

Uitzicht op inzicht

Mijnheer de rector,

Dames en heren,

Ik weet het nog goed, het was zondag 20 april toen mijn vrouw mij vroeg om mijn computer af te sluiten en even iets anders te doen dan alleen maar te werken. En zoals vaak, zij had gelijk. Het was immers zondag en het was bovendien mooi weer. Daarom besloten wij ditmaal gebruik te maken van onze museumjaarkaart. Iets wat hoog op ons verlanglijstje stond was een bezoek aan de tentoonstelling 'Hollanders in Beeld' in het Mauritshuis in Den Haag.

Wat ik mij herinner, is dat ik gefascineerd raakte door dit topstuk *Het aardse paradijs*. Het paneel is gemaakt in ca. 1615 en heeft een grootte van ongeveer 74 cm bij 114 cm. Kenners onder ons weten dat dit schilderij niet door één kunstenaar is gemaakt maar door de twee bevriende Antwerpse schilders Jan Brueghel de Oude en Peter Paul Rubens.

Een dergelijke samenwerking van specialisten, zoals die van Jan Brueghel de Oude met Peter Paul Rubens, was in de 17e eeuw niet ongevoen, maar de samenwerking die dit schilderij toont is uitzonderlijk te noemen. Het is duidelijk dat Rubens Adam en Eva



Afbeelding 1 Jan Brueghel de Oude met Peter Paul Rubens – 'Het aardse paradijs'

schildeerde, de boom en het paard. Immers, hij en zijn ateliermedewerkers waren niet zo goed in de kleinere elementen. Jan Brueghel de Oude en zijn medewerkers daarentegen waren juist wel goed in het fijnere werk en minder goed in grote ronde vormen zoals mensen en grotere dieren.

Zowel Rubens als Brueghel hadden in die tijd vele tientallen mensen in dienst en beide schilders hadden de gewoonte om de leiding te nemen in dit soort co-producties. Dit schilderij kenmerkt zich echter doordat in dit topstuk niet één kunstenaar overheerst, zoals dat vaak het geval is bij co-producties, maar dat hier juist sprake is van een evenwicht, waarbij de ene schilder complementair is aan de ander, ieder met zijn eigen specialisme, maar wel met dezelfde doelstelling. Kortom, wat wij hier zien is het beste van beide teams rondom een belangwekkend thema zoals *Het aardse paradijs*.

Laten wij nu in dit voorbeeld de medewerkers van het atelier van Peter Paul Rubens beschouwen als experts in het toegepast wetenschappelijk onderzoek en de medewerkers van het atelier van Jan Brueghel de Oude als experts op het gebied van het fundamentele onderzoek. Dan zal ik in mijn komende betoog u ervan proberen te overtuigen dat in toekomstig onderzoek op het gebied van de neurorevalidatie juist de uitdaging zit in het zoeken van samenwerking tussen experts op het gebied van preklinisch en klinisch onderzoek, wetende dat het geheel meer is dan de som der delen.

Om u hiervan te overtuigen zou ik eerst een kritische beschouwing willen geven van de huidige stand van zaken op het gebied van zorg, onderzoek en onderwijs zoals die op basis van Evidence Based Medicine op dit moment, onder andere binnen de neurorevalidatie, plaatsvindt.

Neurorevalidatie wil ik definiëren als *de revalidatiegeneeskunde die zich specifiek richt op het behandelen en onderzoeken van patiënten die lijden aan neurologische aandoeningen*.

Voor deze openbare les zal ik mij beperken tot drie diagnosegroepen, namelijk patiënten met een beroerte of Cerebrovasculaire aandoening (CVA), patiënten met de ziekte van Parkinson dan wel parkinsonisme en patiënten met Multiple Sclerose (MS). Ondanks deze beperking praten wij volgens het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) over een jaarprevalentie van meer dan een kwart miljoen Nederlanders.^{1,2,3} Een grote groep patiënten, die als gevolg van de vergrijzing en verbeterde kwaliteit van gezondheidszorg in de komende twee decennia met nog eens 5%³ tot 30%^{1,2} zal groeien.

De beperking tot deze drie diagnosegroepen leg ik mij nu op, niet omdat ik niet geïnteresseerd ben in andere neurologische aandoeningen zoals hersentrauma, dwarslaesie, ziekte van Alzheimer, of kinderen met al dan niet verworven hersenschade, maar omdat de tijd voor een oratie nu eenmaal beperkt is tot een uur, waarvan bovendien genoeg tijd moet worden gereserveerd voor de woorden van dank, die ik aan velen van u verschuldigd ben.

Betekenis van Evidence Based Medicine binnen de neurorevalidatie

Mijnheer de rector, dames en heren, sinds de negentiger jaren wordt de gezondheidszorg, zo ook de neurorevalidatie, gestuurd door het concept dat Evidence Based Medicine (EBM) heet. Evidence Based Medicine is een concept dat in het begin van de jaren negentig is geïntroduceerd door ondermeer David Sackett, Brian Haynes en Gordon Guyatt,⁴ onderzoekers die in die tijd werkzaam waren op de afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek van de McMaster Universiteit in Hamilton in Canada.⁴

In de literatuur bestaan op dit moment vele verschillende definities voor EBM. Een veel gebruikte definitie is die van Sharon Strauss.⁴ Zij definieert EBM als:

*“the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient’s unique values and circumstances”*⁴, pag. 1

Door velen, en zo ook door mij, wordt de introductie van het EBM-concept als de belangrijkste stap voorwaarts gezien binnen de reguliere gezondheidszorg in de afgelopen twee decennia. Evenzo wordt het gedachtengoed EBM binnen de opleiding geneeskunde en tegenwoordig ook binnen de opleidingen verpleegkunde, fysiotherapie en ergotherapie als leidraad gebruikt voor het curriculum. Binnen dit concept wordt immers expliciet, oordeelkundig en consciëntieus gebruik gemaakt van het beste beschikbare bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek, dat nodig is voor diagnostiek en behandeling van patiënten met in dit geval neurologische aandoeningen.

De definitie van EBM suggereert ondermeer dat professionals op basis van een klinisch relevant probleem en de wensen van de patiënt, in staat worden geacht om een vraagstelling te formuleren, om vervolgens een inschatting te maken van de te verwachten functionele prognose. Op basis van voorkeur van de patiënt en de functionele prognose zal men een geschikte therapie moeten kiezen, die bij voorkeur gesteund wordt door evidentie voortkomend uit meerdere gecontroleerde effectonderzoeken. Het liefst onderzoeken van hoge methodologische kwaliteit, waarbij op basis van toeval of loting patiënten zijn toegewezen aan een experimentele of een controlegroep. Tegelijk zal men een keuze moeten maken hoe men de al dan niet door therapie geïntroduceerde veranderingen straks denkt te gaan evalueren.⁴

EBM is kennelijk méér dan het selecteren van de meest geschikte therapie alleen. Het is vooral ook een kwestie van het selecteren van de geschikte patiënten die, gezien hun functionele prognose, bij voorkeur in aanmerking zouden moeten komen voor de bewuste therapie. Het laat ook zien dat EBM een kwestie is van kiezen van de juiste uitkomstmaten om eventuele klinisch relevante veranderingen, al dan niet geïntroduceerd door therapie, straks te kunnen gaan evalueren.

Noodzaak van kennis over functionele prognose en klinimetrie

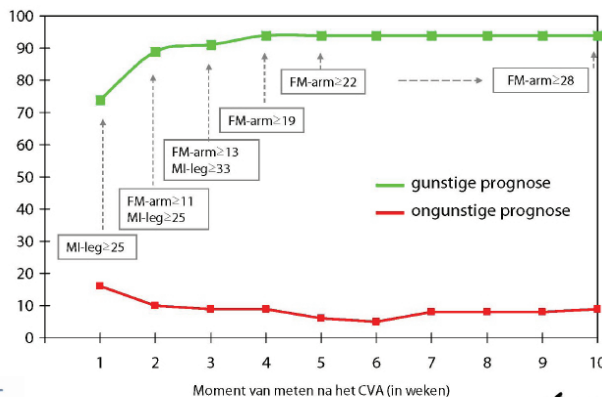
Wanneer wij nu alle behandelrichtlijnen bekijken die tot nu toe wereldwijd zijn ontwikkeld op het gebied van neurorevalidatie rondom patiënten met de ziekte van Parkinson,

berekening van de kans op terugkeer van arm-handvaardigheid met een relatief eenvoudig logistisch regressiemodel bij meer dan 100 patiënten met een primair ischemisch infarct in het media-stroomgebied, wordt het al gauw duidelijk dat wij in de eerste 5 weken na ontstaan van de beroerte op basis van spierkracht van het been en synergievorming aan de arm vrijwel perfect kunnen voorspellen wie wel of niet na 6 maanden enig herstel van arm-handvaardigheid te zien zal geven.

In afbeelding 3 staat op de Y-as de kans of ‘probability’ op het terugkrijgen van arm-handvaardigheid en op de X-as de tijd uitgedrukt in weken. De groene lijn betreft de patiëntengroep met een gunstige prognose, terwijl de rode lijn de patiënten met een ongunstige prognose weergeeft. U ziet dat bij de groep met een ongunstige prognose de kans op terugkeer van enige functionaliteit na 5 weken tot onder de 10% is gedaald, terwijl bij de groep met een gunstige prognose de kans op terugkeer boven de 90% is.

