



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Identification of neural and non-neural contributors to joint stiffness in upper motor neuron disease

Gooijer-van de Groep, K.L. de

Citation

Gooijer-van de Groep, K. L. de. (2019, June 20). *Identification of neural and non-neural contributors to joint stiffness in upper motor neuron disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/74470>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/74470>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/74470>

Author: Gooijer-van de Groep, K.L. de

Title: Identification of neural and non-neural contributors to joint stiffness in upper motor neuron disease

Issue Date: 2019-06-20

CHAPTER 8

Nederlandse samenvatting - Summary in Dutch



Introductie

Dit proefschrift gaat over het meten van de gevolgen van een hersenbeschadiging op stijfheid van gewrichten en haar onderliggende factoren: neurale (reflexen) en niet-neurale (spier) weefsel eigenschappen. In het bijzonder wordt gekeken naar de gevolgen na cerebrale parese en cerebro vasculair accident (CVA). Cerebrale parese is een beschadiging van de hersenen die voor of tijdens de geboorte ontstaat, bijvoorbeeld door zuurstofgebrek, en wordt gezien bij 2 per 1000 levende geboortes^{1;2}. Een CVA of beroerte is een hersenbeschadiging op latere leeftijd verkregen door een acute stoornis in de bloedvoorziening naar de hersenen, waardoor de hersenen te weinig zuurstof krijgen. In de meeste gevallen (80%) komt dit zuurstoftekort door een vernauwing of verstopping van een ader in de hersenen (herseneninfarct); een andere oorzaak is een hersenbloeding³. Het merendeel van de mensen dat een CVA krijgt is ouder dan 65 jaar. Omdat onze samenleving vergrijsst, zal daarom de mate waarin CVA voorkomt, toenemen. Op dit moment is het de tweede belangrijkste doodsoorzaak wereldwijd en staat het hoog op de ranglijst van ziekten die beperkingen met zich mee brengen⁴⁻⁶.

De laatste decennia zijn verbeteringen doorgevoerd in de acute patiëntenzorg na een CVA wat resulteert in verhoogde overlevingskansen en vermindering van de initiële hersenschade. Dit laatste door toepassing van acute antistolling (trombolysie) en het verwijderen van het stolsel (trombectomie). Doordat de overleving beter is, moeten meer mensen leven met de gevolgen van een CVA. Dat kunnen problemen zijn met het bewegen, maar ook met taal, spraak en mentale en geestelijke gesteldheid^{7;8}. Stoornissen in het bewegen gaan vaak gepaard met een verhoogde stijfheid van gewrichten, beperkingen in gewrichtsuitlagen, een abnormale buigstand (bijvoorbeeld een spitsvoet) en parese: een verminderde kracht en selectief kunnen aansturen van een spier⁹.

De revalidatiegeneeskunde maakt in het handelen gebruik van instrumenten en terminologie die passen binnen het ICF model (International Classification of Functioning, Disability and Health)^{10;11}. In het ICF model staat het functioneren van de patiënt in zijn omgeving centraal. Het menselijk functioneren en de factoren die daarop van invloed zijn, worden benaderd vanuit de wisselwerking tussen de verschillende aspecten van de gezondheidstoestand en de externe en persoonlijke factoren¹⁰. Op het ICF niveau “functies en anatomische eigenschappen” richten behandelingen zich onder andere op het verminderen van stijfheid, het stabiel houden of

verbeteren van het bewegingsbereik van gewrichten en het corrigeren van de abnormale rusthoek.

De combinatie van stijfheid en overactiviteit van spieren wordt klinisch vaak “spasticiteit” genoemd. Echter, de definitie van spasticiteit is nog steeds een punt van discussie^{9;12}. Spasticiteit komt in 20-30% van de CVA patiënten voor¹³. Bij spasticiteit gaat men uit van een neuraal (uit de hersenen of ruggenmerg) geïnduceerde reflexstijfheid of anders gezegd een snelheidsafhankelijke weerstand van het gewricht bij passief bewegen (definitie van Lance)¹⁴. Het wordt echter steeds meer duidelijk dat bij gewrichtsstijfheid sprake is van een combinatie en/of interactie van neurale (reflexieve) en niet-neurale (spier) weefsel eigenschappen¹⁵⁻¹⁸. In de klinische praktijk is niet altijd duidelijk of de gewrichtsstijfheid het gevolg is van neurale over-activatie van spieren of door niet-neurale verstijving en/of verkorting van (spier) weefsel of een combinatie van beide^{15;19}. Het onderscheid is van belang voor het juist toepassen van therapie, bijvoorbeeld botuline toxine bij gewrichtsstijfheid van neurale origine en spalk/gips of chirurgie bij gewrichtsstijfheid van niet-neurale origine.

