Maastricht University

Clinical and therapeutic aspects of Cerebral Palsy

Citation for published version (APA):

Vles, G. (2012). *Clinical and therapeutic aspects of Cerebral Palsy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. https://doi.org/10.26481/dis.20120622gv

Document status and date:
Published: 01/01/2012

DOI:
10.26481/dis.20120622gv

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 25 Apr. 2024

ENGLISH SUMMARY

This thesis addressed clinical and therapeutic aspects of cerebral palsy (CP). Several aspects of overall assessment, treatment, and its evaluation were studied in the population of children with CP seen at the outpatient clinic of the Maastricht University Medical Centre (MUMC).

CP is a major health problem as it affects 1 in 400 children making it the most common developmental disorder associated with lifelong disability. It is defined as a static, but often changing disorder of movement and posture due to a defect or lesion to the developing fetal or infant brain. In addition to their motor problems, children with CP often have impairments of learning, hearing, vision, and communication and frequently have seizure disorders. As a first step of this thesis a study was performed to see how these children adjust to their often severe disabilities and limitations. Therefore, in **chapter III** the psychosocial adjustment of children with CP is described. The main problem in this research area is that there are few standardized instruments specifically developed to assess psychosocial adjustment in children with a chronic illness. One very suitable instrument but not previously used in children with CP is the Psychosocial Adjustment and Role Skills Scale - III (PARS-III). The parents of all 94 children with CP (aged 4–18 years) seen at the outpatient clinic of the MUMC were informed about the study and asked to participate. All except one agreed and were sent the PARS-III questionnaire. The 93 children with CP consisted of 59 boys and 34 girls with a mean age of 12.3 years (SD 3.8; 4–18). Forty-four per cent of the children with CP were wheelchair dependent and 52% had a cognitive level below 70. Ninety-five healthy children and 63 boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) were used as reference groups. As the PARS-III had never before been applied to children with CP, its use had to be justified first. Results showed good internal consistency for the total PARS-III score: an alpha of 0.89. Confirmatory Factor Analysis confirmed the six domains of psychosocial functioning on the PARS-III questionnaire in children with CP. Based on these results the PARS-III scores of children with CP were investigated. It was found that they achieve significantly lower psychosocial adjustment scores when compared to healthy children ($p = 0.00$), especially on the domains peer relations ($p = 0.00$), anxiety/depression ($p = 0.00$), withdrawal ($p = 0.00$), and productivity ($p = 0.02$). Overall, they did not differ significantly from boys with DMD ($p = 0.93$), however, they scored significantly lower on the domain peer relations ($p = 0.03$).

It was found that the patient characteristics most predictive for lower PARS-III domain and total scores were less gross motor function, a lower level of hand function, less communication skills, and bilateral spastic CP. Put together in a model, these four patient characteristics could explain a significant proportion (36%) of the variation in PARS-III total scores.

It was concluded that the PARS-III questionnaire for parents can be used in children with CP. Using this questionnaire, it was found that children with CP

achieve lower psychosocial adjustment scores when compared to healthy children, especially in the domains peer relations, anxiety/depression, withdrawal, and productivity. It was suggested that a better understanding of why and when children with CP develop psychosocial maladjustment could lead to opportunities to alter the course of coping and therefore improve their quality of life (QoL).

The most common motor problem in children with CP is spasticity. Besides intrathecal Baclofen (ITB), selective dorsal rhizotomy (SDR) is one of the most commonly performed neurosurgical procedures. As multi-level laminectomies at the L1-S1 level are often required, the procedure is invasive and can lead to complications as transient urinary incontinence, chronic low back pain, and spinal deformity. Furthermore, considerable cooperation of the patient is required to successfully complete the postoperative rehabilitation program. We hypothesized a percutaneous radiofrequency lesion of the dorsal root ganglion (RF-DRG) to be a simple and safe alternative treatment. In **chapter IV** the pilot study undertaken to test this hypothesize is reported. The RF-DRG treatment was considered by the multi-disciplinary spasticity management team of the MUMC in children with severe hip flexor / adductor spasms accompanied by pain and / or care giving difficulties. During this pilot study a total of 19 RF-DRG procedures were performed in 17 children.

The first six children were systematically evaluated at baseline, and 1 month and 6 months after treatment by means of the Modified Ashworth Scale (MAS), the Gross Motor Function Measure (GMFM), and a caregiver's questionnaire. An improvement in muscle tone after RF-DRG was identified on both the short (1 month) and long (6 months) term using the MAS. No functional improvement on the GMFM could be detected. Using the caregiver's questionnaire, improvements in ease and quality of care and pain were found.

The following 11 children were evaluated at 6 weeks and 3 months after intervention using a Visual Analogue Scale (VAS), which was used to measure change on individually formulated treatment goals. We changed the evaluation methods, as we were not able to detect the kind of change that the caregivers unanimously did notice. Furthermore, studies were being published that showed that the MAS and the GMFM are not suitable to measure changes in these severely handicapped children. The VAS scores showed improvement on most of the defined treatment goals in most children. Most parents reported that the positive effects of the RF-DRG lasted at least 6–9 months.

It was concluded that RF-DRG is a promising new treatment option for severe spasticity in children with CP. The main advantages are its less invasive character compared to the SDR with the potential benefit of a shorter hospitalization period, and its clear pain-reducing effect. We suggested a randomized controlled trial to define its definitive effectiveness.