Wanneer wij nu opnieuw gaan kijken naar de meer dan 50 gecontroleerde trials die tot heden op het gebied van arm-handvaardigheid bij patiënten met een beroerte zijn gepubliceerd, dan blijkt dat de studies die zich specifiek hebben gericht op patiënten met een gunstige prognose tot klinisch relevante verschillen in hun onderzoek zijn gekomen, terwijl de studies die een dergelijke selectie voorafgaand aan het onderzoek niet hebben uitgevoerd ook niet succesvol zijn geweest bij het aantonen van een meerwaarde van welke therapie dan ook.⁷

Zo zijn de gunstige resultaten voor het geven van de zogenaamde ‘constraint-induced movement therapy’ (CIMT),⁸ waarbij patiënten min of meer gedwongen worden om met de verlamde arm te bewegen door de niet-verlamde arm gedurende 6 uur per dag te immobiliseren, niet alleen het gevolg van deze intensieve behandelvorm, maar vooral ook omdat alleen die patiënten worden geselecteerd die willekeurig hun pols en vingers minimaal 15 graden kunnen strekken voorafgaand aan de therapie. Als gevolg van dit selectie criterium komen naar schatting slechts 4 tot 6% van alle patiënten met een beroerte in aanmerking voor deze therapie.⁹



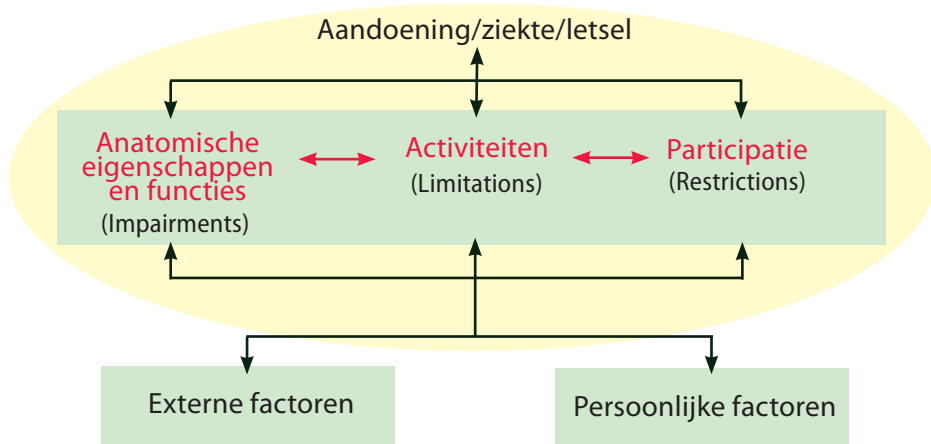
Afbeelding 3 Berekende kans (in procenten) op het terugkrijgen van arm-handvaardigheid 6 maanden na een beroerte (n=102).



Met dit voorbeeld wil ik duidelijk maken dat neurorevalidatie maatwerk is en kennelijk niet alleen gestuurd wordt door kennis over de werkzaamheid van een bepaalde therapie, maar ook door kennis omtrent wie wel en wie niet in aanmerking komt voor een bepaalde behandeling. Dit betekent ook dat voor toekomstig onderzoek en de daaruit voortvloeiende behandelrichtlijnen, de keuze van interventie veel meer gekoppeld moet worden aan kennis over de functionele prognose. Deze kennis staat voor wat betreft de neurorevalidatie echter nog in haar kinderschoenen.

De rol van klinimetrie binnen de neurorevalidatie

Een tweede bron van zorg met betrekking tot het EBM-concept is dat er op dit moment nog veel onduidelijkheid bestaat over de keuze van geschikte meetinstrumenten voor evaluatie binnen onderzoek en patiëntenzorg op het gebied van de neurorevalidatie. Gelukkig worden wij bij de keuze van een geschikte uitkomstmaat sinds de tachtiger jaren geholpen door het International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) model (zie afbeelding 4).¹⁰ Door middel van dit bio-psychosociale model zijn wij veel beter in staat om gezondheidsuitkomsten te begrijpen door onderscheid te maken tussen de domeinen Anatomische eigenschappen en functies, Activiteiten en Participatie.¹⁰ Niet voor niets worden de introductie van het oude ICIDH-model en het nieuwe ICF-model door velen onder ons als de belangrijkste stap voorwaarts

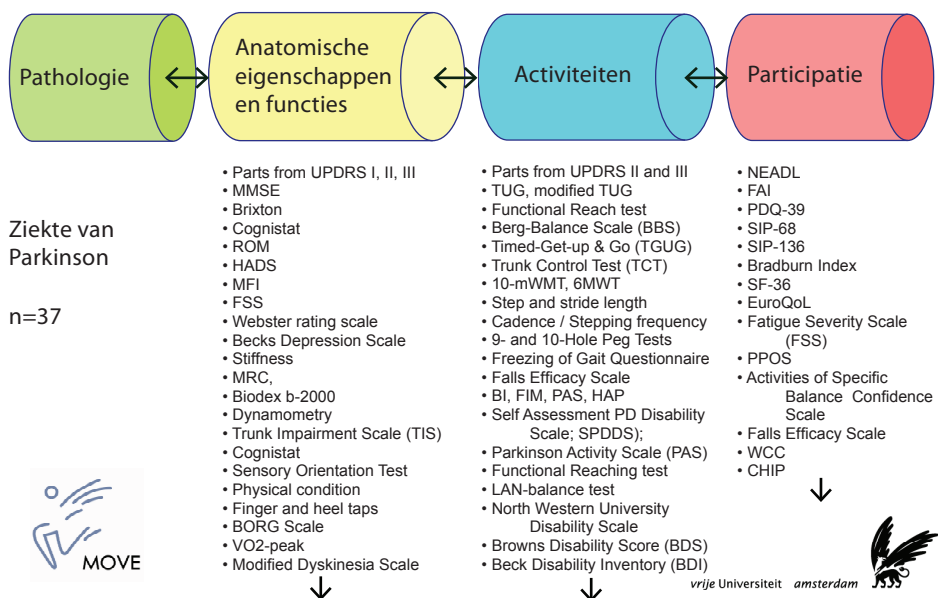


Afbeelding 4 Het International Classification of Functioning, Disability and Health model.

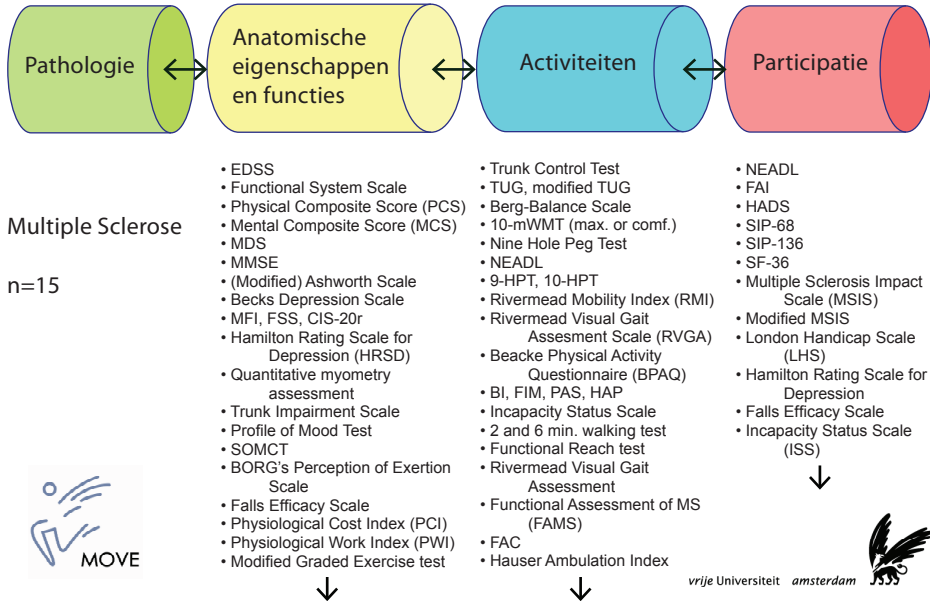
gezien binnen de revalidatiegeneeskunde in de afgelopen 30 jaar.¹¹ Immers door het ICF-raamwerk wordt het een stuk eenvoudiger om te begrijpen wat een meetinstrument wel en wat het niet beoogt te meten. Hiermee draagt het ICF-model bij aan een betere communicatie tussen hulpverleners onderling en daarmee tot de gewenste transparantie in de gezondheidszorg.¹⁰

Echter, wanneer wij bijvoorbeeld kijken naar de ontwikkeling in het gebruik van meetinstrumenten op het gebied van de ziekte van Parkinson en wij ons beperken tot de 37 gerandomiseerde studies die tot nu toe op het gebied van neurorevalidatie zijn gepubliceerd, dan wordt het al gauw duidelijk dat er een veelvoud aan uitkomstmaten wordt gebruikt. (Zie afbeelding 5.) Het is niet de bedoeling dat u deze afkortingen probeert te lezen op deze afbeelding, maar hooguit wil ik u laten zien dat er op dit moment meer meetinstrumenten op het niveau van Activiteiten en Participatie in omloop zijn, dan dat er gecontroleerde effectonderzoeken op het gebied van oefentherapie wereldwijd zijn gepubliceerd voor deze diagnosegroep.¹²

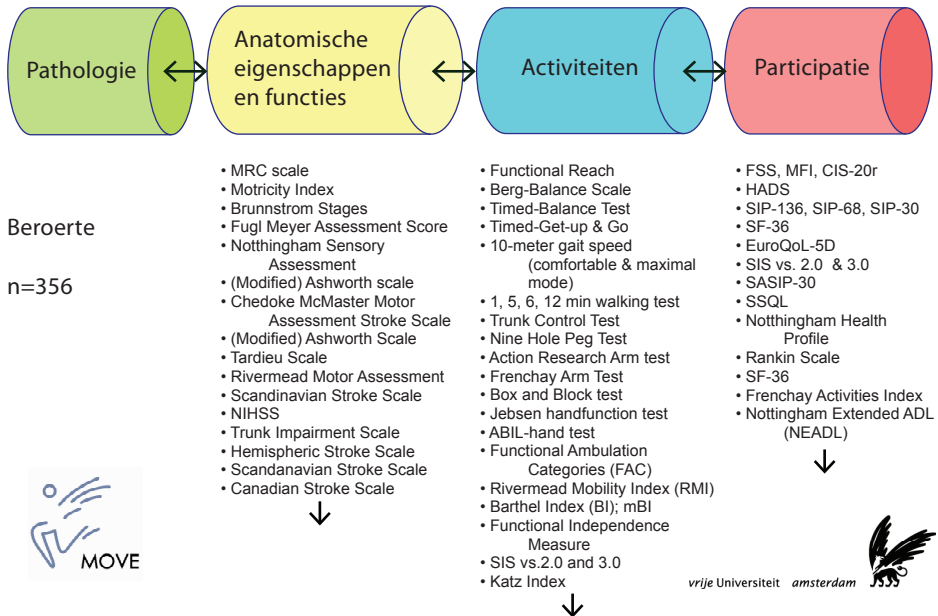
Zouden wij dit voor de diagnosegroep Multiple Sclerose in kaart brengen, dan wordt het er helaas niet beter op. Ook hier blijken de 15 gecontroleerde studies, die wij systematisch voor een Cochrane Review hebben onderzocht, een veelvoud van meetinstrumenten op te leveren.¹³ (Zie afbeelding 6.) Evenals bij de ziekte van Parkinson blijken de meeste effectstudies naar de meerwaarde van bijvoorbeeld oefentherapie te stranden op de onvergelykbaarheid van de uitkomstmaten die zijn gebruikt.



