

Analyse van 3-D Echografie van de Geometrie van de Kuitspier van Kinderen: Groei, Spasticiteit, Mechanismes en Behandeling

Kinderen met spastische cerebrale parese (SCP) zijn vaak beperkt in hun loopvaardigheid als gevolg van een afgenomen bewegingsbereik van hun enkelgewricht. Dit afgenomen bewegingsbereik komt vooral omdat de kuitspieren van deze kinderen spastisch zijn en niet goed opgerekt kunnen worden. Eén van de meest toegepaste behandelingen gericht op het verbeteren van het bewegingsbereik van het enkelgewricht bij deze kinderen is het injecteren van botuline toxine A (BTX-A) in de spastische kuitspieren. Het idee achter deze behandeling is om tijdelijk de aanspanning van de spastische spieren te verlagen, door het blokkering van de prikkeloverdracht vanuit het centraal zenuwstelsel. Hierdoor kunnen de kuitspieren gerekt worden en is een toename in het bewegingsbereik van het enkelgewricht mogelijk. De BTX-A behandeling wordt vaak gevolgd door een periode van redressiegips rond het enkelgewricht om de kuitspieren in een opgerekte/verlengde positie te houden. Deze geïntegreerde behandeling van BTX-A en redressiegips heeft als doel de lengtegroei van de spiervezelbundels te stimuleren, met als gevolg een grotere toename van het bewegingsbereik van het enkelgewricht. Op de korte termijn wordt het bewegingsbereik van het enkelgewricht inderdaad vergroot na de behandeling. Echter, op de lange termijn is het succes van de geïntegreerde behandeling van BTX-A en redressiegips variabel. Er is tot op heden zeer weinig bekend hoe BTX-A en redressiegips de kuitspieren en het bewegingsbereik van het enkelgewricht van kinderen met SCP precies beïnvloeden.

Het doel van de studies, waarvan dit proefschrift onderdeel uitmaakt, is om te onderzoeken hoe de kuitspieren van kinderen met SCP verschillen ten opzichte van die van gezonde kinderen en hoe deze verschillen worden beïnvloed door de geïntegreerde behandeling van BTX-A en redressiegips.

Om de kuitspieren, specifiek de gastrocnemius medialis (GM), te onderzoeken, kan gebruik worden gemaakt van echografie. Een recente ontwikkeling hierin is de uitbreiding van (2-D) tweedimensionale naar driedimensionale (3-D) echografie. In de studies beschreven in dit proefschrift werd 3-D echografie gebruikt om lengte en geometrie (hoek, oppervlakte) van de GM te bepalen in een gestandaardiseerd vlak van de spiervezelbundels van de spier.

Als eerste beschrijft **Hoofdstuk 2** een studie waarin met 2-D echografie verkregen metingen van GM spiergeometrie werden gevalideerd en waarin werd onderzocht wat de effecten waren van de oriëntatie van de echografie sonde op potentiële fouten van deze metingen. Echografie scans van de spierbuik van de GM werden gemaakt op menselijke kadavers en op proefpersonen *in vivo*. Voor de helft van de echografie scans van de GM van de kadavers, verkregen volgens algemeen toegepaste criteria voor oriëntatie van de sonde, werden substantiële afwijkingen van het echte vlak van de spiervezelbundels gevonden. Dit resulteerde in substantiële fouten van de lengte en hoek van de spiervezelbundels, oplopend tot respectievelijk 14% en 23%. Over een groot bereik van afwijkende standen van de sonde (kantel- en rotatiehoeken) werden spiervezelbundel-achtige structuren waargenomen die visueel niet te onderscheiden waren van echte spiervezelbundels. Deze spiervezelbundel-achtige structuren representeerden niet altijd de echte spiervezelbundels. De daaruit voortkomende meetfouten in lengte van de spiervezelbundel konden worden beschreven met lineaire of kwadratische functies van de kantelhoek van de sonde. Omdat soortgelijke functies ook voor de *in vivo* situaties werden gevonden, werd geconcludeerd dat zulke fouten ook bij de *in vivo* metingen voor kunnen komen.

Om zulke fouten te voorkomen, werd er gezocht naar een strategie om met behulp van echografie *in vivo* het echte vlak van de spiervezelbundels van GM te visualiseren. Bij alle kadavers bleek dit vlak ter hoogte van het distale einde van de GM loodrecht ten opzichte van de distale aponeurose georiënteerd te zijn. Een strategie om *in vivo* het vlak van de spiervezelbundels van GM te bepalen, is door in een transversaal echografie beeld van de GM de kromming van de distale aponeurose op het distale eind van de spierbuik te bepalen. Voor opvolgende longitudinale beeldvorming van de GM zal uitlijning van de echografie sonde met het vlak van de spiervezelbundels meetfouten van de lengte en de hoek van de spiervezelbundels minimaliseren.

Om de hoek van het enkelgewricht en het statische moment rond het enkelgewricht te meten in kinderen met SCP, daarbij corrigerend voor voetdeformatie, hebben we een handzaam instrument (dynamometer) ontworpen. Met dit instrument kan de hoek van de voetplaat met het onderbeen en het moment dat op de voet wordt uitgeoefend worden

gemeten (als benadering voor hoek en netto moment van het enkelgewricht).

