



SAMENVATTING

De toepassing van inspanningsfysiologie in de revalidatie van kinderen met cerebrale parese

Cerebrale parese (CP) is de meest voorkomende oorzaak van een fysieke beperking bij kinderen en is gedefinieerd als “een groep persisterende houdings- of bewegingsstoornissen die leiden tot beperkingen in activiteiten en worden toegeschreven aan een niet-progressieve, in de foetale of zuigelingenfase ontstane hersenafwijking”. Personen met een spastische CP kunnen eenzijdig (unilateraal) of aan beide zijden (bilateraal) van het lichaam zijn aangedaan. Ze hebben een verstoorde spierfunctie die bestaat uit een verminderde spieractivatie, spierstijfheid en kortere spierlengtes. De ernst van de motorische stoornis met betrekking tot de grofmotorische functie kan worden geclassificeerd aan de hand van de ‘Gross Motor Function Classification System’ (GMFCS). Dit classificatiesysteem onderscheidt 5 niveaus: kinderen in niveau I lopen zelfstandig zonder beperkingen, kinderen in niveau II lopen zelfstandig met beperkingen, kinderen in niveau III zijn tijdens het lopen afhankelijk van een loophulpmiddel en kinderen in niveau IV en V zijn niet in staat om te lopen.

Kinderen met CP lopen risico op een inactieve leefstijl die gepaard gaat met een laag niveau van fitheid. Dit kan op latere leeftijd leiden tot verhoogde gezondheidsrisico's. Deze lagere fitheid en lichamelijke activiteit kan de impact van CP op het dagelijks functioneren verergeren. In eerdere studies werd aangetoond dat lopende kinderen met CP een lagere aerobe en anaerobe fitheid hebben dan kinderen zonder CP. Het is echter onbekend hoe de verschillende componenten van fitheid worden beïnvloed door de ernst van de motorische stoornis. Daarnaast is het onduidelijk in welke mate fitheid de dagelijkse lichamelijke activiteit beïnvloedt. Factoren die van invloed zijn op de fitheid kunnen bepaald worden door de invloed van de motorische beperking op de fitheid te evalueren. Deze evaluatie draagt mogelijk ook bij aan het verhelderen van de rol die de motorische beperking en inactiviteit bij de verminderde fitheid spelen. Het doel van de studies die beschreven zijn in dit proefschrift is het niveau van fitheid en fysieke activiteit te onderzoeken in lopende kinderen met spastische CP gedifferentieerd op verschillende niveaus van grof motorisch functioneren (GMFCS I-III) en om in deze groep de relaties te onderzoeken tussen fitheid en fysieke activiteit.

Met betrekking tot fitheid hebben we primair aerobe en anaerobe fitheid en secundair spierkracht onderzocht. Van deze componenten van fitheid wordt verondersteld dat ze bij kinderen een belangrijke rol spelen bij inspanning en bij het uitvoeren van diverse activiteiten. Kinderen vertonen namelijk activiteitenpatronen bestaande uit korte, hoogintensieve uitspattingen. De aerobe fitheid wordt bepaald door de maximale hoeveelheid zuurstof die het lichaam tijdens inspanning kan gebruiken (de VO_2 piek). De VO_2 piek kan worden gemeten tijdens een maximale inspanningstest waarbij de weerstand of de snelheid geleidelijk wordt opgehoogd tot uitputting wordt bereikt. De anaerobe fitheid is de maximale hoeveelheid adenosine triphosphate (ATP) die via anaeroob metabolisme wordt gesynthetiseerd gedurende korte (30-45 s), hoogintensieve inspanning. De anaerobe fitheid kan niet direct worden gemeten op een non-invasieve manier. Daardoor wordt deze geschat aan de hand van het gemiddeld geleverde vermogen dat wordt gemeten tijdens een korte sprinttest op een fietsergometer (een soort hometrainer). Deze test wordt ook wel de

Wingate-test genoemd. Spierkracht is de hoeveelheid kracht die wordt gegenereerd door middel van spiercontracties. In dit proefschrift is het meten van spierkracht beperkt tot de isometrische kracht van de knie-extensoren en de heupabductoren.