Afbeelding 5 Een impressie van het aantal meetinstrumenten dat is gebruikt in 37 RCT's op het gebied van oefentherapie bij patiënten met de ziekte van Parkinson.



Afbeelding 6 Een impressie van het aantal meetinstrumenten dat is gebruikt in 15 RCT's op het gebied van oefentherapie bij patiënten met Multiple Sclerose.



Afbeelding 7 Een impressie van het aantal meetinstrumenten dat is gebruikt in 356 RCT's op het gebied van de revalidatiegeneeskunde bij patiënten met een beroerte.

Tenslotte wordt hetzelfde beeld gekregen wanneer wij de gecontroleerde effectstudies bij patiënten met een beroerte bestuderen.⁶ (Zie afbeelding 7.) Duidelijk is dat alleen al op het gebied van het evalueren van zogenaamde ‘activiteiten van het dagelijkse leven’ meer dan 100 verschillende meetinstrumenten in de literatuur in omloop zijn. En ook deze lijst lijkt exponentieel te groeien.

De veelheid aan meetinstrumenten leidt alleen maar tot de spreekwoordelijke Babylonische spraakverwarring, zoals hier in het museum, waar ik nog steeds rondloop, symbolisch geïllustreerd met *De Kleine Toren van Babel*. (Afbeelding 8.) Het schilderij is vermoedelijk in 1563 geschilderd door Pieter Breughel de Oude en refereert aan de toren die maar niet afkwam, omdat iedere bouwer zijn eigen taal sprak.

U begrijpt dat deze wildgroei aan nieuwe meetinstrumenten en allerlei goedbedoelde modificaties van bestaande testen niet ten goede zal komen aan de belangrijkste doelstelling van het ICF, namelijk het komen tot een betere communicatie tussen hulpverleners onderling. Dit afgezien van het feit dat door het ontbreken van zogenaamde ‘core sets’ van meetinstrumenten, kwalitatief goede studies, die de meerwaarde van dezelfde interventie hebben onderzocht, niet meer met elkaar te vergelijken zijn. En dat laatste is jammer gezien het feit dat niet de individuele studies, maar juist de combinatie van individuele studies tot één alles omvattende studie, de zogenaamde meta-analyses, in de afgelopen jaren de meerwaarde van neurorevalidatie heeft kunnen aantonen. Vooral realiserende dat de meeste studies zich schuldig hebben gemaakt aan de zogenaamde type II-fout, waarbij onterecht de H₀-hypothese is geaccepteerd.

Zo blijkt op basis van 17 trials ($n=3327$) dat door het multidisciplinair behandelen van CVA-patiënten op stroke units, de kans op overlijden dan wel blijvende ADL-afhankelijkheid op een Barthel Index of Rankin-schaal met 18% wordt verminderd.¹⁴



Afbeelding 8 De Kleine Toren van Babel, refererend aan de spreekwoordelijke Babylonische spraakverwarring. (NB: Het schilderij behoort tot de collectie van het Boijmans van Beuningen Museum te Rotterdam.)

Evenzo toont het combineren van 12 trials aan, dat de duur van opname in een ziekenhuis met 8 dagen wordt verkort wanneer er gelijktijdig voldoende multidisciplinaire begeleiding in de thuissituatie wordt gegeven.¹⁵ Bovendien blijkt de kans op blijvende ADL-afhankelijkheid, gemeten met de Barthel Index of Rankin-schaal, met 6% te worden verlaagd.¹⁵

Dankzij meta-analyse van negen gerandomiseerde studies ($n=1258$) is met een Barthel Index aangetoond dat het geven van ergotherapie voor het opnieuw aanleren van basale vaardigheden zoals wassen en aankleden ten goede komt aan ADL-zelfstandigheid na een beroerte.¹⁶

Eveneens toont meta-analyse over acht trials aan ($n=1143$), dat ergotherapie gegeven in de thuissituatie een gunstig effect heeft op de zogenaamde 'bijzondere' ADL-vaardigheden zoals koken, boodschappen doen en het nemen van openbaar vervoer, wanneer dat gemeten wordt met een Nottingham Extended-ADL-vragenlijst.¹⁷

Dankzij meta-analyse weten wij dat conditietraining bij patiënten met een beroerte ($n=501$), het liefst gegeven in een functionele trainingsvorm, een meerwaarde heeft in termen van loopsnelheid gemeten met de 10 meter-looptest en loopafstand gemeten met de 6 minuten-wandeltest.¹⁸

Tenslotte hebben wij op basis van meta-analyse van 23 studies ($n=2826$) kunnen onderbouwen dat het vroegtijdig starten van intensieve oefentherapie gericht op het trainen van vaardigheden zelf ten goede komt aan de snelheid en de mate van herstel van loopvaardigheid, gemeten met een 10 meter loopsnelheidstest, ADL-zelfstandigheid gemeten met een Barthel Index en bijzondere ADL-vaardigheden, gemeten met een Frenchay Activities Index of een Nottingham Extended-ADL-vragenlijst.^{19,20}

Op dit moment worden ten aanzien van de effectiviteit van oefentherapie bij patiënten met de ziekte van Parkinson¹² en MS¹³ dezelfde trends gevonden. Ook bij deze diagnosegroepen blijken intensiteit en taakspecificiteit de belangrijkste elementen te zijn die de meerwaarde van effectief oefenen bepalen. Echter, de verdeeldheid in uitkomstmaten verhindert op dit moment elke vergelijking tussen de studies. Het zou mijns inziens goed zijn wanneer er binnen de kaders van het ICF wereldwijd aanbevelingen komen over gebruik van 'core sets' van klinimetrisch geschikte uitkomstmaten voor de verschillende neurologische diagnosegroepen.

Is meten ook weten?

In plaats van ontwikkeling van nieuwe meetinstrumenten lijkt het voor de neurorevalidatie op dit moment veel zinvoller om onze kennis ten aanzien van bestaande meetinstrumenten, die klinisch gemakkelijk toepasbaar zijn, verder te vergroten. Zo is het op dit moment van groot belang om het achterliggende theoretische construct van veel gebruikte meetinstrumenten beter te leren begrijpen. Laat ik opnieuw een voorbeeld geven:

Bekend is dat 70 tot 80% van de patiënten met MS klaagt over vermoeidheid, terwijl door 50 tot 60% van de patiënten vermoeidheid als hoofdklacht wordt geduid.²¹ Op dit moment worden bij deze patiëntengroep vele vermoeidheidsschalen gebruikt, waarvan wij weten dat ze betrouwbaar zijn. In deze dia ziet u een drietal veel gebruikte meetschalen.

De Fatigue Severity Scale (FSS) is een vragenlijst bestaande uit een negental items.²² Elke vraag meet een bepaald aspect van ervaren vermoeidheid op basis van een uitspraak zoals: *“Lichamelijke oefening zorgt dat ik vermoeid raak”*. Hierbij kan de patiënt aan de hand van een 7-punts Likertschaal één van de vakjes aanvinken, variërend van of hij of zij het daarmee ‘geheel eens’ of ‘geheel oneens’ is.

Een andere veel gebruikte schaal is de Modified Fatigue Impact Scale (MFIS).²³ In deze test wordt aan de patiënt gevraagd om van 21 uitspraken aan te geven of deze ‘nooit’ dan wel ‘altijd’ van toepassing is, zoals hier vraag 7: *“Vanwege mijn vermoeidheid ben ik minder gemotiveerd geweest om fysieke activiteiten uit te voeren”*.

Tenslotte de Checklist Individual Strength questionnaire (CIS-20r),²⁴ waarin de patiënt een twintigtal uitspraken zoals: *“Ik voel me fit”* kan bevestigen of ontkennen aan de hand van een 7-punts Likertschaal, uiteenlopend van ‘ja dat klopt’ tot ‘nee, dat klopt niet’.

Qua face validity ontlopen deze drie schalen elkaar niet zo veel. Maar de centrale vraag is hier: wat zegt een gemeten score op één van deze drie schalen nu werkelijk over de gevolgen van vermoeidheid voor het dagelijks functioneren van een patiënt met Multiple Sclerose?

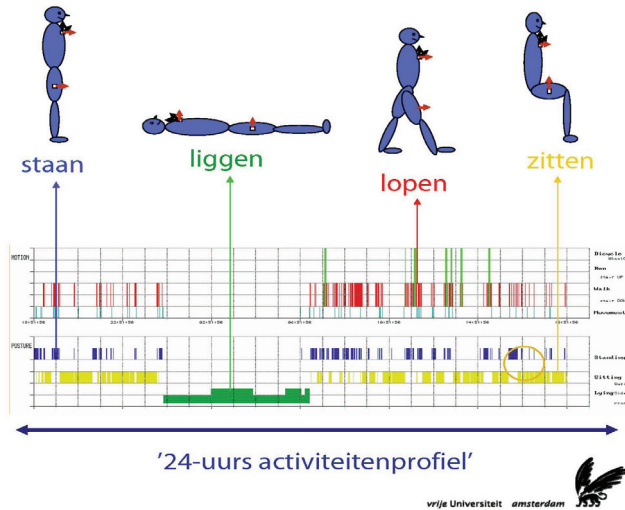
Helaas hebben wij geen goede definitie van wat vermoeidheid nu precies is,²⁵ maar wel nemen wij aan dat patiënten die meer klagen over vermoeidheid in een soort vicieuze cirkel raken, waarbij wij ervan uitgaan dat de klacht ‘zich moe voelen’ aanleiding zal geven tot minder activiteiten in het dagelijkse leven, wat er op zich weer toe zal leiden dat men zich sneller moe voelt.²⁶ Met andere woorden, wij nemen aan dat MS-patiënten die zich vermoeider voelen ook meer gedeconditioneerd zijn en als gevolg hiervan dagelijks tot minder lichamelijke activiteiten komen.

