stimulans kunnen zijn als patiënt en partner in de toekomst interactief deel uit gaan maken van hun eigen ICT-dossier.

Conclusie

Zo terugkijkend is er zeer veel veranderd in de behandeling van patiënten met een beroerte. Vooral verbetering in de kwaliteit van de acute zorg door patiënten standaard op een ziekenhuis stroke unit op te nemen, en de ontwikkeling van multidisciplinaire en beroepsspecifieke (evidence-based) behandelrichtlijnen, zijn belangrijke stappen in dit veranderingsproces geweest. Daarnaast begrijpen we nu beter welke mecha-

nismen tijdens de verschillende fasen van neurologisch herstel na een beroerte een rol spelen. Mede hierdoor is er de laatste jaren veel beter zicht gekomen op de functionele prognose. Op dit moment staan behandelaars veel meer open voor innovatieve en evidence-based therapieën dan 20 jaar geleden. Wat de neurorevalidatie de komende 20 jaar nodig heeft, is een *game changer* die even ingrijpend is als de curatieve ontwikkelingen die in de acute zorg na een beroerte hebben plaatsgevonden. Op naar de volgende 20 jaar!

Literatuur

1. Wagenaar RC, Kwakkel G. Een herseninfarct in de hersenen: revalidatie van motoriek na een CVA. *Neuropraxis*. 1997;1:32–6.
2. Hacke W, Brodt T, Caplan L, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology*. 1999;53(7):3–14.
3. Saver JL. Time is brain – quantified. *Stroke*. 2006;37:263–6.
4. Hankey GJ. *Stroke*. *Lancet*. 2017;389(10069):641–54.
5. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929–35.
6. Smith EE, Kummer von. Door to needle times in acute ischemic stroke: how low can we go? *Neurology*. 2012;79:1.
7. Schaik SM van, Scott S, Lau LM de, et al. Short door-to-needle times in acute ischemic stroke and prospective identification of its delaying factors. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;5(2):75–83.
8. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11–20.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81.
10. Hennerici MG, Kern R, Szabo K. Non-pharmacological strategies for the treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013;12(6):572–84.
11. Cox AM, McKevitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Socio-economic status and stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):181–8.
12. Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int*. 1996;1(2):75–88.
13. Langhorne P, Duncan P. Does the organization of postacute stroke care really matter? *Stroke*. 2001 Jan;32(1):268–74.
14. Otterman NM, Wees PJ van der, Bernhardt J, Kwakkel G. Physical therapists' guideline adherence on early mobilization and intensity of practice at Dutch acute stroke units: a country-wide survey. *Stroke*. 2012;43(9):2395–401.
15. Middleton S, McElduff P, Ward J, et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9804):1699–706.
16. Kwakkel G, Kollen BJ. Predicting activities after stroke: what is clinically relevant? *Int J Stroke*. 2013;8(1):25–32.
17. Kwakkel G, Kollen B, Twisk J. Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke*. 2006;37(9):2348–53.
18. Bernhardt J, Borschmann K, Boyd L, et al. Moving rehabilitation research forward: developing consensus statements for rehabilitation and recovery research. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(8):694–8.
19. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. *Int J Stroke*. 2017;12(5):444–50.
20. Douiri A, Grace J, Sarker SJ, et al. Patient-specific prediction of functional recovery after stroke. *Int J Stroke*. 2017;12(5):539–48.
21. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 11;(9):CD000197.
22. Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke*. 1997;28(8):1550–6.
23. Lohse KR, Lang CE, Boyd LA. Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. *Stroke*. 2014;45(7):2053–8.
24. Veerbeek JM, Koolstra M, Ket JC, et al. Effects of augmented exercise therapy on outcome of gait and gait-related activities in the first 6 months after stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(11):3311–5.
25. Veerbeek JM, Wegen E van, Peppen R van, et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2014;9(2).
26. Ernst E. A review of stroke rehabilitation and physiotherapy. *Stroke*. 1990;21(7):1081–5.
27. Wagenaar RC. Functional recovery after stroke. Amsterdam: VU University Press; 1990.