Less common than the spastic subtype of CP is the dyskinetic subtype. Its pathophysiology is not fully elucidated, but existing evidence suggests that dysfunction of the basal ganglia (BG) plays a role in this entity. As with most diseases in which the causes are not yet fully understood, the symptomatic treatment of this movement disorder remains very difficult. Several anticonvulsants seem to be efficacious for the treatment of (paroxysmal) involuntary movement disorders. On the basis of a recent report about Levetiracetam (LEV) efficacy in the treatment of movement disorders, we started LEV in two female patients (aged 5 and 8 years) with dyskinetic CP unresponsive to conventional drugs mostly used in such cases. These 2 cases are described in **chapter V.** Both patients experienced severe perinatal asphyxia and subsequently developed dyskinetic CP, clinically characterized by choreoathetosis. Neuropsychological testing of these children showed a low average developmental quotient and no attentional deficits. Monotherapy with LEV was initiated to improve balance control and fine motor skills. Treatment was evaluated by use of video analysis and VAS. In both children an impressive improvement of balance control and fine motor skills was observed. No side-effects occurred. Furthermore, both patients showed more interest for and pleasure during activities according to their parents. During multidisciplinary evaluations of the initiated therapy, the parents, the therapist, and the rehabilitation doctor all confirmed that the effect initially observed was still present at 14 respectively 26 months after commencement of therapy. This is the first report suggesting that LEV may be used as an alternative to treat unmanageable choreoathetosis of a non-progressive kind, e.g. in children with dyskinetic CP. This is important because choreoathetosis appears to be a very severe and disabling condition which is difficult to treat. This could partly be due to the differences in pathophysiology between the two aspects of the condition, i.e. athetosis can be treated by increasing dopaminergic activity in the BG, while chorea can be treated by decreasing dopaminergic activity. These findings and our results suggest that LEV might reduce choreoathetosis by means of another pathway. So far, the synaptic vesicle protein SV2A has been identified as the binding site for LEV, but the molecular action of SV2A is still unknown.

Further and larger studies are needed to confirm the positive effects of LEV on choreoathetosis in patients with a non-progressive, non-paroxysmal, dyskinetic movement disorder.

When treating children with CP, evaluation of treatment is essential. Furthermore, there is an increasing need for clinicians to evaluate their daily clinical practice. One of the most commonly performed treatments in children with CP is Botulinum toxin A (BTX-A) injections to reduce spasticity. The main problem is that there is no simple, quick, and useful outcome measure available to evaluate these kinds of treatments. In spite of its clear limitations, the standard clinical scale for measuring spasticity remains the Ashworth Scale. However, the Ashworth Scale does not measure spasticity exclusively, it has low inter-rater reliability, and it lacks precision and sensitivity for measuring smaller changes

in spasticity. Although the GMFM is widely accepted as the best available quantitative measure for gross motor function in CP, it is of limited value when assessing functional benefits in severely affected children. In **chapter VI** we hypothesized that a simple VAS could be a quick and useful tool to evaluate the effects of BTX-A injections on spasticity in daily clinical practice. Therefore, we prospectively collected data on 55 children with CP (25 males; 30 females) with a mean age of 8.3 years (SD 3.3) who were carefully selected by a multi-disciplinary team of specialists to be treated with BTX-A injections. Goals for BTX-A treatment were defined in close consultation with the parents / caregivers and the children themselves. Treatment goals were improvement of pain, problems with nursing, sitting position, standing, and walking. On the day of the intervention, the caregivers were asked to score the present situation for the selected treatment goals on a VAS (0 = very satisfied; 10 = very dissatisfied). VAS scores and side-effects were assessed at follow-up 6 and 12 weeks after treatment. Furthermore, for children who where able to walk three clinical examinations of tone (passive range of motion (PROM), angle of catch (AOC), and the Modified Tardieu) were performed for the hamstrings and gastrocnemius muscles.

Seventy-four interventions were performed in 55 children. The most frequently formulated goal was improvement of walking (56 times), followed by improvement of nursing (24 times) and improvement of standing (15 times). A statistically significant effect was found for improvement of care ($p \leq 0.00$), standing ($p \leq 0.00$), and walking ($p \leq 0.00$). No statistically significant effect was found for pain ($p=0.18$), probably because of small numbers. The VAS was positively but not significantly correlated to the PROM for both muscle groups and to the AOC for the hamstrings. There was a negative but not significant correlation between the VAS and the AOC of the gastrocnemius. The Modified Tardieu was positively correlated to the VAS for all muscles investigated and significant for the left gastrocnemius. In 36 of the 74 (48.6%) interventions a positive effect was observed for more than 12 weeks.

We concluded that a VAS was able to measure treatment effect and that overall correlations with standard evaluation instruments were in the expected direction. Evaluating spasticity treatment with the use of the VAS has several important advantages. Firstly\, it is a quick and easy method for evaluating treatment in an outpatient setting, in which time-consuming evaluations are not an option and where there is a need for these kinds of instruments. Secondly, it is a subjective measure of the effects that BTX-A treatment has had on individually chosen goals. Usually the patient and his/her caregiver(s) are the best judges of the severity of the spasticity, as they are the only people who can assess its impact on the daily life of the patient.