Om ondanks het ontbreken van een eenduidige definitie van vermoeidheid toch enigszins het achterliggende theoretische construct te kunnen begrijpen, zouden wij bijvoorbeeld kunnen uitzoeken hoe vermoeidheid in relatie staat tot lichamelijke activiteiten van het dagelijkse leven.

Tegenwoordig kunnen wij de dagelijkse activiteiten gemakkelijk met behulp van een activiteitenmonitor meten. Voor een dergelijke meting wordt een aantal versnellingsmeters op het lichaam geplakt. Op basis van de positie die de versnellingsmeters ten opzichte van de zwaartekracht en elkaar hebben als functie van de tijd, kan met behulp van een aantal vooraf gedefinieerde algoritmes voor het classificeren van houdingen en bewegingen een registratie worden gemaakt van de activiteiten die een patiënt werkelijk in eigen leefomgeving over een tijdsperiode heeft uitgevoerd.

In afbeelding 9 ziet u een voorbeeld van een activiteitenprofiel van een 24-uursmeting bij een patiënt met Multiple Sclerose. U ziet in het activiteitenprofiel terug dat de patiënt regelmatig gezeten, gestaan en gelopen heeft. Bovendien laat het profiel zien dat de patiënt gedurende de nacht waarschijnlijk in zijn of haar bed gelegen heeft, wat hier in groen is weergegeven.

Theoretisch zou je mogen verwachten wanneer je een dergelijk profiel van 50 MS-patiënten maakt, dat patiënten die meer last hebben van vermoeidheid op één van



Afbeelding 9 Voorbeeld van een activiteitenprofiel gemeten over 24 uur bij een patiënt met Multiple Sclerose.

de drie schalen, ook tot minder lichamelijke activiteiten komen en vaker de voorkeur zullen hebben gegeven aan statische houdingen zoals zitten en liggen. Echter, wanneer wij relaties proberen te vinden tussen de ervaren mate van vermoeid, aangegeven op één van de drie schalen, met anderzijds de hoeveelheid lichamelijke activiteit gemeten over 24 uur, dan blijken deze nogal zwak te zijn.

Zoals tabel 1 laat zien, blijkt slechts 1 van de 12 berekende (partiële) correlatiecoëfficiënten tussen de ervaren vermoeidheid volgens de drie vermoeidheidschalen statistisch significant geassocieerd te zijn met het gemeten 24 uren-activiteitenprofiel van de patiënt, ook na correctie voor mogelijke confounders zoals leeftijd, ernst van ziekte of depressie. Hiermee moeten wij dan ook vaststellen dat de mate waarin MS-patiënten vermoeidheid ervaren volgens een vermoeidheidsvragenlijst niet zo veel zegt over de lichamelijke activiteit gemeten over 24 uur en visa versa.

Dit relatief eenvoudige onderzoek geeft aan dat het achterliggende construct van 'centrale vermoeidheid'²⁵ nog niet goed wordt begrepen. Het gegeven suggereert dat vermoeidheid een perceptuele stoornis is, waarbij er een mismatch lijkt te zijn tussen het vermogen om inspanning te leveren en het vermogen om inspanning te kunnen verdragen.²⁷ Het onderzoek zet in ieder geval onze hypothese, waarbij wij aannamen dat patiënten die meer klagen over vermoeidheid ook minder actief zullen zijn, op de helling.

Het lijkt mij van groot belang om toekomstig onderzoek meer te richten op de vraag wat bestaande veel gebruikte meetinstrumenten precies meten. Tegelijk wil ik met dit voorbeeld ook laten zien dat de veel voor symposia gebruikte slogan *meten is weten* vaak een zinloze belofte is, die alleen maar bedoeld is als een lokkertje voor de congresbezoeker. Ik ben er dan ook een voorstander van om in het komende jaar, onder auspiciën van de



Tabel 1 Berekende (partiële) correlatie-coëfficiënten tussen de ervaren vermoeidheid en het werkelijk gemeten dynamische activiteitenprofiel over 24 uur over 50 patiënten met Multiple Sclerose.

	% (dynamische) Activiteit	% Zitten	% Staàn	% Lopen
FSS	-0.167	0.031	0.062	-0.429*
MFIS	0.011	0.117	-0.094	-0.366
CIS-20r	0.086	-0.131	-0.141	0.098

* $p < 0.05$

gecorrigeerd voor leeftijd, ernst van ziekte (EDSS) en depressie (HADS-D).



onlangs opgerichte Dutch Society of NeuroRehabilitation (DSNR), een landelijk congres te organiseren met de titel: *Meten is niet automatisch weten*.

In de komende jaren zal ik binnen de leerstoel Neurorevalidatie in samenwerking met het EMGO-instituut de relatie tussen enerzijds gemeten prestatie en perceptie op basis van bekende klinische uitkomstmaten, en anderzijds het werkelijk gemeten gedrag in een laboratoriumsetting, of zoals hier met nieuwe ambulante registratiemethoden, verder gaan uitbouwen.

Wat leert de patiënt?

Toch zijn mijns inziens gebrek aan kennis over de functionele prognose en inzicht in het achterliggende construct van wat wij precies meten, momenteel niet de grootste problemen bij het nastreven van Evidence Based Medicine in de neurorevalidatie. Een veel groter probleem is dat de berg aan wetenschappelijke evidentie op dit moment veel harder aan het groeien is, dan dat de individuele hulpverlener er tegen op kan klimmen. Per maand komen er bijvoorbeeld alleen al voor de diagnosegroep 'beroerte' gemiddeld meer dan 80 nieuwe publicaties bij op gebied van de neurorevalidatie. Al zou de hulpverlener de hele dag nieuwe publicaties lezen, dan nog zou hij niet de tijd hebben om het groeiende onderzoekveld te overzien, laat staan om de hieruit voortkomende evidentie te implementeren in de dagelijkse praktijk. Deze exponentiële groei dwingt ons onderzoekers om regelmatig systematische literatuuroverzichten te publiceren, en op basis daarvan behandelrichtlijnen te schrijven en waar nodig aan te passen.

Een veel lastiger probleem is dat gevonden evidentie geen vast gegeven is, maar voortdurend aan verandering onderhevig is, waarbij oude therapieën waarvoor geen evidentie meer bestaat geleidelijk aan worden vervangen door nieuwe behandelvormen.



Deze voortdurende verandering in evidentie doet mij overigens denken aan een bekende uitspraak van de decaan van de Harvard Medical School, Sydney Burwell, die in zijn openingscollege tegen zijn studenten zei:

“My students are dismayed when I say to them: *Half of what you are taught as medical students will in 10 years have been shown to be wrong.*”

En hij vervolgt zijn college met de opmerking:

“*And the trouble is, none of your teachers knows which half.*”²⁴, pag. 31

Uit bestudering van meer dan 300 studies voor onder meer het Koninklijk Nederlands Genootschap Fysiotherapie (KNGF),⁶ de behandelrichtlijnen ‘Revalidatie na een beroerte’ gesteund door de Nederlandse Hartstichting (NHS)²⁸ en de deze maand uitgebrachte ‘Knelpunten in de zorg na een beroerte’, door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO,²⁹ blijkt dat vele therapieën geen meerwaarde hebben, zoals EMG- en biofeedbacktherapie,³⁰ visuele feedbacktherapie om patiënten beter te leren staan,³¹ het gebruik van trilplaten voor verbetering van de spierkracht en proprioëpsis³² en een negental neurologische oefenmethoden, waaronder het Bobath- en het NDT-concept.³³

Willen wij beter zicht krijgen op in welke richting deze berg aan evidentie aan het verschuiven is, dan zullen wij eerst een antwoord moeten krijgen op de vraag:

Wat leert de patiënt wanneer deze functioneel verbetert?

Immers, zolang wij geen goed zicht hebben op de vraag wat patiënten precies leren, dan zullen wij evenmin begrijpen welke mechanismen betrokken zijn bij het tot stand komen van het geleerde. En juist dit **inzicht** biedt **uitzicht** op een verbeterde inrichting van de bestaande behandelvormen en de ontwikkeling van nieuwe effectievere therapieën.

In het Mauritshuis, waar ik nog steeds rondloop, wordt het probleem misschien wel het beste geïllustreerd door ‘De Anatomische les van Dr. Nicolaes Tulp’ geschilderd in 1632 in de Waag in Amsterdam. In dit schilderij wordt duidelijk gemaakt dat het voor het begrijpen van het menselijk functioneren eerst nodig is om het bewegingsapparaat verder te ontleden. Wat overigens in dit doek van Rembrandt van Rijn opvalt, is dat dr. Nicolaes Tulp samenwerkt met een zevental chirurgijnen uit Amsterdam. Kennelijk was het niet zo maar een anatomische les, maar was het vooral ook bedoeld om van elkaar te leren.

Om te begrijpen *wat* patiënten precies leren, zullen wij in toekomstig onderzoek meer aandacht moeten besteden aan de vraag of al dan niet door therapie geïntroduceerde verbeteringen in vaardigheden, zoals lopen of het leren reiken en grijpen van objecten, nu het gevolg is van herstel of restitutie van neurologische functies zelf, dan wel van steeds beter leren omgaan met het bestaande functieverlies, wat ook wel ‘substitutie’ of ‘compensatie’ wordt genoemd.³⁴



Afbeelding 10 De anatomische les van Dr. Nicolaes Tulp.

Het spreekt voor zich dat de verhouding tussen deze twee processen geheel door de aard en het stadium van de ziekte zal worden bepaald. Zo zal de verhouding anders liggen voor een patiënt met de ziekte van Parkinson dan voor een patiënt met een beroerte. Eveneens zal deze verhouding in de eerste weken na een beroerte, als gevolg van spontaan neurologisch herstel, weer anders zijn dan in een chronische fase. En omdat deze verhouding tussen restitutie en substitutie niet stabiel is over de tijd, zal dit niet op één arbitrair moment moeten worden gemeten, maar juist herhaald in de tijd, waarbij wij meer geïnteresseerd zijn in de veranderingen die plaatsvinden binnen de patiënt dan tussen de patiënten onderling. Met andere woorden, toekomstig onderzoek binnen de neurorevalidatie zal mijns inziens gericht moeten zijn op het modelleren van veranderingsscores in de tijd, om zo beter zicht te krijgen op de sturende determinanten die bepalend zijn geweest voor geobserveerde veranderingen in functionaliteit.³⁴

Inzicht in de verhouding tussen restitutie van functies en compensatiegedrag is weer belangrijk voor de inrichting van therapie. Immers, wanneer de kans op het terugwinnen van neurologische functies groot is, zoals vlak na een beroerte, is het goed om de therapie te richten op het terugwinnen van de uitgevallen neurologische functies zelf. Maar wanneer deze kans erg klein is, zoals bij progressieve neurologische aandoeningen, dan zal men de patiënt juist geleidelijk aan moeten leren om met het toenemende functieverlies om te gaan.