28. Wagenaar RC, Meijer OG, Wieringen PC van, et al. The functional recovery of stroke: a comparison between neuro-developmental treatment and the Brunstrom method. *Scand J Rehabil Med.* 1990;22(1):1–8.
29. Wagenaar RC, Beek WJ. Hemiplegic gait: a kinematic analysis using walking speed as a basis. *J Biomech.* 1992;25(9):1007–15.
30. Kollen BJ, Lennon S, Lyons B, et al. The effectiveness of the Bobath concept in stroke rehabilitation: what is the evidence? *Stroke.* 2009;40(4):e89–e97.
31. Peppen RP van, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Wees PJ van der, Dekker J. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil.* 2004;18(8):833–62.
32. Veerbeek JM, Langbroek-Amersfoort AC, Wegen EE van, et al. Effects of robot-assisted therapy for the upper limb after stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017;31(2):107–21.
33. Saposnik G, Cohen LG, Mamdani M, et al. Stroke outcomes research Canada. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(10):1019–27.
34. Kwakkel G, Veerbeek JM, Wegen EE van, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):224–34.
35. Mehrholz J, Elsner B, Werner C, Kugler J, Pohl M. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 25;(7):CD006185.
36. Geurts AC, Haart M de, Nes IJ van, Duysens J. A review of standing balance recovery from stroke. *Gait Posture.* 2005;22(3):267–81.
37. Buma F, Kwakkel G, Ramsey N. Understanding upper limb recovery after stroke. *Restor Neurol Neurosci.* 2013;31(6):707–22.
38. Buurke JH, Nene AV, Kwakkel G, et al. Recovery of gait after stroke: what changes? *Neurorehabil Neural Repair.* 2008;22(6):676–83.
39. Roerdink M, Beek PJ. Understanding inconsistent step-length asymmetries across hemiplegic stroke patients: impairments and compensatory gait. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25(3):253–8.
40. Kordelaar J van, Wegen EE van, Nijland RH, et al. Understanding adaptive motor control of the paretic upper limb early poststroke: the EXPLICIT-stroke program. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(9):854–63.
41. Kordelaar J van, Wegen E van, Kwakkel G. Impact of time on quality of motor control of the paretic upper limb after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(2):338–44.
42. Winters C, Wegen EE van, Daffertshofer A, Kwakkel G. Generalizability of the proportional recovery model for the upper extremity after an Ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(7):614–22.
43. Winters C, Wegen EE van, Daffertshofer A, Kwakkel G. Generalizability of the maximum proportional recovery rule to Visuospatial neglect early poststroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017;31(4):334–42.
44. Lazar RM, Minzer B, Antonello D, et al. Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. *Stroke.* 2010;41(7):1485–8.
45. Kwakkel G, Winters C, Wegen EE van, 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;30(9):804–16.
46. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain.* 2003;126(11):2476–96.
47. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. *Restor Neurol Neurosci.* 2004;22(3):281–99.
48. Ward NS. Restoring brain function after stroke – bridging the gap between animals and humans. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(4):244–55.
49. Soteropoulos DS, Edgley SA, Baker SN. Lack of evidence for direct corticospinal contributions to control of the ipsilateral forelimb in monkey. *J Neurosci.* 2011;31(31):11208–19.
50. Nijland RH, Wegen EE van, Harmeling-van der Wel BC, et al. 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(4):745–50.
51. Groisser BN, Copen WA, Singhal AB, et al. Corticospinal tract diffusion abnormalities early after stroke predict motor outcome. *Neurorehabil Neural Repair.* 2014;28(8):751–60. Erratum in: *Neurorehabil Neural Repair.* 2015; 29(3): 296.
52. Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(12):1228–32.
53. Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, et al. Biomarkers of stroke recovery: consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int J Stroke.* 2017;12(5):480–93.
54. Corbett D, Carmichael ST, Murphy TH, et al. Enhancing the alignment of the preclinical and clinical stroke recovery research pipeline: consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Translational Working Group. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017;31(8):699–707.
55. Jolkkonen J, Kwakkel G. Translational hurdles in stroke recovery studies. *Transl Stroke Res.* 2016;7(4):331–42.
56. Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, et al. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9174):191–6.
57. Winters C, Heymans MW, Wegen EE van, Kwakkel G. How to design clinical rehabilitation trials for the upper paretic limb early post stroke? *Trials.* 2016;17(1):468.
58. AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9988):46–55. Erratum in: *Lancet.* 2015; 386(9988): 30.
59. Winstein CJ, Wolf SL, Dromerick AW, et al. Effect of a task-oriented rehabilitation program on upper extre-

- mity recovery following motor stroke: the ICARE randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(6):571-81.
60. Duncan PW, Sullivan KJ, Behrman AL, et al. Body-weight-supported treadmill rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2026-36.
61. Collaborative Group. Family-led rehabilitation after stroke in India (ATTEND): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; Aug 5;390(10094):588-99.
62. Kwakkel G, Lannin NA, Borschmann K, et al. Standardized measurement of sensorimotor recovery in stroke trials: consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int J Stroke*. 2017;12(5):451-61.
63. Wolf SL, Kwakkel G, Bayley M, et al. Best practice for arm recovery post stroke: an international application. *Physiotherapy*. 2016;102(1):1-4.
64. Port IG van de, Kwakkel G, Wijk I van, Lindeman E. Susceptibility to deterioration of mobility long-term after stroke: a prospective cohort study. *Stroke*. 2006;37(1):167-71.

Gert Kwakkel hoogleraar Neurorevalidatie, afdeling revalidatiegeneeskunde, VU Medisch Centrum Amsterdam, Amsterdam Movement Sciences en Amsterdam Neuroscience en verbonden aan het revalidatiecentrum Reade, Amsterdam. Gasthoogleraar verbonden aan de afdeling physical therapy and human movement sciences, Northwestern University Chicago, Verenigde Staten.