Besides evaluating the effect of BTX-A treatment on spasticity, the clinician has to be aware of possible side-effects. In the group of 55 children described in chapter VI side-effects were observed 7 times in five children treated with BTX-

A injections. One of those side-effects was constipation. **Chapter VII** describes this up until now unknown side-effect of BTX-A treatment in this and two other patients treated with BTX-A injections. Constipation was observed within the first week of BTX-A treatment. In all three cases, this symptom resolved completely and almost simultaneously with disappearance of the therapeutic effects of BTX-A. Two patients received a second treatment and both presented the same autonomic cholinergic remote symptoms. The third patient refused a second treatment due to the side-effect noted earlier.

As the colon is not in close proximity to the injection sites, the constipation is most likely caused by a systemic effect of BTX-A. This presumption was made even more likely after electromyography (EMG) of the hypothenar muscles while stimulating the ulnar nerve at the wrist in 1 patient. The amplitude of the initial response was normal, but after prolonged 3 Hz stimulation a slight decrementing response occurred. An average of 11% decrement in amplitude was visible from sixth to eighth compound muscle action potentials. This indicates that fewer muscle fibers than normal responded to nerve stimulation during a train of stimuli, i.e. due to generalized blockage of acetylcholine release in nerve terminals.

We concluded that familiarity with this autonomic systemic side-effect of BTX-A is essential for clinicians treating patients already at risk for gastrointestinal dysfunction. Because the adverse effects were treatable and transitory, we suggested that constipation per se is not an absolute contra-indication, if from a therapeutic point of view, BTX-A is indicated.

Another, not yet discussed treatment option in the management of spastic CP is ITB therapy. A couple of years ago, Hoving et al performed methodologically well-designed studies on ITB therapy in 17 children with intractable spastic CP. Follow-up showed positive effects on pain, ease of care, and mental health to be present 1 year after pump implantation.

However, long-term results of ITB therapy in children with intractable spastic CP are still limited, especially with regard to outcomes relevant to the patient and his / her caregivers. Therefore, we re-evaluated these 17 patients 6–9 years (mean 7.5 years, SD 0.9) after commencement of treatment. The results can be found in **chapter VIII**.

The parents of these 17 children (9 girls, 8 boys; mean age 21.1 years, SD 3.1, 14–25; GMFCS level 3: n = 1, level 4: n = 2, level 5: n = 14) filled out the Child Health Questionnaire (CHQ), current satisfaction on the VAS regarding previous set treatment goals, a questionnaire concerning functioning of their child, and a self-made questionnaire.

It was found that the CHQ and VAS scores had not changed significantly since 12 months post-implantation. The positive effects on pain, ease of care, and mental health were still present. Moreover, additional benefits had ap-

peared i.e. significantly improved scores on the Parent Impact – Emotional subscale, Parent Impact – Time subscale, and the Physical Summary.

Although it seems that the effects eventually stabilize, minimal improvement can still be expected 12 months after pump-implantation, especially for individually defined treatment goals. Furthermore, it appears that improvements in terms of physical QoL (CHQ PhS) need more time to become evident. At 12 months post-implantation there was no statistically significant difference compared to baseline ($p = 0.16$); however, at present there is ($p = 0.02$).

Regardless of the side-effects, the complications, and the necessity of eventually substituting the pump, 94% of the care-givers would choose ITB therapy for their child again.

We concluded that this study confirmed the long-term beneficial effects of ITB-therapy in children with intractable spastic CP and should be considered as a first step towards studies with even longer and more extensive follow-up.

So far the emphasis of this thesis has been on the treatment and its evaluation of motor problems in children with CP. However, children with CP are often faced with a broad spectrum of accompanying problems, e.g. impairments of learning, hearing, vision, communication, sleep, sexual functioning, and seizure disorders. There is increasing interest in the consequences of the combination of motor problems and these accompanying problems on the QoL of these children with CP. Therefore, in **chapter IX** the QoL of all children with CP aged 8–18 years seen at the outpatient clinic is described.

Acting upon the largest study on QoL of children with CP so far (Study of Participation of Children with CP Living in Europe (SPARCLE), 7 European countries), we used the same QoL instrument, i.e. the KIDSCREEN-52. This is a modern, generic QoL instrument, which uses questions based on focus-groups with children and adolescents all over Europe. The KIDSCREEN-52 focuses entirely on subjective perceptions, has shown to possess excellent psychometric properties, can be used for both disabled and non-disabled children, and can be reported by both the children themselves and their caregivers.

The parents of all 81 children with CP aged 8–18 years seen at the outpatient clinic of the MUMC, were informed about the study and the parents of 80 children (31 girls, 49 boys; mean age 13.4 years, SD 2.98; 44% wheelchair dependent; 55% cognitive levels below 70) were willing to participate. T-scores were used to compare the QoL of Dutch children with CP to the QoL of over 15.000 children from the general European population. It was found that Dutch children with CP are reported to have relatively low QoL in the physical well-being, social support & peers, and social acceptance domains, but relatively high QoL in the parent relation & home life and the school environment domains. For the physical well-being domain it was found that higher GMFCS level was associated with lower T-scores. Less communication skills and lower cognitive levels were associated with lower T-scores in the social support & peers and school

environment domains. Furthermore, parents with no educational qualification rated their childs QoL in the parent relation & home life higher. For the social acceptance domain no associated factors could be identified.