Is abnormaal bewegen 'abnormaal'?

De centrale vraag die wij ons in de komende jaren binnen de neurorevalidatie moeten stellen, is in hoeverre abnormale houdings- en bewegingspatronen als gevolg van een achterliggend neurologisch defect, ook daadwerkelijk als 'abnormaal' beschouwd moeten worden.³⁵ Of anders gezegd: Is 'normaliteit' wel een goed referentiekader om

het adaptieve bewegingsgedrag bij patiënten met een neurologisch defect te kunnen begrijpen?

Het antwoord op deze vraag wordt natuurlijk primair bepaald door de kans op volledig herstel. Maar terugkijkend naar onderzoek binnen de neurorevalidatie, moeten wij vaststellen dat therapieën die alleen gericht waren op het normaliseren van functies tot nu toe weinig succesvol zijn geweest om vaardigheden te verbeteren.

Laat ik een tweetal voorbeelden geven. Het is bekend dat patiënten met een halfzijdige verlamming de voorkeur hebben om asymmetrisch te staan. Is dit iets wat wij moeten bestrijden omdat wij zelf symmetrisch staan, of heeft het asymmetrisch staan ook hier zijn voordelen voor de patiënt? Immers door het verplaatsen van 60 tot 90% van het lichaamszwaartepunt boven het steunvlak van het niet-paretische been, is de patiënt veel beter in staat om zijn evenwicht vanuit zijn gezonde lichaamszijde te reguleren. Het asymmetrisch staan kan dus gezien worden als een adequate, functionele oplossing, waarbij de patiënt de verminderde proprioceptie, spierkracht en coördinatie aan de verlamde lichaamszijde weet te compenseren door de regulatie van het evenwicht naar de gezonde zijde te verleggen.³⁶

Voor mij verklaart het in ieder geval het gegeven dat therapieën die er alleen op gericht zijn geweest om CVA-patiënten weer zo symmetrisch mogelijk te leren staan, door het geven van bijvoorbeeld visuele feedback tijdens het staan, geen meerwaarde hebben opgeleverd in termen van stabilans, transfers of loopvaardigheid.³¹ (Afbeelding 11.)

Een ander voorbeeld is dat CVA-patiënten die weer leren reiken en grijpen met hun verlamde arm, dit bij voorkeur doen door met de romp naar voren te bewegen en tegelijk met de schouders te roteren. Hierbij wordt de elleboog als het ware vastgezet binnen een flexiesynergie. Door de elleboog vast te zetten en vrijwel alleen met de romp te sturen wordt het aantal vrijheidsgraden dat door de patiënt nog moet worden gecontroleerd verkleind. Het gevolg is dat de sturing van reik- en grijpbewegingen gemakkelijker wordt. Bovendien wordt de synergistisch afhankelijke beweging met de arm nu bij voorkeur vanuit de romp ingezet en daarmee vanuit beide hersenhelften gecontroleerd. Het gevolg van deze naar proximaal verlegde sturingsstrategie is dat het verplaatsen van de hand in de ruimte naar het object ondanks de afgenomen controle over de arm veel nauwkeuriger en stabiel kan worden uitgevoerd. Opnieuw laat dit voorbeeld zien dat de oplossingsstrategie waarvoor de patiënt zelf kiest zijn voordelen heeft wanneer het gaat om het terugkrijgen van arm-handvaardigheid na een beroerte.

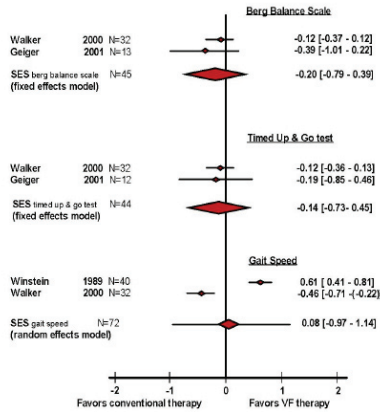
Het verklaart in ieder geval dat dure armrobots, waarbij niet optimaal wordt ingespeeld op deze compensatiestrategie vanuit de romp, tot nu toe niet effectiever zijn geweest dan de reguliere oefentherapie gegeven door een fysio- of ergotherapeut.³⁷ Zoals hier de 'MIT-manus', waarbij de patiënt moet leren om binnen het horizontale vlak met de hand een cirkelbeweging te maken, door virtuele objecten op een scherm aan te tikken (afbeelding 12). Of zoals daaronder getoond, de 'MIME-armrobot', met zes verschillende vrijheidsgraden, waarbij patiënten de mogelijkheid hebben om met beide armen tegelijk te bewegen. Het probleem van beide robots is dat het naar voren buigen met de romp onvoldoende wordt toegelaten en daarmee de patiënt teveel in een keurslijf wordt



Visuele Feedback (VF) training



Meta-analyse naar het effect van VF-training op stabilans en loopvaardigheid na een beroerte



Van Peppen et al., *J Rehabil Med.* 2006 Jan;38(1):3-9.

wijze Universiteit amsterdam



Afbeelding 11 Illustratie van een CVA-patiënt die het staan oefent met behulp van een balansplatform (links) met visuele feedback. Rechts, gevonden evidentie voor het geven van visuele feedbacktraining (VFT) tijdens het staan.

gestopt met het normale bewegingsgedrag als referentiekader, terwijl het lichaam juist om compensatiegedrag vraagt.³⁷

De belangrijkste verklaring waarom wij toch een klein voordeel zagen van ongeveer 7% op een Fugl-Meyer arm score ten gunste van armrobotica, was dat de patiënten die de robotgroep hadden gelooft twee keer zo veel tijd hadden gehad om te oefenen dan de controlegroep met reguliere oefentherapie. Dit laatste suggereert dat de effectiviteit van armrobots eerder een kwestie lijkt te zijn van de intensiteit waarmee geoefend is, dan de werkzaamheid van de armrobot zelf.³⁷

Op weg naar samenwerking

Mijnheer de rector, dames en heren: wat de patiënten precies leren in termen van restitutie en compensatiegedrag en in hoeverre de voorkeursstrategie van de patiënt als een optimale methode gezien moet worden voor een efficiënte en nauwkeurige bewegingsturing, is nog vrijwel onbekend. In het linkerdeel van afbeelding 13 ziet u een schematisch overzicht van mechanismen die van invloed zijn op de kwaliteit waarmee een vaardigheid wordt uitgevoerd. Rechts op deze afbeelding ziet u de veronderstelde neurofysiologische mechanismen die een rol spelen bij het terugkrijgen van vaardigheden na een CVA.³⁴

In dit neurobiologisch model wordt verondersteld dat er bij verbetering in kwaliteit van beweging na een CVA altijd sprake is van adaptief bewegingsgedrag, waarbij zowel leren- als niet-leren afhankelijke mechanismen van invloed zijn op het herstel van vaardigheden. Bij niet-leren afhankelijke mechanismen kunt u denken aan herstel van penumbra en elevatie van cerebrale shock of diaschisis als mogelijke verklaringen voor

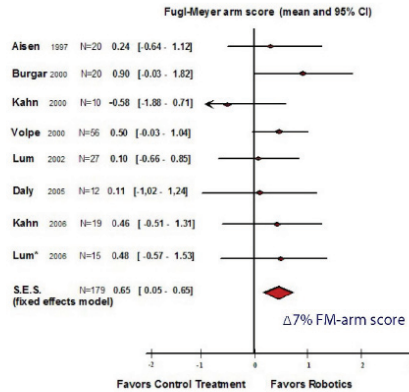


MIT-MANUS,
(2 d.f.: elbow and shoulder)



MIME,
(6 d.f.: bilateral elbow-shoulder)

Meta-analyse naar het effect van arm-robotica na een beroerte



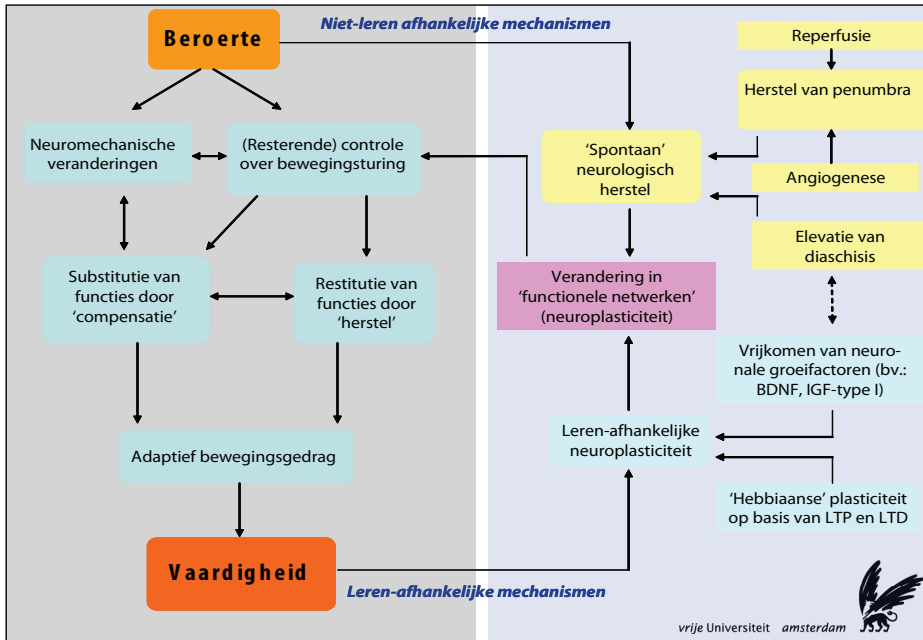
Neurorehabil Neural Repair. 2008;22:111-21.