Om deze componenten van fitheid adequaat te meten zijn testen vereist die geschikt zijn voor kinderen met CP. **Hoofdstuk 2** presenteert een systematische review waarin de evidentie van de klinimetrische eigenschappen van aerobe- en anaerobe fitheidstesten voor kinderen met CP is onderzocht. De systematische zoektocht onthulde vierentwintig studies die een laboratoriumtest of een veldtest gebruikten voor het meten van de maximale aerobe of anaerobe capaciteit. Vijf studies beschreven klinimetrische eigenschappen van 5 testen (2 voor aerobe uitkomstmaten en 3 voor anaerobe uitkomstmaten). De evidentie bleek sterk voor goede validiteit en goede betrouwbaarheid voor de veldtesten. Er is geen evidentie voor validiteit en een lage tot matige evidentie voor een goede betrouwbaarheid van de laboratoriumtesten. De resultaten laten zien dat er een tekort is aan betrouwbare en valide meetinstrumenten voor het meten van aerobe en anaerobe fitheid bij kinderen met CP. Er is met name een gebrek aan klinimetrische studies naar laboratoriumtesten die geschikt zijn voor kinderen met CP op alle GMFCS-niveaus.

In de studie die beschreven is in **hoofdstuk 3** is de betrouwbaarheid bepaald van de VO_2 piek gemeten met behulp van een progressieve maximale inspanningstest op een fietsergometer. De betrouwbaarheid werd bepaald bij kinderen met GMFCS-classificatie I, II en III. Ieder deelnemend kindje voerde in totaal 2 keer een progressieve maximale inspanningstest uit op 2 verschillende dagen binnen maximaal 3 weken. Tijdens deze test werd de weerstand iedere minuut verhoogd in stappen van 3 tot 11 Watt. De grootte van deze stappen was afhankelijk van de lengte van het kind en het GMFCS-niveau. Zestien kinderen voerden 2 succesvolle tests uit. De betrouwbaarheid van de VO_2 piek, die bepaald werd met behulp van de 'intra-class correlation coefficient' (ICC), was excellent (ICC: 0.94; 95% CI: 0.83-0.97). De minimaal detecteerbare verandering bleek $5.72 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, wat staat voor 14.6% van het gemiddelde. De resultaten laten zien dat de betrouwbaarheid van de VO_2 piek, gemeten met een progressieve maximale inspanningstest, excellent is voor kinderen met CP die geclassificeerd zijn als GMFCS I en II en dat deze test in staat is veranderingen in cardiorespiratoire fitheid te detecteren. Voor het bepalen van de betrouwbaarheid van de VO_2 piek bij kinderen met CP geclassificeerd als GMFCS III is meer onderzoek vereist.

Hoofdstuk 4 beschrijft het niveau van fysieke fitheid van lopende kinderen met CP in vergelijking tot kinderen die een typische ontwikkeling vertonen (TD). Zeventig kinderen met CP, geclassificeerd als GMFCS I, II of III en 31 kinderen zonder CP namen deel aan inspanningsmetingen. Statistische analyse onthulde een lagere VO_2 piek voor kinderen met CP (I: 35.5 ± 1.2 (SE); II: 33.9 ± 1.6 ; III: $29.3 \pm 2.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p < 0.001$) in vergelijking tot kinderen zonder CP (41.0 ± 1.3 , $p < 0.001$). Vergelijkbare verschillen werden voor de anaerobe drempel gevonden ($p < 0.001$). Daarnaast waren de piek ventilatie (VEpiek) en de piek O_2 -pulse lager bij kinderen met CP, terwijl de piek ventilatoire coëfficiënt van CO_2