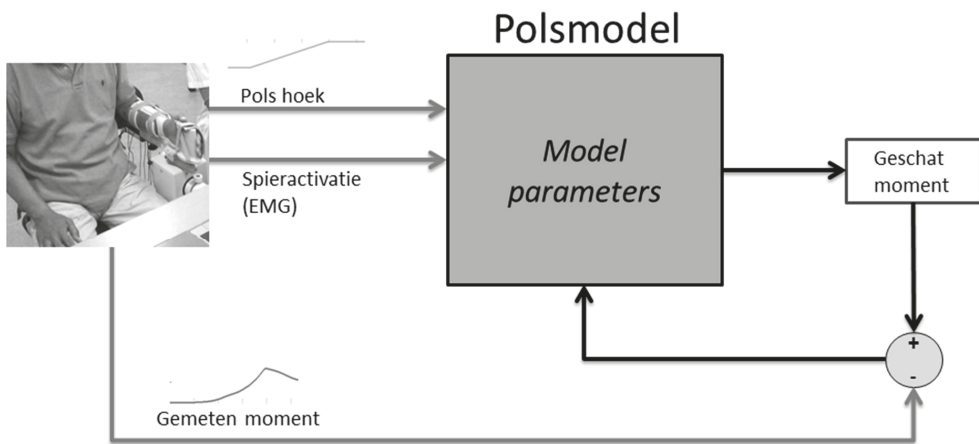
Bij klinische testen, zoals de Ashworth en Tardieu²⁰⁻²², wordt het gewricht met een bepaalde snelheid handmatig bewogen (Figuur 8.1) en de weerstand als maat voor gewrichtsstijfheid bepaald. Door dit bij verschillende snelheden te doen wordt getracht de neurale en niet-neurale component te onderscheiden. Helaas zijn deze testen weinig gevoelig en onvoldoende betrouwbaar voor het meten van onderliggende componenten van toegenomen gewrichtsstijfheid. De testen zijn daarnaast subjectief en niet goed reproduceerbaar^{16;23;24}.



Figuur 8.1: Demonstratie van de klinische Ashworth test. De voet wordt bewogen richting dorsaalflexie (pijl) om de mate van weerstand bij beweging te bepalen.

De neurale en niet-neurale componenten kunnen ontrafeld worden door gebruik te maken van systeemidentificatie en parameterschatting (SIPE). Voor deze technieken worden robots gebruikt die precieze verstoringen in de vorm van beweging of kracht op het gewricht uitoefenen (input) en tegelijkertijd de reactie hierop in respectievelijk kracht en beweging meten (output). Door te kijken naar de relatie tussen de opgelegde beweging of kracht en gemeten kracht of beweging kunnen systeemeigenschappen van een gewricht worden bepaald^{18;25-27}. Door middel van modellen kunnen systeemeigenschappen vertaald worden naar onderliggende componenten (parameterschatting) zoals de neurale reflexstijfheid en de niet-neurale weefselstijfheid^{18;28}. SIPE is reeds toegepast bij gezonde proefpersonen en patiënten²⁸⁻³³; echter met gebruikmaking van kleine verstoringen waarbij het systeem (gewrichts-) gedrag niet representatief is voor functionele condities, zoals lopen of het bewegen van een arm. In dit proefschrift worden “Parameter Estimation” (PE-) methoden beschreven die zijn ontwikkeld en toegepast voor het bepalen van gewrichtsstijfheid onder meer functionele condities³⁴. De verstoringen die gebruikt worden, lijken op de klinische testen, zoals de Ashworth en Tardieu. De gemeten signalen (spieractiviteit, gewrichtshoek en –moment, i.e. kracht maal arm) worden gecombineerd, waarbij ook gebruik wordt gemaakt van spiermodellen voor de flexoren en

extensoren van het gewricht. Parameters in het spiermodel worden geoptimaliseerd zodat de gezamenlijke krachten rond het (enkel- of pols-) gewricht, ook wel netto gewrichtsmoment genoemd, en welke wordt gemeten met de robot, overeenkomt met het geschatte gewrichtsmoment door het model (Figuur 8.2). De waarden van parameters die vervolgens uit het model komen, bieden een schatting van onderliggende componenten zoals reflexstijfheid en weefselstijfheid.



Figuur 8.2: Vereenvoudigde weergave van de in dit proefschrift gebruikte methode met de pols als voorbeeld voor het gewricht. Polshoek en spieractivatie (van de polsflexoren en -extensoren) zijn input voor het model. Het polsmodel berekent een polsmoment op basis van de (geschatte) parameters van het model. Dit geschatte moment wordt vergeleken met het moment gemeten door de polsrobot. De parameters van het model worden zo aangepast tot het verschil tussen het geschatte moment en gemeten moment minimaal is. De methode voor het schatten van de parameters van de enkel werkt vergelijkbaar met hier gepresenteerde methode voor de pols.

Doelen van de onderzoeken beschreven in dit proefschrift zijn:

1. Het kwantificeren van neurale en niet-neurale eigenschappen van gewrichtsstijfheid bij patiënten na een CVA en met cerebrale parese om meer begrip te krijgen van de onderliggende mechanismen in het ontstaan en de ontwikkeling van gewrichtsstijfheid. Hiervoor is een methode ontwikkeld en gevalideerd (hoofdstuk 2, 3, 4).
2. De ontwikkelde methode is vervolgens gebruikt om functioneel herstel na een CVA beter te begrijpen en om het effect van therapie te onderzoeken. Voor het bereiken van dit doel zijn de volgende studies uitgevoerd:
 - a) De neurale en niet-neurale eigenschappen van gewrichtsstijfheid werden gemeten gedurende de eerste 26 weken na een CVA bij groepen patiënten met verschillende combinaties van prognose voor functioneel herstel van de bovenste extremiteiten en het uiteindelijke functioneel herstel van de bovenste extremiteiten (hoofdstuk 5).
 - b) Het effect van botuline toxine A injecties op de neurale en niet-neurale componenten van gewrichtsstijfheid werd onderzocht om een eerste stap te maken naar selectie voor patiënt-specifieke therapie (hoofdstuk 6).