We found it intriguing to see that these Dutch children with CP are reported to have significantly higher QoL in the school environment and parent relation & home life domains and significantly lower QoL in the social support & peers and social acceptance domains compared to a sample of European children from the general population. We came up with two possible, non-exclusive explanations for this pattern not observed in the European population of children with CP. First of all, living in the Netherlands holds the highest odds ratio of being bullied and this could explain why more Dutch children with CP than usual feel tormented, bullied, and rejected by peers. Secondly, qualitative research has shown that children with CP enjoy being on their own from time to time. This is in accordance with our PARS-III study (chapter III) in which it was shown that children with CP psychosocially adjust to their motor and accompanying problems by withdrawal, without establishing sufficient and comprehensive peer relations. Caregivers do not appreciate these attitudes and put substantial effort into creating opportunities for their child to be included socially. In other words, it is very well possible that low QoL on the social support & peers and social acceptance domains is due to concerns of the caregivers rather than what the children experience themselves.

We concluded that these findings provide a better understanding of the QoL of Dutch children with CP and that they can be used to inform caregivers and service-providers, and to focus health programs aiming to increase QoL in this group of children towards identified problem domains.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft klinische en therapeutische aspecten van cerebrale parese (CP). Verschillende aspecten van behandeling en evaluatie werden bestudeerd in de populatie kinderen met CP die gezien wordt op de polikliniek van het Maastricht University Medical Centre (MUMC).

CP is een groot gezondheidsprobleem. Het wordt gezien bij 1 op de 400 nieuwgeborenen waardoor het de meest voorkomende ontwikkelingsstoornis is die gepaard gaat met levenslange handicaps. De definitie van CP stelt dat het een niet-progressieve bewegings- en houdingsstoornis is t.g.v. schade aan het zich ontwikkelende brein van de foetus of het jonge kind. Naast motorische problemen ontwikkelen kinderen met CP vaak leerstoornissen, epileptische stoornissen en problemen ten aanzien van het gehoor, visus of communicatie.

Als eerste onderdeel van dit proefschrift werd gekeken hoe deze kinderen omgaan met hun vaak ernstige handicaps en beperkingen. In **hoofdstuk III** wordt de psychosociale aanpassing van kinderen met CP beschreven. Het grootste probleem in dit onderzoeksgebied is dat er maar weinig gestandaardiseerde instrumenten zijn die specifiek ontwikkeld zijn om psychosociale aanpassing bij kinderen met een chronische aandoening te onderzoeken. Een zeer geschikte, maar nog niet eerder voor kinderen met CP gebruikte vragenlijst is de Psychosocial Adjustment and Role Skills Scale III (PARS-III). De ouders van alle 94 kinderen (4–18 jaar oud) die gezien worden op de polikliniek van het MUMC werden gevraagd om deel te nemen aan de studie. Op één na gaven alle ouders toestemming en kregen de PARS-III vragenlijst toegestuurd. De groep van 93 kinderen bestond uit 59 jongens en 34 meisjes. De gemiddelde leeftijd bedroeg 12.3 jaar (SD 3.8; 4–18). Vierenveertig procent van de kinderen was rolstoelgebonden en 52% had een cognitief niveau onder de 70. Als referentie werd de psychosociale aanpassingsdata van 95 gezonde kinderen en 63 jongen met Duchenne's Musculaire Dystrofie (DMD) gebruikt. Omdat de PARS-III vragenlijst niet eerder gebruikt werd voor kinderen met CP, moest in eerste instantie het gebruik ervan gerechtvaardigd worden. Testen lieten een goede interne consistentie zien: een Cronbach's alfa van 0.89. Confirmatory Factor Analysis bevestigde de 6 domeinstructuur van de PARS-III vragenlijst wanneer deze gebruikt wordt voor kinderen met CP. Vervolgens konden de PARS-III scores van kinderen met CP bestudeerd worden. Er werd gevonden dat ze lager scoorden qua psychosociale aanpassing dan gezonde kinderen ($p = 0.00$), m.n. op de domeinen "peer relations" ($p = 0.00$), "anxiety/depression" ($p = 0.00$), "withdrawal" ($p = 0.00$) en "productivity" ($p = 0.02$). Over het algemeen verschilden de kinderen met CP niet van jongens met DMD ($p = 0.93$). Echter, wanneer men kijkt naar de verschillende domeinen van psychosociale aanpassing, scoorden de kinderen met CP significant lager dan jongens met DMD op het domein "peer relations" ($p = 0.03$). Middels univariate en multivariate (forward entry, dummy variables) regressie analyse werd gevonden dat grove motorische functie, mate van hand-

functie, communicatie kunde en bilaterale CP de patiëntkarakteristieken waren met de grootste associatie met PARS-III scores. Wanneer men deze 4 patiëntkarakteristieken samen in een regressiemodel zet, kan een significant gedeelte (36%) van de variatie in PARS-III scores verklaard worden.

De conclusie luidde dat de PARS-III vragenlijst voor ouders bruikbaar is voor het meten van psychosociale aanpassing in kinderen met CP. Middels deze vragenlijst toonden wij aan dat kinderen met CP lager scoorden qua psychosociale aanpassing dan gezonde kinderen, m.n. op de domeinen "peer relations", "anxiety/depression", "withdrawal" en "productivity". Een beter begrip van onjuiste psychosociale aanpassing kan mogelijkheden bieden tot het optimaliseren van copingsmechanismen bij deze kinderen met een chronische aandoening. Dit kan vervolgens bijdragen aan een betere kwaliteit van leven (QoL).