(VE/VCO_2) hoger was bij kinderen met CP ($p < 0.05$) en de piek ventilatoire coëfficiënt voor O_2 gelijk was voor beide groepen. Voor al deze variabelen werden geen verschillen gevonden tussen de kinderen met CP met verschillende GMFCS-niveaus. De piek aerobe power output was lager bij kinderen met CP in vergelijking tot kinderen zonder CP ($p < 0.001$) en nam aanzienlijk af bij een verergering van de motorische aandoening. Anaerobe fitheid (P20mean) was ook lager in kinderen met CP (I: 4.6 ± 0.2 ; II: 3.3 ± 0.2 ; III: $2.5 \pm 0.4 \text{ W}\cdot\text{kg}^{-1}$) versus kinderen zonder CP (6.4 ± 0.2 , $p < 0.001$) en liet een verdere afname zien bij een ernstigere motorische stoornis. Interessant genoeg laten deze resultaten zien dat de verschillen in fitheid tussen kinderen met een ander GMFCS-niveau minder duidelijk aanwezig zijn bij de aerobe fitheid dan bij de anaerobe fitheid, waarbij het verschil met kinderen zonder CP toeneemt bij een hoger GMFCS-niveau. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen wat de rol van inactiviteit en de effecten van fitnessstraining zijn op de inspanningsresponsen bij kinderen met CP.

Het doel van de studie die wordt beschreven in **hoofdstuk 5** was het onderzoeken van de longitudinale relatie tussen veranderingen in de zojuist beschreven fitnesscomponenten en de veranderingen tussen de fitnesscomponenten en de capaciteit van de mobiliteit bij kinderen met CP. Zesenvestig kinderen met bilaterale ($N = 24$) of unilaterale ($N = 22$) CP namen deel aan inspanningstesten. De capaciteit van de mobiliteit werd bepaald door middel van de 'gross motor function measure' (GMFM) en een looptest. Het bleek dat alleen bij de kinderen met CP die een dubbelzijdige beperking hebben, de fitnesscomponenten aan elkaar en aan de capaciteit van de mobiliteit waren gerelateerd. Bij de kinderen die aan 1 kant van het lichaam zijn aangedaan zijn deze relaties niet gevonden. Bij kinderen met een dubbelzijdige beperking was de aerobe fitheid sterk gerelateerd aan de anaerobe fitheid ($p < 0.001$) terwijl de aerobe fitheid enkel een zwakke relatie vertoonde met spierkracht ($p < 0.05$). De anaerobe fitheid bleek niet gerelateerd aan spierkracht. Anaerobe fitheid en spierkracht bleken determinanten voor de capaciteit van de mobiliteit bij kinderen met een bilaterale parese maar niet bij kinderen met een unilaterale parese. De sterke longitudinale relatie bij kinderen met bilaterale CP geeft aan dat het verhogen van de anaerobe fitheid mogelijk een positief effect heeft op de aerobe fitheid en op de capaciteit van de mobiliteit voor deze groep. Voor kinderen met unilaterale CP moeten alternatieve benaderingen onderzocht worden.

De studie die beschreven is in **hoofdstuk 6** vergelijkt de loop-gerelateerde fysieke activiteit van kinderen met CP met die van kinderen zonder CP. Lichamelijke activiteit is bepaald door middel van stapfrequentie, die gemeten werd met een activiteitenmonitor die de versnelling van een bepaald lichaamssegment, in dit geval de voet, meet. De intensiteit van de lichamelijke activiteit is gemeten met behulp van een hartslagmeter. De intensiteit werd uitgedrukt als een percentage van de hartslagreserve (%HRR). Daarnaast werd het %HRR tijdens de verschillende niveaus van stapactiviteit (0 schredes/min, 1-15 schredes/min, 16-30 schredes/min, 31-60 schredes/min and > 60 schredes/min) bepaald. Drieënveestig kinderen met CP (GMFCS I, II or III) en 27 kinderen zonder CP droegen een StepWatch™

activiteitenmonitor gedurende een week en een hartslagmeter gedurende 3 dagen. Uit de resultaten bleek dat de dagelijkse lichamelijke activiteit, gebaseerd op de stapfrequentie, van kinderen met CP lager is dan die van kinderen zonder CP ($p < 0.05$). Het verhogen van de lichamelijke activiteit van deze kinderen blijkt daarom essentieel. Met deze stapfrequentie kunnen ze, uitgaande van een gelijke of kleinere staplengte, een kortere afstand lopend overbruggen dan hun gezonde leeftijdsgenootjes. Hierdoor kunnen ze gehinderd worden bij het deelnemen aan activiteiten met hun leeftijdsgenootjes.