Hoofdbevindingen

In hoofdstuk 2 van dit proefschrift worden de neurale en niet-neurale eigenschappen van gewrichtsstijfheid in patiënten met cerebrale parese beschreven³⁵. Hiervoor werd gebruikt gemaakt van een PE-methode, Figuur 8.2. Patiënten met cerebrale parese lieten een hogere reflexactiviteit (neurale component) en een hogere weefselstijfheid (niet-neurale component) zien, vergeleken met gezonde proefpersonen. Bovendien werd meer variatie in de verhouding van reflexactiviteit en weefselstijfheid gezien in de patiënten dan in de gezonde proefpersonen. In patiënten met een beperkt bewegingsbereik van de enkel was de weefselstijfheid groter dan in patiënten met een groot bewegingsbereik. Deze studie liet zien, naast de mogelijkheid gewrichtsstijfheid te ontbinden in zijn neurale en niet-neurale componenten in patiënten met cerebrale parese, dat de verhouding neuraal/niet-neuraal per patiënt varieert, wat de basis is voor patiënt-specifieke therapie.

In hoofdstuk 3 werd het spiermodel verfijnd en uitgebreid met parameters om te bepalen of bij een patiënt met toegenomen weefselstijfheid sprake is van een verkorting of een verstijving van de spier. Hiervoor werden parameters aan het model toegevoegd en de spierlengte formules verfijnd voor het schatten van de passieve en actieve kracht-lengte relatie van de voetbuigers (kuitspieren, triceps surea) en voetheffers (tibialis anterior). De actieve kracht-lengte relatie geeft de mate weer waarin een spier kracht kan leveren bij een bepaalde lengte van de spier. Bij de optimale spierlengte kan de spier de meeste kracht leveren. Naast het bepalen van de reflexactiviteit, is het model nu in staat de optimale spierlengte, de rustlengte van de spier en de stijfheid van de spier te schatten. Het model bleek gevoelig voor het meten van de parameters bij verschillende kniehoeken. Op deze manier kan de bijdrage van de verschillende kuitspieren, de gastrocnemius spier (bi-articulair) en soleus spier (mono-articulair), gevarieerd worden.

In hoofdstuk 4 werd het enkelmodel vertaald naar een polsmodel dat in staat is om de eigenschappen van de strekkers (extensoren) en buigers (flexoren) van het polsgewricht te schatten³⁶. Bij een groep patiënten met een CVA meer dan 6 maanden voorafgaand aan de meting (chronische fase na CVA), werd het model toegepast en werd toegenomen reflexactiviteit en toegenomen weefselstijfheid aangetoond met het model. Het bleek dat de weefselstijfheid samenging met een kleinere optimale spierlengte en kortere rustlengte van de spier, waaruit geconcludeerd werd dat de buigspieren van de pols bij de CVA patiënten waren verkort.

Veranderingen van de neurale en niet-neurale eigenschappen van de polsbuigers en -strekkers in de eerste 26 weken na een CVA worden beschreven in hoofdstuk 5. In deze studie werden de patiënten ingedeeld in groepen, gebaseerd op een goede of slechte prognose voor functionele uitkomst van de bovenste extremiteiten en een daadwerkelijk goed of slecht functioneel herstel van de bovenste extremiteiten na 26 weken. Dit resulteerde in drie groepen: patiënten met goede prognose en goed herstel, patiënten met een slechte prognose en goed herstel en patiënten met slechte prognose en slecht herstel. Bij patiënten met een slechte prognose voor functionele uitkomst na 26 weken en uiteindelijk ook een slecht functioneel herstel werd verkorting van polsbuigers waargenomen rond week 4 en 5 na het CVA³⁷. De verkorting van spieren ging samen met een afgenomen rusthoek van de pols gevonden vanaf acht weken na het CVA³⁸. Bij deze patiënten werd pas na twaalf weken een toegenomen neurale component gevonden³⁷. Deze

resultaten laten zien dat de methode gebruikt kan worden in studies naar het verloop van onderliggende factoren van gewrichtsstijfheid en kan mogelijk ook bijdragen aan het ontwikkelen en evalueren van behandelingen om spierverkorting tegen te gaan.