Afbeelding 12 Links een illustratie van twee patiënten die oefenen met een 'MIT-manus' armrobot binnen het horizontale vlak (linksboven) en bimanueel met een 'MIME'-armrobot (linksonder). Rechts: berekende overall effect sizes voor het toepassen van armrobots in vergelijking met reguliere oefentherapie. De acht RCT's laten een effect zien van 7% op een Fugl-Meyer arm motor score in het voordeel van armrobotica. Patiënten die de armrobotgroep hadden geloot bleken echter twee keer zoveel therapie te hebben gehad dan de patiënten die de reguliere behandeling met oefentherapie hadden geloot. Dit laatste suggereert dat het effect van robotica voor een belangrijk deel valt te verklaren op basis van verschil in behandelintensiteit.

het min of meer spontane neurologische herstel na een beroerte.^{6,34} Bij leren-afhankelijke mechanismen kunnen wij denken aan Hebbiaanse en niet-Hebbiaanse leerprincipes die door middel van 'long term potentiation' (LTP) en 'long term depression' (LTD) aanzet geven tot verandering in neuronale netwerken. Recentelijk zijn er aanwijzingen gevonden dat door intensieve training neuronale groeifactoren vrijkomen, zoals het 'brain derived nerve growth factor' (BDNF) en het 'insuline-like growth factor type I' (IGF-type I), die op hun beurt weer in staat zijn om de 'turn-over' van synaptogenese te versterken.³⁴ Beide mechanismen leiden tot veranderingen in functionele neuronale netwerken in de hersenen, die wij tegenwoordig non-invasief zichtbaar kunnen maken door technieken zoals functionele Magnetische Resonantie Imaging (fMRI), MagnetoEncephaloGrafie (MEG) en transcraniële magnetestimulatie (TMS).

Wat overigens belangrijk is in dit model, is dat een veranderde sturing vanuit de hersenen voor het functioneren van het bewegingsapparaat geen eenrichtingsverkeer is, maar een wisselwerking waarbij biomechanische veranderingen in het bewegingsapparaat als gevolg van bijvoorbeeld spasticiteit op zich weer aanleiding zullen geven tot een veranderde perceptie en sturing, en daarmee van invloed zullen zijn op de gegenereerde functionele netwerken in de hersenen. Dit laatste betekent dat voor het begrijpen van gemeten seriële veranderingen in hersenactiviteit bij een motorisch paradigma, tegelijk



Afbeelding 13 Model voor het begrijpen van het adaptieve bewegingsgedrag bij het leren uitvoeren van vaardigheden zoals het leren reiken met de verlamde arm en het leren lopen na een CVA. Links in het model staan de mechanismen weergegeven die van belang zijn voor het begrijpen van de veranderende bewegingsturing bij het uitvoeren van vaardigheden na een CVA. Rechts worden de achterliggende neurobiologische werkingsmechanismen weergegeven die momenteel van invloed zijn voor aanpassing van neuronale netwerken na een CVA.

ook zicht moet worden gekregen op de eventuele neuromechanische veranderingen van het bewegingsapparaat zelf, zoals gesuggereerd in dit model.

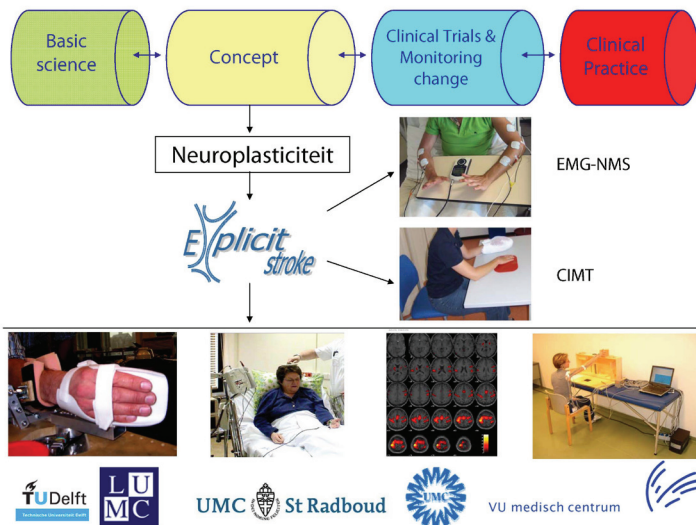
Ik hoop u hiermee te kunnen overtuigen dat de complexe vraag wat patiënten precies leren bij het terugkrijgen van vaardigheden niet oplosbaar is door één discipline alleen, maar juist een translationele aanpak vergt,^{38,39} waarbij de spanning gezocht moet worden tussen kennis voortkomend uit de pre-kliniek of 'basic science' met kennis voortkomend uit de kliniek of toegepast wetenschappelijk onderzoek hier op de VU Campus. Wat mij betreft gaat het bij toekomstig onderzoek om de opbouw van translationele onderzoekslijnen,^{38,39} uitgaande van het gegeven dat neurorevalidatie een leerproces is, waarbij adaptatie en herstel van vaardigheden tot stand komen op basis van plasticiteit in de hersenen. In dit verband is binnen de revalidatiegeneeskunde onlangs de term *integrative rehabilitation science* geïntroduceerd.⁴⁰ In dit kader mag u mij in mijn functie als hoogleraar Neurorevalidatie als een *integrative rehabilitation scientist* zien, die de bestaande kloof tussen prekliniek en kliniek probeert te overbruggen. Vooral wetende dat de tijd tussen ontwikkeling van een eerste theorie voor een therapie en

het geïmplementeerd zijn van de beoogde therapie in de reguliere gezondheidszorg een mediaan heeft van 24 jaar.⁴¹ De enige voorwaarde die ik aan betreffende onderzoeklijn zou willen stellen is dat die **uitzicht** moet bieden op, dan wel ten dienste moet staan van, het oplossen van een klinisch relevant probleem binnen de neurorevalidatie. Vooral wetende dat een goede theorievorming weliswaar de basis dient te zijn voor werkzame therapie, maar dat een goede theorie geen garantie daarvoor biedt.

In de komende jaren zal ik samen met mijn collega Erwin van Wegen werken aan een drietal gesubsidieerde translationele onderzoekslijnen op de VU Campus.

Het eerste onderzoek is EXPLICIT-stroke (www.explicit-stroke.nl), wat een afkorting is voor EXplaining PLASTICITY na een Cerebro-Vasculair Accident of beroerte.⁴² (Afbeelding 14.) Het onderzoek behoort tot één van de drie programmasubsidies die in het afgelopen jaar binnen het IIe kaderprogramma voor revalidatiegeneeskunde door ZorgOnderzoek Nederland (ZonMw) voor 5 jaar zijn gesubsidieerd. EXPLICIT-stroke is een samenwerking tussen het VU Medisch Centrum met het UMC Utrecht, het UMC St. Radboud in Nijmegen, het Leids Universitair Medisch Centrum en de Technische Universiteit in Delft.

EXPLICIT-stroke heeft tot doel om antwoorden te geven op vragen zoals: ‘Zijn wij in staat om het natuurlijke herstel van arm-handvaardigheid na een beroerte gunstig te beïnvloeden door vroegtijdig te starten van intensieve therapie?’; ‘in hoeverre valt

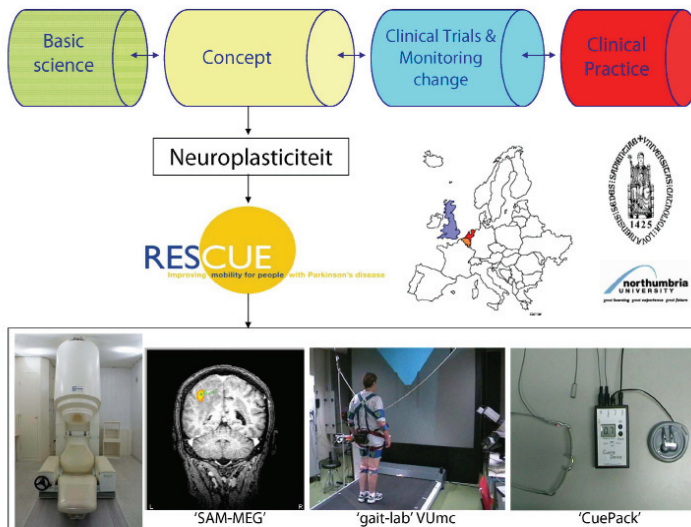


Afbeelding 14 Schematisch overzicht van het EXPLICIT-stroke onderzoek, gefinancierd door ZonMw. Binnen het onderzoek zullen de effecten van vroegtijdig starten van CIMT en EMG-NMS op herstel van arm-handvaardigheid worden onderzocht. Tegelijk zal door herhaalde metingen in de tijd worden onderzocht welke veranderingen in: (1) stijfheid gemeten met een haptische robot; (2) intactheid van corticospinale baansystemen, gemeten met TMS; (3) activatie in hersenen gemeten met fMRI en (4) bewegingsperformance gedurende de eerste 6 maanden na ontstaan van de beroerte, plaatsvinden.

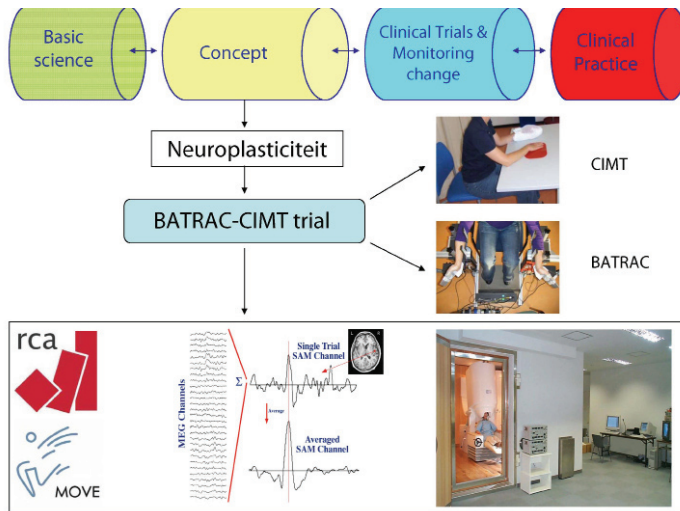
verbetering in arm-handvaardigheid te verklaren op basis van restitutie- dan wel compensatiegedrag?’ en ‘hoe zijn veranderingen in hersenactiviteit gerelateerd aan neuromechanische veranderingen van het bewegingsapparaat?’