Het meest voorkomende motorische probleem bij kinderen met CP is spasticiteit. Indien er sprake is van ernstige spasticiteit, kan neurochirurgisch ingrijpen noodzakelijk zijn. Naast intrathecale Baclofen (ITB) behandeling, is selectieve dorsale rhizotomie (SDR) één van de meest uitgevoerde neurochirurgische procedures. Hierbij zijn vaak laminectomieën op meerdere niveaus van L1-S1 nodig en tevens bestaat er een aanzienlijk risico op tijdelijke urine incontinentie, chronische lage rugpijn en spinale deformiteiten. Verder is er een aanzienlijke medewerking van de patiënt nodig om het intensieve post-operatieve revalidatietraject succesvol te doorlopen. Wij veronderstelden dat een percutane radiofrequente laesie van het achterste wortel ganglion (RF-DRG) een simpel en veilig alternatief zou kunnen vormen voor SDR. In **hoofdstuk IV** wordt deze hypothese getoetst middels een pilot studie. Een RF-DRG behandeling werd door de multi-disciplinaire spasticiteitswerkgroep van het MUMC overwogen bij kinderen met ernstige heup flexor / adductor spasmes die gepaard gingen met pijn of moeilijkheden rondom de verzorging. Uiteindelijk werden gedurende deze pilot studie bij 17 kinderen 19 RF-DRG behandelingen uitgevoerd. De eerste 6 kinderen werden systematisch geëvalueerd vlak voor de start van behandeling en 1 en 6 maanden na behandeling. Evaluatie geschiedde middels de Modified Ashworth Scale (MAS), de Gross Motor Function Measure (GMFM) en een zelfde gemaakte vragenlijst voor verzorgers. De MAS liet een verbetering van spiertonus na RF-DRG behandeling zien op zowel de korte (1 maand) als de lange (6 maanden) termijn. Op het gebied van functie kon geen verbetering worden gevonden middels de GMFM. De zelfgemaakte vragenlijst voor verzorgers liet een verbetering zien in het gemak en de kwaliteit van verzorging en een vermindering van pijn.

De volgende 11 kinderen werden geëvalueerd middels een Visual Analogue Scale (VAS). Deze werd voor aanvang van de behandeling en vervolgens 6 weken en 3 maanden na behandeling gescoord voor individueel gestelde behandeldoelen. Wij achtten deze verandering van evaluatiemethode noodzakelijk daar we met behulp van de gebruikte evaluatie instrumenten niet in staat waren

de effecten van behandeling te detecteren die de verzorgers van deze kinderen unaniem wel aangaven. Daarbij kwam dat er in de literatuur studies verschenen die lieten zien dat de MAS en de GMFM niet geschikt waren om effect van behandeling te evalueren bij deze groep van ernstig gehandicapte kinderen. De VAS scores lieten verbetering zien bij de meeste van de van tevoren vastgestelde doelen. Volgens het merendeel van de ouders waren de effecten de RF-DRG behandeling 6 tot 9 maanden later nog steeds aanwezig.

De conclusie naar aanleiding van deze pilot studie luidde dat RF-DRG een veelbelovende mogelijkheid is voor de behandeling van ernstige spasticiteit bij kinderen met CP. De grote voordelen zijn het minder invasieve karakter van RF-DRG t.o.v. SDR, een mogelijk kortere opnameduur en een duidelijk pijnverminderend effect. Een RCT is nodig om de definitieve plaats van RF-DRG bij de behandeling van spastische CP te bepalen.

Een subtype van CP dat minder vaak voorkomt dan spastische CP is dyskinetische CP. De pathofysiologie van dyskinetische CP is vooralsnog niet geheel opgehelderd. Huidige literatuur suggereert een dysfunctioneren van de basale ganglia (BG) als oorzaak voor de klinische symptomen. Net zoals als geldt voor andere ziektes waarbij de oorzaak onduidelijk blijft, is de symptomatische behandeling van deze bewegingsstoornis vaak erg moeilijk. Enkele anti-epileptica lijken werkzaam in de behandeling van (paroxysmale) onvrijwillige bewegingsstoornissen. Naar aanleiding van een recent case report over de werkzaamheid van Levetiracetam (LEV) bij bewegingsstoornissen, startten wij LEV bij twee meisjes (5 en 8 jaar oud) die niet reageerden op de conventionele medicatie voor dit type aandoening. Deze twee casussen worden beschreven in **hoofdstuk V**. Beide meisjes maakten perinataal ernstige asfyxie door en ontwikkelden vervolgens dyskinetische CP die klinisch gekenmerkt werd door choreoathetosis. Neuropsychologisch onderzoek van deze kinderen wees uit dat er sprake was van een laagnormaal ontwikkelingsniveau zonder aandachtsstoornissen. Monotherapie met LEV werd gestart om balans en fijne motoriek te verbeteren. Effect van behandeling werd geëvalueerd aan de hand van videoanalyse en VAS scores. Bij beide kinderen werd een indrukwekkende verbetering geconstateerd op het gebied van balans en fijne motoriek. Er traden geen bijwerkingen op. Verder gaven de ouders aan dat de kinderen meer interesse hadden gekregen voor activiteiten en hiervan ook meer plezier ondervonden. Tijdens een recente multidisciplinaire evaluatie van de therapie, 14 en 26 maanden na start van de medicatie, waren de ouders, de artsen en de fysiotherapeuten het met elkaar eens dat het effect van behandeling nog steeds aanwezig was.