Botuline toxine A injecties worden veel gegeven in overactieve spieren om zo de gewrichtsstijfheid tegen te gaan, het bewegingsbereik van het gewricht te vergroten en om ongewenste ruststand van het gewricht te herstellen³⁹⁻⁴². Het effect van deze behandeling op de neurale en niet-neurale componenten van gewrichtsstijfheid van de enkel werd onderzocht in chronische CVA patiënten en beschreven in hoofdstuk 6. Het bewegingsbereik en de ruststand van de enkel werden verbeterd door toepassing van botuline toxine A injecties. Deze verbeteringen gingen samen met een verandering van de weefselstijfheid, spierrustlengte en spieractiviteit (op basis van elektromyografie, EMG) van de achterste kuitspier (m. soleus). Er werd echter geen relatie met reflexactiviteit gevonden. Deze resultaten onderbouwen de hypothese dat botuline toxine A niet zozeer op reflexactiviteit werkt, maar op de rustactiviteit van spieren. Deze rustactiviteit van de spieren is een neurale component die we nog niet kunnen schatten met het huidige model. Ook in deze studie is te zien dat klinisch waarneembare veranderingen, zoals toegenomen gewrichtsstijfheid, verminderd bewegingsbereik en ongewenste ruststand van de enkel, gerelateerd kunnen worden aan onderliggende neurale en niet-neurale weefseleigenschappen van het gewricht. Deze informatie is nuttig voor het begrip van deze drie klinisch waarneembare veranderingen, voor de diagnose en het monitoren ervan. De resultaten laten daarnaast zien dat de methode gebruikt kan worden bij patiënt-specifieke therapiekeuze en vaststellen van het behandel-effect.

Reflectie

Niet-neurale weefselveranderingen gaan vooraf aan neurale reflexieve veranderingen

De mate van functiebeperkingen in het bewegingsapparaat en het herstel na een CVA hangt samen met de plaats en omvang van de hersenschade en wordt bepaald door nog onbekende neurobiologische processen⁴³. Van de groep patiënten met een slechte initiële prognose voor functioneel herstel van de bovenste extremiteiten zijn er die functioneel redelijk of goed herstellen, maar ook patiënten die een slecht functioneel herstel laten zien van de bovenste extremiteiten. De mechanismen die enerzijds een goed functioneel herstel en anderzijds de ontwikkeling van toegenomen gewrichtsstijfheid, veranderde ruststand van het gewricht en afgenomen bewegingsbereik bepalen, zijn nog onvoldoende begrepen en spelen zich voornamelijk af in de eerste acht weken na een CVA^{44;45}. Een verminderde neurale aansturing van spieren resulteert mogelijk in het niet gebruiken en daardoor immobilisatie van spieren. Spieren die geïmmobiliseerd zijn in een verkorte positie gaan zich aanpassen aan deze verkorte spierlengte en verliezen sarcomeren (contractiele eenheden om spieren samen te trekken) om toch kracht te kunnen uitoefenen met deze kortere spierlengte⁴⁶⁻⁵⁰. Als gezonde proefpersonen vergeleken worden met CVA patiënten met verkorte spieren, op een vergelijkbare stand van het gewricht, zal de spanning in de spieren van patiënten veel hoger zijn en dus ook de weerstand bij bewegen, zoals ook beschreven door Lieber en Friden⁵¹. De verhoogde spanning in verkorte spieren kan bij rek ook bijdragen aan een hogere respons van spierspoeltjes. Spierspoeltjes zijn belangrijk in het genereren van reflexen. Verhoogde gevoeligheid van spierspoeltjes zal resulteren in een hogere reflexactiviteit⁴⁸. Een verhoogde rustactivatie als gevolg van veranderde neurale input, zoals beschreven door Burne en collega's, kan ook leiden tot verhoogde reflexactiviteit¹⁹. In de longitudinale studie is gekeken naar verhoogde spieractiviteit op basis van EMG gemeten in rust. Er konden geen verschillen worden aangetoond in spieractiviteit tussen de verschillende groepen³⁷. Dit is een mogelijke aanwijzing dat de verhoogde reflexactiviteit bij patiënten met slecht functioneel herstel niet werd veroorzaakt door verhoogde spieractiviteit in rust. Omdat spieractiviteit gemeten met EMG een relatieve maat is, is het wenselijk om de bijdrage van de neurale activatie leidend tot spieractiviteit in rust met het model te kunnen kwantificeren. Hiermee zou de hypothese over de bijdrage van rustactiviteit van de spier met meer zekerheid kunnen worden getoetst.

Verschillen in de niet-neurale eigenschappen bij de verschillende groepen op basis van de mate van functioneel herstel van de bovenste extremiteiten waren te zien vanaf vier tot vijf weken na het CVA³⁷. Een belangrijk aandachtsgebied voor de revalidatiegeneeskunde in deze eerste weken, kan zijn het voorkomen van weefselveranderingen in de acute en subacute fase (< 6 maanden). In de praktijk betekent dat voorkomen van immobilisatie in flexiestand van het gewricht, waarbij verkorting van de spier wordt tegen gegaan, door op dag één na het CVA te starten met fysiotherapie, stimulatie van spieren en/of een splint of spalk om abnormale gewrichtsstand te voorkomen. De methode beschreven in dit proefschrift kan een belangrijke bijdrage leveren aan het monitoren van neurale en niet-neurale veranderingen en het ondersteunen bij het kiezen van de juiste behandeling gericht op de neurale en/of niet-neurale component op het juiste moment.

Botuline toxine A verlaagt rustactiviteit van de spier

Botuline toxine A wordt vaak toegepast in spieren om activatie van de spier te verminderen en zo de gewrichtsstijfheid te reduceren, het bewegingsbereik van het gewricht te vergroten en de rusthoek van het gewricht te corrigeren^{39;40;52-57}. Voor een goed begrip van het effect van botuline toxine A is kennis nodig van de neurale en niet-neurale componenten van het gewricht en interactie(s) tussen beide componenten. De vraag is dan ook wat een verandering in één van deze componenten voor gevolg heeft voor de andere component⁵⁸. En dus ook wat het effect van een therapie voor invloed heeft op beide componenten. Deze kennis is een voorwaarde voor een optimaal gebruik van botuline toxine A voor het behandelen van bewegingsstoornissen na een CVA.