Het gemiddelde %HRR gemeten bij de stapfrequentieniveaus was niet verschillend tussen kinderen zonder CP en kinderen met CP geclassificeerd als GMFCS I en II, terwijl het gemiddelde %HRR hoger was voor kinderen met CP geclassificeerd als GMFCS III bij stapfrequentieniveaus ≤ 30 schreden/min ($p < 0.05$). De StepWatchTM kan gebruikt worden om de stapfrequentie te vergelijken tussen kinderen zonder CP en kinderen met CP in GMFCS I en II, doordat zij een vergelijkbare inspanning vertonen tijdens lopen op dezelfde stapfrequentie, terwijl kinderen in GMFCS III een hogere inspanning vertonen. Bij de interpretatie van stapactiviteit zou dit in acht genomen moeten worden. Voor het meten van de dagelijkse inspanningsintensiteit wordt een fysiologische maat, zoals de hartslagmeter, aanbevolen. De inspanningsintensiteit gedurende de dag bleek gelijk voor kinderen met en zonder CP. Dit resultaat is opmerkelijk doordat de lichamelijke fitheid en de dagelijkse stapfrequentie lager is voor kinderen met CP ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten. Blijkbaar draagt de dagelijkse inspanningsintensiteit onvoldoende bij aan de fitheid van kinderen met CP. In de toekomst zou de relatie tussen de dagelijkse inspanningsintensiteit en de fysieke fitheid en het effect van een andere verdeling van inspanningsintensiteit op fitheid onderzocht moeten worden.

In de studie die beschreven is in **hoofdstuk 7** zijn de longitudinale relaties onderzocht tussen fysieke fitheid, de dagelijkse loop-gerelateerde fysieke activiteit en vermoeidheid. Vierentwintig kinderen met bilaterale CP en 22 kinderen met unilaterale CP voerden fitnessstests en stapfrequentiemetingen uit. Vermoeidheid werd gemeten met behulp van de PedsQL multidimensionale vermoeidheidsschaal. Alle fitnessparameters bleken positief en significant gerelateerd te zijn aan het niveau van de dagelijkse loop-gerelateerde lichamelijke activiteit bij kinderen met een bilaterale CP, terwijl geen relatie werd gevonden voor kinderen met een unilaterale CP. Een significante relatie tussen functionele spierkracht en vermoeidheid werd gevonden bij kinderen met unilaterale CP, maar deze bleek niet klinisch relevant. Kinderen met een bilaterale CP kunnen profijt hebben van een verbeterde fitheid voor het verhogen van de dagelijkse lichamelijke activiteit en/of een verhoogde dagelijkse lichamelijke activiteit kan leiden tot een verbeterde fitheid. Voor kinderen met een unilaterale CP moeten interventies die gericht zijn op het verhogen van de dagelijkse lichamelijke activiteit anders ingestoken worden.

Concluderend: kinderen met CP hebben een lagere fitheid en een lagere loop-gerelateerde lichamelijke activiteit dan kinderen die een typische ontwikkeling vertonen. Dit geeft aan dat dit een belangrijk aspect is in de revalidatiebehandeling van kinderen met CP. **Hoofdstuk 8** beschrijft een uitgebreide discussie over de in dit proefschrift geïncorporeerde studies en de klinische implicatie hiervan. De hoofdbevindingen tonen aan dat verschillen in fitheid bij CP tussen kinderen met een ander GMFCS-niveau minder groot zijn voor aerobe fitheid, terwijl de anaerobe fitheid verder afneemt bij kinderen met een ernstigere motorische stoornis (hoger GMFCS-niveau). Uit de grote verschillen in fitheid tussen de verschillende kinderen met CP blijkt dat het niveau van fitheid niet te voorspellen is aan de hand van de mate waarin een kind motorisch beperkt is. Daarom zou dit objectief gemeten moeten worden zodat een interventie gericht ingestoken kan worden. Kinderen met een bilaterale CP kunnen baat hebben bij het vergroten van de anaerobe capaciteit voor het verbeteren van de mobiliteitscapaciteit, terwijl het vergroten van de aerobe capaciteit gerelateerd is aan een hogere uitvoering van lichamelijke activiteit in het dagelijks leven. Interventies die als doel hebben het verbeteren van lichamelijke activiteit zouden anders ingericht moeten worden voor kinderen met een bilaterale dan wel een unilaterale CP.