Een tweede onderzoekslijn is het RESCUE-project (afbeelding 15). RESCUE is een afkorting voor REhabilitation in Parkinsons disease: Strategies for CUEing (www.rescueproject.org). Het onderzoek is in de afgelopen jaren gesubsidieerd door de Europese Commissie en is een samenwerking tussen de universiteiten Northumbria in Newcastle, de Katholieke Universiteit van Leuven en het VU Medisch Centrum. Dankzij het RESCUE-programma hebben wij in de afgelopen jaren bij 153 patiënten met de ziekte van Parkinson kunnen aantonen dat het aanbieden van auditieve, visuele of somatosensorische ritmen tijdens het lopen ten goede komt aan loopvaardigheid en aanleiding geeft tot minder freezingsverschijnselen dan wanneer dergelijke ritmen niet worden aangeboden.⁴³ Om zoveel mogelijk patiënten in hun eigen woonomgeving dergelijke stimulatie te geven hebben wij een zogenaamd Cueing Device met de naam ‘CuePack’ ontwikkeld, zoals rechtsonder op afbeelding 15 weergegeven.

Inmiddels weten wij op basis van het RESCUE-project dat het aanbieden van auditieve ritmen werkt, maar we hebben geen idee waarom het werkt, en waarom het bij de ene patiënt veel beter werkt dan bij de ander. Dankzij subsidie van het International



Afbeelding 15 Schematisch overzicht van het RESCUE-onderzoek, gefinancierd door de Europese Commissie. In dit onderzoek zijn de effecten van ritmische cues (dat wil zeggen visuele, auditieve en tactiele ritmen) onderzocht op het gangbeeld bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Voor dit onderzoek is het CuePack Device ontwikkeld (rechtsonder) om patiënten in hun eigen woonomgeving te kunnen stimuleren. Op dit moment wordt met behulp van het Internationale Parkinson Fonds in samenwerking met de afdeling klinische neurofysiologie onderzocht welke hersengebieden betrokken zijn bij ritmische cueing.



Afbeelding 16 Schematisch overzicht van het BATRAC-CIMT onderzoek, gefinancierd door het interfacultaire onderzoeksinstituut MOVE. Het onderzoek is een samenwerking tussen afdeling revalidatiegeneeskunde, Faculteit Bewegingswetenschappen (onderzoekslijn TC1) en het RevalidatieCentrum Amsterdam (RCA) en heeft tot doel de eventuele meerwaarde van CIMT, BATRAC ten opzichte van reguliere oefentherapie te onderzoeken bij patiënten met een beroerte. Tegelijk zal voor en na de zesweekse behandeling gekeken worden in hoeverre veranderingen in tussenledenmaatcoördinatie resulteren in veranderde neuronale netwerken gemeten met Magneto-Encefalografie (MEG).

Parkinson Fonds (IPF) zijn wij op dit moment in samenwerking met de afdeling klinische neurofysiologie onder leiding van Prof. dr. Kees Stam, en in samenwerking met Dr. Andreas Daffertshofer van de Faculteit Bewegingswetenschappen, bezig om ondermeer met behulp van Magneto-EncefaloGrafie (MEG) te onderzoeken op welke wijze auditieve ritmen in staat zijn nieuwe functionele netwerken te genereren.

Tenslotte zal ik, dankzij subsidie van MOVE, in samenwerking met de Faculteit Bewegingswetenschappen, de afdeling klinische neurofysiologie van de Neuroscience Campus en het RevalidatieCentrum Amsterdam, mij bezig gaan houden met nieuwe therapievormen zoals de BATRAC-therapie (afbeelding 16). BATRAC is een acroniem dat staat voor Bilateral Arm Training with Rhythmic Auditory Cueing. In deze methode wordt aan patiënten gevraagd om zowel de verlamde als de niet-verlamde arm op een rustig ritme tegelijkertijd op en neer te bewegen in een in- of uitfase beweging, zoals hier bij het uitvoeren van strek- en buigbewegingen met beide handen tegelijk.

Inmiddels weten wij dat als gevolg van een neurologisch defect in één van beide hemisferen, bijvoorbeeld als gevolg van een beroerte, de niet-aangedane hersenhelft faciliterend werkt op de contralateraal gelegen hersenschors van de aangedane hemisfeer. Vooralnog nemen wij aan dat deze ‘overspraak’ van hersenactiviteit het gevolg is van

een 'downregulatie' van interhemisferale, GABA-ergische activiteit. Het gevolg is dat het in- of uitfase bewegen met de gezonde arm stimulerend werkt voor het uitvoeren van spiegelbewegingen met de verlamde arm.

In de komende jaren zullen wij in samenwerking met de Faculteit Bewegingswetenschappen en Revalidatie Centrum Amsterdam onderzoeken of het bilateraal oefenen beter werkt dan wanneer CVA-patiënten gedwongen worden om met alleen de verlamde arm te oefenen. Daarbij zijn wij niet alleen geïnteresseerd *of* het werkt, maar vooral ook *hoe* het werkt.

Mijnheer de Rector, dames en heren. Het spreekt voor zich dat dit soort translationele samenwerkingsverbanden hier op de VU Campus een stuk eenvoudiger zijn geworden dankzij de oprichting van het interfacultaire onderzoeksinstituut MOVE in 2004. Het interfacultaire samenwerkingsverband MOVE is een novum voor Nederland evenals de leerstoel Neurorevalidatie. Door vanuit MOVE samen te werken met het onderzoeksinstituut EMGO en de interfacultaire onderzoeksorganisatie Neuroscience Campus alhier op de Vrije Universiteit, wordt de mogelijkheid tot samenwerken alleen maar versterkt.

Hiermee ben ik weer terug bij mijn zondagmiddagwandeling door het Mauritshuis, die begon met de meerwaarde van samenwerking tussen verschillende specialisten onderling door een brug te slaan tussen enerzijds experts op het gebied van meer fundamenteel of pre-klinisch onderzoek en anderzijds experts op het gebied van toegepast wetenschappelijk onderzoek, zoals hier symbolisch geïllustreerd met het *Het aardse paradijs*.



Afbeelding 17 Jan Brueghel de Oude met Peter Paul Rubens – 'Het aardse paradijs'.

Dankwoord

Nu ik aan het einde van mijn openbare les ben gekomen wil ik het College van Bestuur van de Vrije Universiteit, de Vereniging voor Christelijk Wetenschappelijk Onderwijs en de Raad van Bestuur van het VU Medisch Centrum bedanken voor mijn benoeming en het vertrouwen dat zij in mij stellen. In dit kader wil ik ook de structuurcommissie onder leiding van prof.dr. Heimans bedanken voor de steun en het vertrouwen die zij mij gaf bij het tot stand komen van deze leerstoel.

Inmiddels ben ik bij het meest lastige deel van mijn oratie gekomen, namelijk de verdere invulling van het dankwoord, wetende dat ik, gezien de tijd, zeker onvolledig zal zijn. De oplossing voor dit onoverkomelijke probleem heb ik gezocht door slechts één dia te maken, waarop ik alle personen die ik dank verschuldigd ben in één keer zal noemen. Het gevolg is dat het een dia is geworden met een heel klein lettertype, met het nadeel dat velen van u het niet goed kunnen lezen, maar met het voordeel dat ik straks na afloop tijdens de receptie kan zeggen dat u terdege wel ergens op deze dia genoemd wordt, maar waarschijnlijk door u zelf over het hoofd bent gezien.

Beste Guus Lankhorst en Rob van Klaveren, zonder jullie steun en inbreng zou ik hier niet hebben gestaan. Hiervoor mijn dank. Tegelijk wil ik van deze gelegenheid gebruik maken om mijn complimenten te geven voor de manier waarop jullie in de afgelopen drie jaar de diensten fysio- en ergotherapie hebben weten te integreren binnen de afdeling revalidatiegeneeskunde. Zonder twijfel heeft dit tot een versterking geleid voor wat betreft zorg, onderzoek en onderwijs op het gebied van de revalidatiegeneeskunde. Bij de afdeling revalidatiegeneeskunde werken nu 97 mensen die veel in hun mars hebben en uitermate creatief en professioneel zijn. Ik ben blij en trots dat ik met jullie mag werken. In dit kader wil ik vooral alle collega's werkzaam op de sectie fysiotherapie bedanken voor de plezierige samenwerking die ik in de afgelopen 25 jaar heb gehad.

Ook wil ik Peter Beek, Piet van Wieringen en Onno Meijer bedanken voor de prettige samenwerking die ik in de afgelopen twee decennia ondermeer als coördinator onderzoek van de dienst fysiotherapie heb gehad. Vooral de positionering van Robert Wagenaar vanuit de Faculteit Bewegingswetenschappen in 1986, met als doel de fysiotherapie verder te verwetenschappelijken, is historisch gezien een belangrijk keerpunt geweest voor onze dienst. Kennelijk was jullie visie op het doen van translationeel onderzoek toen al zijn tijd ver vooruit, door juist de samenwerking aan te gaan met de fysiotherapie.

Ik weet dat ik vandaag flink te kort ben geschoten door niet alle onderzoekslijnen op het gebied van de neurorevalidatie die momenteel lopen te noemen. Desalniettemin wil ik ook alle collega's die participeren binnen het Early Prediction of Outcome after Stroke, het zogenaamde EPOS-onderzoek bedanken voor jullie inzet naar de predictieve validiteit van de klinimetrische testen die volgens de KNGF-behandelrichtlijnen op stroke units worden gebruikt. Mijns inziens laten jullie zien dat je ook met een hele kleine subsidie, maar een grote dosis motivatie, in staat kunt zijn om belangwekkend onderzoek te doen op het gebied van de neurorevalidatie.

Verder wil ik mijn collega's werkzaam op het Kenniscentrum voor revalidatieonderzoek

van revalidatiecentrum De Hoogstraat bedanken voor de stimulerende en constructieve samenwerking die ik in de afgelopen 5 jaar in Utrecht heb gehad. Het is mooi te zien hoe je met een relatief kleine organisatie, maar met een uitstekend management onder leiding van Eline Lindeman en Steven van Berlekom, in staat bent om toonaangevend onderzoek te doen op het gebied van de revalidatiegeneeskunde.