In een groep met CVA patiënten zagen we na behandeling met botuline toxine A in de kuitspieren dat het bewegingsbereik van de enkel verbeterde richting “normaal” en ook de rusthoek van de enkel normaliseerde. Deze veranderingen in het enkelgewricht gingen samen met veranderingen in weefselstijfheid, lengte van de kuitspieren en verandering in spieractivatie van de achterste kuitspier (soleus, op basis van EMG). Tegen de verwachting in bleek er geen verband tussen de reflexactiviteit en het bewegingsbereik en de rusthoek van de enkel.

Er werd een grote variatie in aanvankelijke weefselstijfheid en spierlengte tussen de patiënten gevonden en niet alle patiënten verbeterden in uitkomstparameters na botuline toxine A injecties. Patiënten met een hoge weefselstijfheid en/of korte lengte van de kuitspieren leken meer baat te hebben bij botuline toxine injecties. Door te “selecteren” op deze eigenschappen zou het succespercentage van botuline toxine A kunnen stijgen, onnodige behandelingen kunnen worden voorkomen en zo de zorgkosten verlaagd worden.

Botuline toxine A wordt over het algemeen toegediend om de reflexcomponent tegen te gaan. In deze studie werd aangetoond dat er een effect lijkt te zijn op de rustactivatie van de spier. De werking van botuline toxine A kan als volgt uitgelegd worden: Botuline toxine A verlaagt de rustactivatie van de spier. Dit zorgt ervoor dat de spier ontspant, waardoor de spierlengte in rust en het bewegingsbereik vergroten. Rustactivatie van de spier is experimenteel lastig vast te stellen en kan met het huidige model niet geschat worden. Omdat we de gemeten kracht zo goed mogelijk willen voorspellen met het model (Figuur 8.2), kan het zijn dat de andere componenten van het spiermodel, zoals de weefselstijfheid en rustlengte van de spier, deze rustactivatie gaan beschrijven. De lengte van de spier kan namelijk ook veranderen door een afname van de pennatiehoek van de spier door ontspanning van de spier^{59;60}. Aangezien de rustactivatie van de spier belangrijk lijkt te zijn voor de mate van reflexactiviteit¹⁹ en weerstand bij bewegen en tot nu toe alleen kan worden geschat op basis van het EMG, zal het kwantificeren van deze neurale component met het model een belangrijke volgende uitdaging zijn.

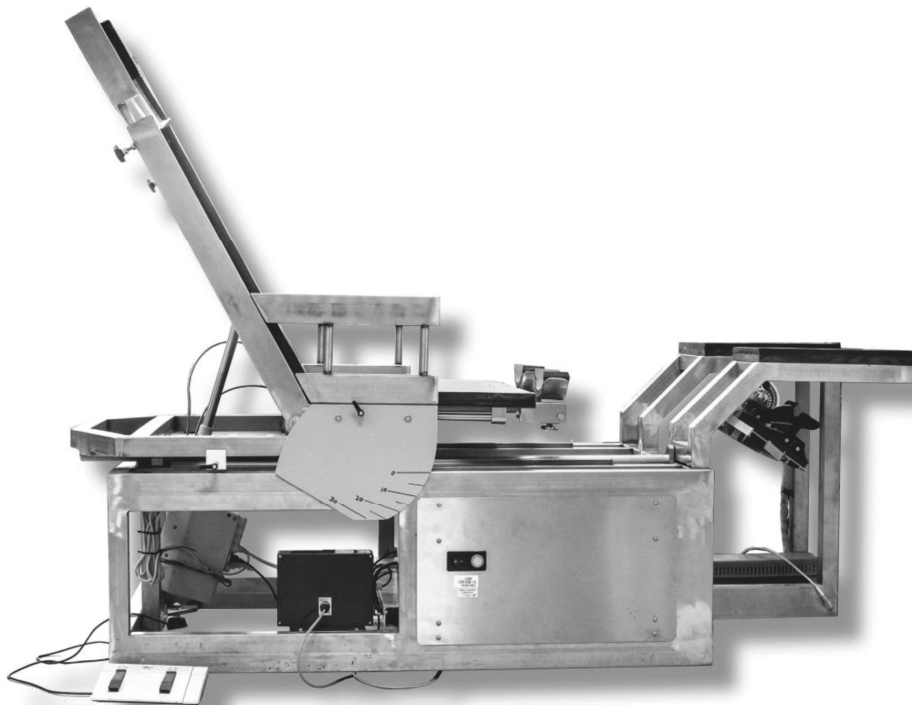
Ontwikkeling van gewrichtsstijfheid in CVA patiënten en patiënten met cerebrale parese

Dit proefschrift richt zich voornamelijk op patiënten na een CVA, maar toepasbaarheid van de methode is ook aangetoond in patiënten met cerebrale parese³⁵. De ontwikkeling in de tijd van de neurale en niet-neurale componenten is onderzocht in CVA patiënten³⁷, maar dit is nog niet gedaan in patiënten met cerebrale parese. Leeftijd heeft in deze CP-groep mogelijk een effect op de verhouding van neurale en niet-neurale componenten⁶¹ en een negatief effect op het bewegingsbereik van de enkel⁶². De invloed van leeftijd bij cerebrale parese dient nader onderzocht te worden om een beter inzicht te krijgen in de ontwikkeling van gewrichtsstijfheid en de mogelijke consequenties voor behandeling.