Dit zijn de eerste twee casussen die suggereren dat LEV mogelijk een alternatieve behandelmogelijkheid is voor non-progressieve choreoathetosis, zoals die bij kinderen met dyskinetische CP. Dit is belangrijk daar choreathetosis een sterk invaliderende en moeilijk te behandelen aandoening is. Dit is mogelijk terug te voeren op de verschillen in pathologie tussen de twee aspecten van het

ziektebeeld. Athetosis kan namelijk verminderd worden door dopaminerge activiteit in de BG te verhogen, terwijl chorea verminderd kan worden door dopaminerge activiteit in de BG juist te verlagen. Deze bevindingen en de door ons beschreven casussen suggereren dat LEV choreoathetosis mogelijk middels een andere pathway vermindert. Men heeft de bindingsplaats voor LEV inmiddels achterhaald (synaptic vesicle protein SV2A), echter het moleculaire werkingsmechanisme van dit eiwit is vooralsnog onbekend.

Toekomstige, goed opgezette studies zijn nodig om het positieve effect van LEV op choreo-athetosis bij patiënten met een non-progressieve, non-paroxysmale, dyskinetische bewegingsstoornis te bevestigen.

Wanneer men kinderen met CP behandelt, is evaluatie van deze behandeling essentieel. Hier bovenop komt dat er tegenwoordig onder dokters een grote behoefte aan het evalueren van hun dagelijkse klinische praktijk bestaat. Een van de meest uitgevoerde behandelingen bij kinderen met CP is het injecteren van Botulinum toxine A (BTX-A) met als doel spasticiteit te verminderen. Het grootste probleem is echter dat er geen simpele, snelle en zinvolle methode beschikbaar is om dit type behandelingen te evalueren. Ondanks zijn duidelijke beperkingen, wordt de Ashworth Scale voor dit doeleinde nog steeds het meest gebruikt. Echter, de Ashworth Scale meet niet enkel spasticiteit, heeft een lage inter-rater betrouwbaarheid en is niet in staat om kleine veranderingen in spasticiteit op te pikken. Ondanks dat de GMFM wereldwijd als beste kwantitatieve instrument wordt beschouwd voor het meten van grof motorisch functioneren, heeft deze maar beperkte waarde wanneer het gaat om ernstig beperkte kinderen. In **hoofdstuk VI** veronderstelden wij dat een simpele VAS een eenvoudig, snel en zinvol instrument zou kunnen zijn om de effecten van BTX-A behandeling van spasticiteit te evalueren. Om dit te onderzoeken verzamelden we prospectief data van 55 kinderen met CP (25 jongens; 30 meisjes) met een gemiddelde leeftijd van 8.3 jaar (SD 3.3) die zorgvuldig geselecteerd werden door een multi-disciplinaire spasticiteitswerkgroep om behandeling middels BTX-A injecties te ondergaan. Doelstellingen van behandeling werden samen met de ouders / verzorgers en de kinderen vastgesteld. De categorieën waarop verbetering werd nagestreefd betroffen pijn, verzorging, zitten, staan en lopen. Op de dag van behandeling werd aan de ouders / verzorgers gevraagd om op een VAS de huidige situatie per categorie te scoren. Hierbij betekende een score van 0 op de VAS dat de huidige situatie totaal niet problematisch was en een score van 10 dat de huidige situatie problematischer kon zijn. Zes en 12 weken na start van behandeling werden wederom VAS scores bepaald en werd er gekeken of er bijwerkingen waren opgetreden. Verder werd er voor kinderen die konden lopen 3 klinische onderzoeken van tonus verricht (passive range of motion (PROM), angle of catch (AOC) en Modified Tardieu) voor de hamstrings en de gastrocnemius spieren.

Bij 55 kinderen werden uiteindelijk 74 interventies verricht. Bij sommige kinderen werd van tevoren meer dan één doel gesteld. De meest geformuleerde doelstelling was het verbeteren van lopen (56 keer), gevolgd door het verbeteren van verzorging (24 keer) en verbeteren van staan (15 keer). Een statistisch significant effect van behandeling werd gevonden voor verbetering van verzorging ($p \leq 0.00$), staan ($p \leq 0.00$) en lopen ($p \leq 0.00$). Waarschijnlijk t.g.v. het kleine aantal patiënten bij wie vermindering van pijn werd nagestreefd, werd er geen significant effect voor deze doelstelling gevonden ($p = 0.18$). De VAS liet een positieve, maar statistisch geen significante correlatie zien met de PROM voor de twee spiergroepen en met de AOC voor de hamstrings. Er was sprake van een negatieve, maar statistisch geen significante correlatie tussen de VAS en de AOC voor de gastrocnemius. De Modified Tardieu was positief gecorreleerd aan de VAS voor de onderzochte spiergroepen en significant m.b.t. de linker gastrocnemius. In 36 van de 74 (48.6%) interventies werd geconstateerd dat het positieve effect van behandeling langer dan 12 weken aanhield.