Hierbij wil ik toch speciaal mijn rechterhand binnen de Hoogstraat, Ingrid van de Port, noemen, die op dit moment samen met promovenda Lotte Wevers de kosten-effectiviteit van functionele fitnessstraining bij CVA-patiënten in tien revalidatiecentra aan het onderzoeken is. Een behandelprogramma dat inmiddels ook door onze oosterburen in Duitsland is overgenomen. Ik weet zeker dat door jullie inzet, het doelmatigheidsonderzoek FIT-STROKE een groot succes zal worden.

Ik wil ook mijn collega's in het buitenland bedanken, waarmee ik in de afgelopen jaren heb mogen samenwerken, maar die er hier vandaag helaas niet bij kunnen zijn. Alhoewel het er te veel zijn om allemaal te noemen, wil ik toch Professor Sharon Wood Dauhpinee van de McGill University, Professor Carol Richards van de Laval University in Canada, Professor Michael Selzer van de University of Pennsylvania en Professor Bruce Dobkin van de University of California Los Angeles bedanken voor de vriendschap, de steun en de aanmoediging die ik in de afgelopen jaren van ze heb gehad. In dit kader wil ik ook de partners van het RESCUE consortium van de Universiteit van Northumbria en de Katholieke Universiteit in Leuven bedanken voor de prettige samenwerking binnen het RESCUE-project.

Beste Boudewijn Kollen, ik weet dat je er een hekel aan hebt om in het openbaar genoemd te worden, maar onze vriendschap sinds mijn aanstelling in de Valeriuskliniek in 1982, en jouw kennis op het gebied van neurologie en epidemiologie, zijn bepalend geweest voor mijn ontwikkeling en mijn gedrevenheid binnen het doen van wetenschappelijk onderzoek binnen de neurorevalidatie. Hiervoor mijn dank.

Speciaal wil ik mijn rechterhand Erwin van Wegen noemen. Beste Erwin, jouw aanstelling in 2002 op het RESCUE-project heeft mede het succes van het Europese onderzoek bepaald en je bent zonder enige twijfel een belangrijke motor achter de vele, goedlopende onderzoekslijnen op dit moment. Ik hoop nog lang met je te mogen samenwerken.

Ook zou ik hier niet hebben gestaan wanneer ik niet zou zijn opgegroeid in een familie waarin wetenschap en daarmee het verwerven van een academische graad in de opvoeding als een belangrijk ideaal werd beschouwd. Een dergelijke opvoeding heeft zo zijn voordelen maar ook zijn nadelen. Samen met mijn vier zussen en hun aanhang is inmiddels een familie ontstaan waarbij op feesten en partijen kennisuitwisseling over nieuwe ontwikkelingen in de geneeskunde vaak de boventoon voert. Het nadeel is wel dat mijn ouders vaak de gesprekken aan tafel niet gemakkelijk hebben kunnen volgen. Lieve Pappa en Mamma, dit laatste neemt niet weg dat jullie de sturende kracht zijn geweest dat ik hier sta. Immers jullie zijn altijd, in voor- en tegenspoed, trots geweest op mijn prestaties. Pappa, ik ben dan ook ongelofelijk blij dat jij er vandaag bij kunt zijn. Mamma, ik weet dat jij er ongelofelijk graag bij had willen zijn vandaag, maar het lot



bepaalde nu eenmaal anders. Het laatste neemt niet weg dat ik weet dat je meekijkt, wat mij betreft niet vanuit een 'aards', maar vanuit een 'hemels' paradijs.

Tenslotte wil ik mijn vrouw Petra bedanken. Lieve Petra, jij weet als geen ander hoe belangrijk jij bent in mijn leven. Zonder jouw humor, positivisme en relativerend vermogen zou ik hier niet hebben gestaan. Zoals ik al in 1998 in mijn proefschrift schreef: 'Jij bent de vleugels van mijn vlucht.' 'Kom' lieve Petra, laten wij samen blijven vliegen op grote hoogte!

Ik heb gezegd.



Referenties

- (1) Bots ML (Julius Centrum), Poos MJJC (RIVM). Hoe vaak komt een beroerte voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Hartvaatstelsel\ Beroerte, 12 december 2006.
- (2) Speelman JD (AMC), Poos MJJC (RIVM). Hoe vaak komt de ziekte van Parkinson voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Zenuwstelsel en zintuigen\ Ziekte van Parkinson, 24 september 2007.
- (3) Zwanikken CP (MS Centrum Nijmegen), Poos MJJC (RIVM). Hoe vaak komt multiple sclerose voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Zenuwstelsel en zintuigen\ Multiple sclerose (MS), 8 april 2008.
- (4) Strauss SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh, London, 2005.
- (5) Kwakkel G, Kollen BJ, Van der Grond J, Prevo AJ. 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.
- (6) Kwakkel G, Kollen B, Twisk J. Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke*. 2006;37:2348-53.
- (7) Van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil*. 2004;18:833-62.
- (8) Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D; EXCITE Investigators. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296:2095-104.
- (9) Van der Lee JH, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, Vogelaar TW, Devillé WL, Bouter LM. Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. *Stroke*. 1999;30:2369-75.
- (10) WHO-FIC Collaborating Centre, ICF. Nederlandse vertaling van de 'International Classification of functioning, Disability and Health'. Houten: Bohn, Stafleu & Van Loghum, 2002.
- (11) Wade DT, Halligan PW. Do biomedical models of illness make for good healthcare systems? *BMJ*. 2004;329(7479):1398-401.
- (12) Kwakkel G, De Goede CJT, Van Wegen EEH. Impact of physical therapy for Parkinson's Disease: A critical Review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders* 2007;13:S478-S487.
- (13) Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2004;3:CD003980.
- (14) Govan L, Langhorne P, Weir CJ; Stroke Unit Trialists Collaboration. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care? Further analysis of a systematic review. *Stroke*. 2007;38:2536-40.
- (15) Langhorne P, Holmquist LW; Early Supported Discharge Trialists. Early supported discharge after stroke. *J Rehabil Med*. 2007;39:103-8.
- (16) Legg L, Drummond A, Leonardi-Bee J, Gladman JR, Corr S, Donkervoort M, Edmans J, Gilbertson L, Jongbloed L, Logan P, Sackley C, Walker M, Langhorne P. Occupational therapy for patients with problems in personal activities of daily living after stroke: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2007;335(7626):922.

- (17) Walker MF, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorne P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman JR, Jongbloed L, Logan P, Parker C. Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke*. 2004;35:2226-32.
- (18) Van de Port IG, Wood-Dauphinee S, Lindeman E, Kwakkel G. Effects of exercise training programs on walking competency after stroke: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86:935-51.
- (19) Kwakkel G, Van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2529-39.
- (20) Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disabil Rehabil*. 2006;28:823-30.
- (21) Rosenberg JH, Shafor R. Fatigue in multiple sclerosis: a rational approach to evaluation and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005;5:140-6.
- (22) Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46:1121-3.
- (23) Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verzo R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler*. 2005;11:76-80.
- (24) Beurskens AJ, Bültmann U, Kant I, Vercoulen JH, Bleijenberg G, Swaen GM. Fatigue among working people: validity of a questionnaire measure. *Occup Environ Med*. 2000;57:353-7.
- (25) Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;20;363(9413):978-88.
- (26) Wessely, S., David, A., Butler, S. & Chalder, T. Management of chronic (post-viral) fatigue syndrome. *Journal of the Royal College of General Practitioners*. 1989;39:26-29.
- (27) Van Houdenhove B, Verheyen L, Pardaens K, Luyten P, Van Wambeke P. Rehabilitation of decreased motor performance in patients with chronic fatigue syndrome: should we treat low effort capacity or reduced effort tolerance? *Clin Rehabil*. 2007;21(12):1121-42.
- (28) Commissie CVA-revalidatie. Revalidatie na een Beroerte. Richtlijnen en aanbevelingen door zorgverleners. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2001.
- (29) Limburg, M. Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte. CBO 2008, Utrecht.
- (30) Woodford H, Price C. EMG biofeedback for the recovery of motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18(2):CD004585.
- (31) Van Peppen RP, Kortsmid M, Lindeman E, Kwakkel G. Effects of visual feedback therapy on postural control in bilateral standing after stroke: a systematic review. *J Rehabil Med*. 2006;38:3-9.
- (32) Van Nes IJ, Latour H, Schils F, Meijer R, Van Kuijk A, Geurts AC. Long-term effects of 6-week whole-body vibration on balance recovery and activities of daily living in the postacute phase of stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2006;37:2331-5.
- (33) Kollen BJ, Lennon SL, Lyons B, Wheatley-Smith L, Scheper M, Buurke JH, Halfens J, Geurts A, Kwakkel G. The effectiveness of the Bobath Concept in stroke rehabilitation: What is the evidence? *Stroke* (in press).
- (34) Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. *Restor Neurol Neurosci*. 2004;22:281-99.
- (35) Latash, ML, Anson JG. What are "normal movements" in atypical populations? *Behavioral and Brain Sciences*. 1996;19:55-106.
- (36) Geurts AC, De Haart M, Van Nes IJ, Duysens J. A review of standing balance recovery from stroke. *Gait Posture*. 2005;22:267-81.

- (37) Kwakkel G, Kollen BJ, Krebs HI. Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22:111-21.
- (38) Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA*. 2008;299:211-3.
- (39) Woolf SH. Comment on Nomenclature in Translational Research. *JAMA* 2008;299:2148-50.
- (40) Stucki G, Reinhardt JD, Grimby G, Melvin J. Developing "Human functioning and rehabilitation research" from comprehensive perspective. *J Rehabil Med*. 2007;39:665-71.
- (41) Contopoulos-Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvas TC, Ioannidis JP. Medicine. Life cycle of translational research for medical interventions. *Science*. 2008;321:1298-9.
- (42) Kwakkel G, Meskers CG, Van Wegen EE, Lankhorst GJ, Geurts AC, Van Kuijk AA, Lindeman E, Visser-Meily A, De Vlugt E, Arendzen JH. Impact of early applied upper limb stimulation: the EXPLICIT-stroke programme design. *BMC Neurol*. 2008;8:49.
- (43) Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, Van Wegen E, Willems AM, Chavret F, Hetherington V, Baker K, Lim I. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:134-40.

Met dank aan het Wetenschappelijk College Fysiotherapie, het algemeen bestuur van het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) en Otto Bock Benelux B.V. voor sponsoring van de drukkosten van de inaugurele rede.