Toekomstperspectief

Toepassing in de klinische praktijk

De methode gebruikt in de studies kan toegepast worden bij patiënten met verschillende mate van afwijkende gewrichtsstand, afgenomen bewegingsbereik en toegenomen gewrichtsstijfheid. In dit proefschrift is de methode toegepast bij patiënten met cerebrale parese en CVA. De methode is veilig, comfortabel voor de patiënt en vereist geen vrijwillige aansturing van de spieren. In Figuur 8.3 is de huidige opstelling te zien voor het meten van enkelgewrichtsstijfheid.



Figuur 8.3: Stoel Achilles (uit gebruikershandleiding (concept 12-03-2019) voor de Achillesstoelcombinatie 1.0, Facilitair Bedrijf, Instrumentele Zaken, ©Leids Universitair Medisch Centrum).

De in het proefschrift toegepaste PE-methode maakt gebruik van op de klinische Ashworth en Tardieu test gebaseerde bewegingen over het hele bereik van het gewricht. Hierdoor is een vergelijk met klinische testen mogelijk, wat minder het geval zal zijn bij SIPE technieken waarbij met kleine bewegingen wordt gewerkt. Het passief bewegen van het gewricht wijkt wel af van actieve functionele taken zoals lopen.

Klinische toepasbaarheid kan vergroot worden door de voorbereidingstijd te verkorten. De voorbereidingstijd is twee tot drie keer langer dan de meettijd door het plakken van de elektroden voor spieractiviteit (EMG) en door het goed positioneren van de patiënt in het apparaat. Er zijn ook methodes zonder EMG. Een voorbeeld hiervan is de NeuroFlexor. De NeuroFlexor laat betrouwbare waarden zien voor de neurale en niet-neurale component^{63;64}, maar maakt geen onderscheid in onderliggende eigenschappen zoals lengte en stijfheid van de spier. Echter, deze informatie is wel essentieel om onderliggende componenten van gewrichtsstijfheid te onderzoeken en de juiste behandeling te selecteren. Apparaten zoals de NeuroFlexor kunnen een goed alternatief zijn voor een eerste verkenning van de mate van toegenomen gewrichtsstijfheid.

Het spiermodel

De methode beschreven in dit proefschrift gaat uit van spiergroepen (bijvoorbeeld kuitspieren of buigspieren van de pols), maar nog niet van geïsoleerde spieren. Voor toediening van botuline toxine A kan het belangrijk zijn te weten welke spier in de spiergroep het meest bijdraagt aan de gewrichtsstijfheid. In hoofdstuk 3 is een eerste stap gezet door gebruik te maken van de selectieve bijdrage van de kuitspieren aan het enkelmoment bij verschillende kniehoeken. Op deze manier kan de bijdrage van de verschillende kuitspieren, de gastrocnemius spier (bi-articulair) en soleus spier (mono-articulair), gevarieerd worden.

Het model is een vereenvoudiging van de werkelijkheid en keuzes zijn gemaakt welke componenten en parameters essentieel zijn in het model. De belangrijkste twee elementen die onderzocht moeten worden of het meerwaarde heeft deze toe te voegen zijn de pennatiehoek van de spier en de spierpees. In gezonde proefpersonen leek toevoegen van een peesmodel geen significant effect te hebben op de modelparameters van de spier⁶⁵. Echter, na een CVA of

cerebrale parese kan dit wel het geval zijn doordat de peeseigenschappen veranderd kunnen zijn⁶⁶. De pennatiehoek van de spier kan veranderen door spierontspanning en -aanspanning, rustactivatie van de spier en spieratrofie^{59;60;67}. Veranderingen in de pennatiehoek hebben invloed op de passieve en actieve kracht-lengte relatie van de spier en kunnen invloed hebben op de modelparameters “rustlengte van de spier”, “weefselstijfheid” en “optimale spierlengte”. Deze pennatiehoek kan door deze afhankelijkheid niet apart worden geschat met het model en zal dus als ‘input’ in het model moeten worden meegegeven. Echografie kan gebruikt worden om pennatiehoeken van de spieren te onderzoeken. Zoals eerder genoemd is het ook wenselijk om met het model de neurale component “rustactivatie van de spier” te schatten.

Klinische implicaties

De resultaten in dit proefschrift brengen ons een stap dichterbij het beantwoorden van de vraag “wanneer” behandeld moet worden, door in de tijd naar veranderingen in neurale en niet-neurale componenten van het gewricht te kijken. Ook geeft het proefschrift richting in het “hoe” we beter kunnen behandelen: welke behandeling is het beste voor welke patiënt? Door verder onderzoek te doen naar dosis, injectieplaats en -techniek en door botuline toxine A alleen te injecteren bij patiënten bij wie vooraf bepaald is dat het effect heeft, kunnen de kosten en gebruik van botuline toxine A mogelijk gereduceerd worden. Het kwantificeren van de neurale en niet-neurale componenten van toegenomen gewrichtsstijfheid bij patiënten is essentieel voor het begrijpen en behandelen van bewegingsbeperkingen met het doel functioneren in de dagelijkse praktijk en kwaliteit van leven te verbeteren.