We concludeerden dat een simpele VAS in staat was om effect van behandeling te meten en dat de correlaties met de conventionele evaluatie methoden in de te verwachten richting waren. Het evalueren van spasticiteit met gebruik van een VAS heeft een aantal belangrijke voordelen. Ten eerste is het een snelle en eenvoudige methode voor het evalueren van behandeling tijdens een poliklinisch spreekuur, waar ingewikkelde en tijdrovende evaluatiemethoden nu eenmaal geen optie zijn. Ten tweede meet een VAS op een subjectieve manier het effect van behandeling op vooraf gestelde doelen. Het is bekend dat de patiënt en zijn of haar ouders / verzorgers de beste beoordelaars zijn van de spasticiteit, daar zij de enige zijn die in staat zijn om de impact op het dagelijks leven in te schatten.

Naast het evalueren van het effect van BTX-A behandeling, moet de behandelend arts ook aandacht hebben voor mogelijke bijwerkingen. In de groep van 55 kinderen die beschreven wordt in hoofdstuk VI werden bij 5 kinderen in totaal 7 bijwerkingen geconstateerd na behandeling met BTX-A injecties. Bij één kind trad constipatie op als bijwerking. In **hoofdstuk VII** wordt deze vooralsnog onbekende bijwerking van BTX-A behandeling beschreven bij dit kind en nog 2 andere jongvolwassenen die ook behandeld werden met BTX-A.

Constipatie werd in alle 3 de gevallen binnen 1 week na behandeling geconstateerd. Deze bijwerking verdween uiteindelijk volledig en dit ging samen met het verdwijnen van de gunstige effecten van de BTX-A injecties. Twee patiënten ondergingen een tweede serie van BTX-A injecties en weer traden dezelfde autonome cholinerge bijwerkingen op. De derde patiënt weigerde een vervolgbehandeling i.v.m. de destijds opgetreden constipatie.

Het colon is niet nabij de injectieplaatsen gelegen en daarom is de constipatie het beste te verklaren als een systemische bijwerking van de BTX-A behandeling. Deze aanname werd nog waarschijnlijker gemaakt door het verrichten van

een EMG studie in 1 patiënt. Er werd een EMG gemaakt van de hypothenaire spieren terwijl de nervus ulnaris t.h.v. de pols gestimuleerd werd. De amplitudo van het initiële signaal was normaal, maar na langer durende stimulatie (3 Hz) trad een licht decrement in amplitudo op. Een gemiddelde van 11% decrement in amplitudo was zichtbaar van de zesde tot de achtste compound van actiepotentialen. Dit duidt erop dat minder spiervezels dan normaal reageren op een zenuwprikkel tijdens een reeks van stimuli. Oorzaak hiervoor is een algehele blokkade van acetycholine vrijkomst in de zenuwuiteinden.

We concludeerden dat kennis van deze autonome en systemische bijwerking van BTX-A behandeling belangrijk is voor behandelaars van deze kinderen die sowieso al een grotere kans op gastro-intestinaal disfunctioneren hebben. Omdat de bijwerkingen goed te behandelen waren en van voorbijgaande aard bleken, stelden we voor dat constipatie an sich niet als absolute contra-indicatie beschouwd dient te worden in geval BTX-injecties therapeutisch geïndiceerd zijn.

Een andere, tot dusver niet besproken behandeloptie van spasticiteit bij kinderen met CP is ITB behandeling. Een aantal jaar geleden, verrichtten Hoving et al methodologisch zeer goed opgezette studies naar ITB behandeling bij 17 kinderen met CP met moeilijk behandelbare spasticiteit. Follow-up liet zien dat positieve effecten op pijn, verzorgingsgemak, and “mental health” nog steeds aanwezig waren 1 jaar na pomp-implantatie.

Echter, lange termijnsresultaten van ITB behandeling bij kinderen met CP met moeilijk behandelbare spasticiteit ontbreken vooralsnog. Daarom herevalueerden wij de 17 patiënten beschreven door Hoving et al 6–9 jaar (gemiddeld 7.5 jaar, SD 0.9) na start van behandeling. De resultaten staan beschreven in **hoofdstuk VIII**.

Aan de ouders van deze 17 kinderen (9 meisjes, 8 jongens, gemiddelde leeftijd 21.1 jaar, SD 3.1, 14–25; GMFCS level 3: n = 1, level 4: n = 2, level 5: n = 14) werd gevraagd verschillende vragenlijsten in te vullen, te weten de Child Health Questionnaire (CHQ), een functioneringsvragenlijst, een zelf gemaakte vragenlijst en hun huidige tevredenheid op een VAS m.b.t. de doelen gesteld voor aanvang van behandeling.

Eén ouder stuurde de CHQ niet terug. Alle overige data waren beschikbaar voor analyse.

Analyse liet dat CHQ en VAS scores niet significant veranderd waren t.o.v. de laatste evaluatie 12 maanden na pomp plaatsing. De positieve effecten op pijn, verzorgingsgemak en “mental health” waren nog steeds aanwezig. Bovendien waren er ook op andere schalen significante verbeteringen duidelijk geworden: de Parent Impact – Emotional subschaal, Parent Impact – Time subschaal en de Physical Summary.

Alhoewel het lijkt dat het behandeleffect na verloop van tijd stabiliseert, mag men toch ook nog 12 maanden na pomp plaatsing kleine verbeteringen verwachten, m.n. m.b.t. de individueel gestelde behandeldoelen.