Referenties

- (1) Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:633-640.
- (2) Odding E, Roebroeck ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006;28:183-191.
- (3) Hersenstichting. 2019. Online Source.

- (4) Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-2223.
- (5) Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128.
- (6) World Health Organization. The top 10 causes of death. 24-5-2018. Online Source.
- (7) Skolarus LE, Burke JF, Brown DL, Freedman VA. Understanding stroke survivorship: expanding the concept of poststroke disability. *Stroke* 2014;45:224-230.
- (8) Crichton SL, Bray BD, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Patient outcomes up to 15 years after stroke: survival, disability, quality of life, cognition and mental health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1091-1098.
- (9) van der Krogt HJ, Meskers CG, de Groot JH, Klomp A, Arendzen JH. The gap between clinical gaze and systematic assessment of movement disorders after stroke. *J Neuroeng Rehabil* 2012;9:61.
- (10) VRA Nederlandse vereniging van revalidatieartsen. 2019. Online Source.
- (11) World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF*. 2011.
- (12) Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. *J Neurol* 2018;265:856-862.
- (13) Sommerfeld DK, Gripenstedt U, Welmer AK. Spasticity after stroke: an overview of prevalence, test instruments, and treatments. *Am J Phys Med Rehabil* 2012;91:814-820.
- (14) Lance JW. Spasticity: Disordered Motor Control. In: Feldman R, Young R, Koella W, eds. *Symposium Synopsis*. C: Year Book Medical Publishers; 1980;485-495.
- (15) Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol* 2007;6:725-733.
- (16) Meskers CG, de Groot JH, de Vlught E, Schouten AC. NeuroControl of movement: system identification approach for clinical benefit. *Front Integr Neurosci* 2015;9:48.

Chapter 8

- (17) van den Noort JC, Bar-On L, Aertbelien E et al. European consensus on the concepts and measurement of the pathophysiological neuromuscular responses to passive muscle stretch. *Eur J Neurol* 2017;24:981-e38.
- (18) van der Helm FC, Schouten AC, de Vlugt E, Brouwn GG. Identification of intrinsic and reflexive components of human arm dynamics during postural control. *J Neurosci Methods* 2002;119:1-14.
- (19) Burne JA, Carleton VL, O'Dwyer NJ. The spasticity paradox: movement disorder or disorder of resting limbs? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:47-54.
- (20) Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964;192:540-542.
- (21) Tardieu C, Huet dIT, Bret MD, Tardieu G. Muscle hypoextensibility in children with cerebral palsy: I. Clinical and experimental observations. *Arch Phys Med Rehabil* 1982;63:97-102.
- (22) Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR. A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil* 2006;28:899-907.
- (23) Lorentzen J, Grey MJ, Crone C, Mazevet D, Biering-Sorensen F, Nielsen JB. Distinguishing active from passive components of ankle plantar flexor stiffness in stroke, spinal cord injury and multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1939-1951.
- (24) Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:46-52.
- (25) Kearney RE, Stein RB, Parameswaran L. Identification of intrinsic and reflex contributions to human ankle stiffness dynamics. *IEEE Trans Biomed Eng* 1997;44:493-504.
- (26) van der Kooij H, van der Helm FC. Observations from unperturbed closed loop systems cannot indicate causality. *J Physiol* 2005;569:705.
- (27) Schouten AC, de Vlugt E, Van Hilten JJ, van der Helm FC. Design of a torque-controlled manipulator to analyse the admittance of the wrist joint. *J Neurosci Methods* 2006;154:134-141.
- (28) Schouten AC, Van de Beek WJ, Van Hilten JJ, van der Helm FC. Proprioceptive reflexes in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Exp Brain Res* 2003;151:1-8.
- (29) Meskers CG, Schouten AC, de Groot JH et al. Muscle weakness and lack of reflex gain adaptation predominate during post-stroke posture control of the wrist. *J Neuroeng Rehabil* 2009;6:29.
- (30) Boonstra TA, Schouten AC, van Vugt JP, Bloem BR, van der Kooij H. Parkinson's disease patients compensate for balance control asymmetry. *J Neurophysiol* 2014;112:3227-3239.

- (31) Engelhart D, Pasma JH, Schouten AC et al. Impaired standing balance in elderly: a new engineering method helps to unravel causes and effects. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:227.
- (32) Pasma JH, Engelhart D, Maier AB et al. Reliability of System Identification Techniques to Assess Standing Balance in Healthy Elderly. *PLoS One* 2016;11:e0151012.
- (33) Klomp A, de Vlugt E, de Groot JH, Meskers CGM, Arendzen JH, van der Helm FCT. Perturbation velocity affects linearly estimated neuromechanical wrist joint properties. *J Biomech* 2018;74:207-212.
- (34) de Vlugt E, de Groot JH, Schenkeveld KE, Arendzen JH, van der Helm FC, Meskers CG. The relation between neuromechanical parameters and Ashworth score in stroke patients. *J Neuroeng Rehabil* 2010;7:35.
- (35) de Gooijer-van de Groep KL, de Vlugt E, de Groot JH et al. Differentiation between non-neural and neural contributors to ankle joint stiffness in cerebral palsy. *J Neuroeng Rehabil* 2013;10:81.
- (36) de Gooijer-van de Groep K, de Vlugt E., van der Krogt HJ et al. Estimation of tissue stiffness, reflex activity, optimal muscle length and slack length in stroke patients using an electromyography driven antagonistic wrist model. *Clin Biomech* 2016;35:93-101.
- (37) de Gooijer-van de Groep KL, de Groot JH, van der Krogt H, de Vlugt E, Arendzen JH, Meskers CGM. Early Shortening of Wrist Flexor Muscles Coincides With Poor Recovery After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2018;1545968318779731.
- (38) van der Krogt H. *Recovery of arm-hand function after stroke: developing neuromechanical biomarkers to optimize rehabilitation strategies* [2019].
- (39) Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J Neural Transm (Vienna)* 2008;115:607-616.
- (40) Brashear A, Gordon MF, Elovic E et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.
- (41) Simpson DM, Gracies JM, Graham HK et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1691-1698.
- (42) Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm (Vienna)* 2008;115:617-623.
- (43) Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med* 2005;352:1677-1684.

Chapter 8

- (44) Kwakkel G, Kollen B. Predicting improvement in the upper paretic limb after stroke: a longitudinal prospective study. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:453-460.
- (45) van Kordelaar J, van Wegen E, Kwakkel G. Impact of time on quality of motor control of the paretic upper limb after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95:338-344.
- (46) Tabary JC, Tabary C, Tardieu C, Tardieu G, Goldspink G. Physiological and structural changes in the cat's soleus muscle due to immobilization at different lengths by plaster casts. *J Physiol* 1972;224:231-244.
- (47) Williams PE, Goldspink G. Changes in sarcomere length and physiological properties in immobilized muscle. *J Anat* 1978;127:459-468.
- (48) Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve* 2005;31:535-551.
- (49) Kelleher AR, Gordon BS, Kimball SR, Jefferson LS. Changes in REDD1, REDD2, and atrogene mRNA expression are prevented in skeletal muscle fixed in a stretched position during hindlimb immobilization. *Physiol Rep* 2014;2:e00246.
- (50) Wisdom KM, Delp SL, Kuhl E. Use it or lose it: multiscale skeletal muscle adaptation to mechanical stimuli. *Biomech Model Mechanobiol* 2015;14:195-215.
- (51) Lieber RL, Friden J. Spasticity causes a fundamental rearrangement of muscle-joint interaction. *Muscle Nerve* 2002;25:265-270.
- (52) Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity. *Expert Rev Neurother* 2003;3:773-785.
- (53) Sheean G. Botulinum toxin should be first-line treatment for poststroke spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:359.
- (54) Simpson DM, Gracies JM, Graham HK et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1691-1698.
- (55) Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm (Vienna)* 2008;115:617-623.
- (56) Rosales RL, Efendy F, Teleg ES et al. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016;371:6-14.

- (57) Wu T, Li JH, Song HX, Dong Y. Effectiveness of Botulinum Toxin for Lower Limbs Spasticity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Top Stroke Rehabil* 2016;23:217-223.
- (58) Kwakkel G, Meskers CG. Botulinum toxin A for upper limb spasticity. *Lancet Neurol* 2015.
- (59) Tok F, Ozcakar L, Safaz I, Alaca R. Effects of botulinum toxin-A on the muscle architecture of stroke patients: the first ultrasonographic study. *J Rehabil Med* 2011;43:1016-1019.
- (60) Kawano A, Yanagizono T, Kadouchi I, Umezaki T, Chosa E. Ultrasonographic evaluation of changes in the muscle architecture of the gastrocnemius with botulinum toxin treatment for lower extremity spasticity in children with cerebral palsy. *J Orthop Sci* 2018;23:389-393.
- (61) Pierce SR, Prosser LA, Lauer RT. Relationship between age and spasticity in children with diplegic cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:448-451.
- (62) Hagglund G, Wagner P. Spasticity of the gastrosoleus muscle is related to the development of reduced passive dorsiflexion of the ankle in children with cerebral palsy. *Acta Orthop* 2011;82:744-748.
- (63) Gaverth J, Sandgren M, Lindberg PG, Forsberg H, Eliasson AC. Test-retest and inter-rater reliability of a method to measure wrist and finger spasticity. *J Rehabil Med* 2013;45:630-636.
- (64) Scholte L. *Validation of the NeuroFlexor method for obtaining the neural and intrinsic component of wrist hyper-resistance post stroke*. TU Delft, The Netherlands; 2018.
- (65) van de Poll KD. *Estimating ankle muscle parameters*. TU Delft, The Netherlands; 2016.
- (66) Zhao H, Ren Y, Wu YN, Liu SQ, Zhang LQ. Ultrasonic evaluations of Achilles tendon mechanical properties poststroke. *J Appl Physiol* 2009;106:843-849.
- (67) Ramsay JW, Buchanan TS, Higginson JS. Differences in Plantar Flexor Fascicle Length and Pennation Angle between Healthy and Poststroke Individuals and Implications for Poststroke Plantar Flexor Force Contributions. *Stroke Res Treat* 2014;2014:919486.