Verder lijkt het erop dat verbetering op de Physical Summary meer tijd nodig had om tot stand te komen. Twaalf maanden na pomp plaatsing was er namelijk nog geen statistisch significant effect zichtbaar ($p = 0.16$), maar inmiddels wel ($p = 0.02$).

Ondanks de bijwerkingen, de complicaties, en de noodzaak om uiteindelijk de pomp te vervangen, zou 94% van de ouders / verzorgers opnieuw voor ITB behandeling voor hun kind kiezen.

Wij concludeerden dat deze studie de positieve effecten van ITB behandeling van kinderen met CP op de lange termijn bevestigt. Deze studie moet gezien worden als een eerste stap richting nog langere en uitgebreide follow-up studies.

Tot dusver heeft dit proefschrift zich gericht op de behandeling van motorisch problemen bij kinderen met CP en de evaluatie hiervan. Echter, kinderen met CP worden geconfronteerd met meer dan enkel motorische problematiek. Leerstoornissen, epileptische stoornissen, problemen met het gehoor, zicht of communicatie, slaapproblemen en sexuele problematiek zijn aan de orde van de dag. Er is de laatste jaren in de literatuur in toenemende mate belangstelling voor de gevolgen die deze combinatie van motorische en bijkomende problematiek heeft op de QoL van deze kinderen. Daarom wordt in **hoofdstuk IX** de QoL van alle kinderen met CP die gezien worden op de poli van het MUMC beschreven.

In navolging van de tot nu toe grootste studie naar de QoL van kinderen met CP (Study of Participation of Children with CP Living in Europe (SPARCLE), 7 Europese landen), gebruikten ook wij de KIDSCREEN-52 vragenlijst om QoL te meten. Dit is een moderne, generieke QoL vragenlijst die gebruik maakt van vragen die ontwikkeld zijn in focus-groups met Europese kinderen en jongvolwassen. De KIDSCREEN-52 richt zich volledig op subjectieve percepties, heeft uitstekende psychometrische eigenschappen, kan gebruikt worden voor zowel geïnvalideerde als gezonde kinderen en kan door zowel kinderen zelf als door hun ouders ingevuld worden.

De ouders van alle 81 8–18 jarige kinderen met CP die gezien worden op de polikliniek van het MUMC werden geïnformeerd over de studie en de ouders van 80 kinderen (31 meisjes, 49 jongens; gemiddelde leeftijd 13.4 jaar, SD 2.98; 44% rolstoelgebonden; 55% cognitieve niveau onder de 70) waren bereid mee te doen. Er werd gebruik gemaakt van T-scores om de QoL van Nederlandse kinderen met CP te vergelijken met de QoL van meer dan 15.000 Europese kinderen van de algemene populatie. Het bleek dat volgens hun ouders Nederlandse kinderen met CP relatief laag scoorden op de domeinen “physical well-being”, “social support & peers” en “social acceptance”, terwijl ze juist hoog scoorden op de domeinen “parent relation & home life” en “school environment”.

Hogere GMFCS levels waren geassocieerd met lagere T-scores op het domein "physical well-being". Minder communicatievaardigheden en een lager cognitief niveau waren geassocieerd met lagere T-scores op de domeinen "social support & peers" en "school environment". Verder bleek dat ouders zonder vervolgopleiding hogere scores rapporteerden op het domein "parent relation & home life". Geen van de onderzochte factoren waren geassocieerd met het domein "social acceptance".

Het fascineerde ons om te zien dat, in vergelijking met de Europese kinderen van de algemene populatie, deze Nederlandse kinderen met CP volgens hun ouders significant hogere QoL hadden op de domeinen "school environment" en "parent relation & home life", maar significant lagere QoL hadden op de domeinen "social support & peers" en "social acceptance". Twee mogelijke, elkaar niet uitsluitende verklaringen werden voor deze observatie aangedragen. Ten eerste, uit onderzoek is gebleken dat men in Nederland de hoogste odds ratio kent om gepest te worden, wat zou kunnen verklaren dat meer Nederlandse kinderen met CP dan gebruikelijk zich gepest, gekweld en afgewezen voelen.

Ten tweede, kwalitatief onderzoek heeft laten zien dat kinderen met CP van tijd tot tijd graag op zich zelf willen zijn. Dit is in overeenstemming met onze PARS-III studie waarin we vonden dat kinderen met CP zich psychosociaal aanpassen aan hun motorische en bijkomende problemen door zich terug te trekken en hierdoor ook weinig vriendschappen ontwikkelen. Ouders / verzorgers maken zich zorgen over dit terugtrekgedrag en stoppen veel moeite in het creeren van mogelijkheden voor hun kind om sociaal betrokken te worden. Met andere woorden, het is zeer wel mogelijk dat de lage QoL scores op de domeinen "social support & peers" en "social acceptance" eerder te danken is aan de zorgen van de ouders / verzorgers dan aan ervaringen van kinderen zelf.

Wij concludeerden dat bovenstaande onderzoeksresultaten bijdragen aan een beter begrip van de QoL van Nederlandse kinderen met CP en dat deze informatie gebruikt kan worden om ouders en behandeld artsen te informeren. Verder kunnen hierdoor ook gezondheidsprogramma die beogen QoL in deze groep van kinderen te verbeteren, gericht worden op geïdentificeerd probleem domeinen.