In de studie beschreven in **Hoofdstuk 3** werd de reproduceerbaarheid onderzocht van de metingen uitgevoerd met behulp van de dynamometer. Hoeken en momenten werden gemeten op vijf gestandaardiseerde posities bij gezonde kinderen (n=10) en bij kinderen met SCP (n=10). Het bewegingsbereik van de voetplaat en de helling van de moment-hoek relatie werden bepaald, beiden richting plantair- en dorsaalflexie. De *intraclass correlation coefficient* voor hoek en moment werden berekend om de test-hertest betrouwbaarheid te meten. Als maat voor de nauwkeurigheid van de meting van hoek en moment werden de *standard error of measurement* en de *smallest detectable difference* bepaald. Deze studie laat zien dat met behulp van het instrument betrouwbare en nauwkeurige metingen kunnen worden verkregen van de voetplaathoek en van het statisch moment op de voetplaat van kinderen met SCP en gezonde leeftijdsgenoten. De dynamometer is geschikt voor het reproduceerbaar meten van moment-hoek karakteristieken, zowel tijdens de ontwikkeling als in een klinische context.

Om te begrijpen hoe de spastische GM ontwikkelt, bestudeerden we hierna met behulp van 3-D echografie en dynamometrie, de ontwikkeling van de GM bij gezonde kinderen in de groei. Algemeen wordt verondersteld dat in de groei spieromvang zich aanpast aan de functionele vereisten van dagelijkse activiteiten. Echter, tot op heden is de meeste kennis over hoe spieren groeien gebaseerd op studies bij dieren, in het bijzonder bij knaagdieren. In de studie beschreven in **Hoofdstuk 4** werden de geometrie van de GM en het bewegingsbereik van de voetplaat van gezonde kinderen (in de leeftijd van vijf tot dertien jaar) onderzocht. Geometrie en lengtevariabelen van GM van deze kinderen werden vergeleken met die van ratten.

Deze vergelijking laat zien dat in ratten de GM groeit in lengte door een toename in fysiologische dwarsdoorsnede van de spier, terwijl in gezonde kinderen de GM groeit door het uniform schalen van (lengte) van de fysiologische dwarsdoorsnede en lengte van de spiervezelbundels. Dit effect is waarschijnlijk gerelateerd aan de lage mate van pennatie (spiervezelbundel hoek) van de GM van de kinderen, wat een lagere relatieve bijdrage van de toename in fysiologische dwarsdoorsnede aan de toegenomen lengte van de GM tot gevolg heeft. Een netto effect van het

uniform schalen van de spierbuik van de GM is het stijver worden van de spier. Dit is in overeenstemming met de waargenomen afname van dorsaalflexie van het enkelgewricht tijdens de groei van de kinderen.

Met de kennis van de geometrische verandering van de GM bij gezonde kinderen waren de volgende vragen hoe de lengte en geometrie van de GM van kinderen met SCP verschillen van die van gezonde leeftijdsgenoten en hoe deze verschillen gerelateerd zijn aan het bewegingsbereik van het enkelgewricht. Om deze vragen te beantwoorden is in **Hoofdstuk 5** onderzocht hoe bij kinderen met SCP, waarbij een afname in bewegingsbereik was gediagnosticeerd, de geometrie van de GM verschilde met die van gezonde kinderen. Om effecten van groei op GM geometrie te minimaliseren waren kinderen in een kleiner leeftijdsbereik geïncludeerd (negen t/m dertien jaar). GM geometrie van het vlak van de spiervezelbundels werd geanalyseerd met behulp van 3-D echografie. Dit gebeurde op gestandaardiseerde voetplaatthoeken, verkregen bij opgelegde externe momenten met de dynamometer. Deze analyse toont aan dat de GM van de kinderen met SCP substantieel korter was vergeleken met die van gezonde leeftijdsgenoten. Voor kinderen met SCP bleek dat de GM, na normalisatie voor lengte van de tibia en gemeten bij gelijke voetplaatthoeken, 1cm korter was dan die voor gezonde leeftijdsgenoten. Dit is hoogstwaarschijnlijk gerelateerd aan de kleinere verticale afstand van de malleolus ten opzichte van de voetplaat. Dit kan worden verklaard doordat de calcaneus bij deze kinderen een relatieve plantairflexie heeft ten opzicht van de gehele voet; door deze plantairflexie is de voetboog platter en is de verticale afstand van de malleolus tot de voetplaat kleiner. Dit werd bevestigd door een Röntgenstudie uitgevoerd op één kind van de SCP groep en één gezonde volwassene.

Bijkomstig was dat in de kinderen met SCP de weerstand tegen verlenging van GM hoger was vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten. Tevens was er een substantieel steilere helling van de relatie tussen moment en genormaliseerde lengte van de spiervezelbundels in de kinderen met SCP. Dit duidt op een aanzienlijk hogere stijfheid van de GM spiervezelbundels van deze kinderen. Echter deze toegenomen stijfheid bleek slechts ten dele een verklaring voor de gevonden toegenomen hogere totale spierstijfheid. Naast de afname in lengte van de spiervezelbundels spelen andere factoren vermoedelijk een substantiële

rol in de toename in de stijfheid van de GM van kinderen met SCP. Het is denkbaar dat de weerstand tegen verlenging van GM is toegenomen door veranderingen in de intracellulaire materiaaleigenschappen van spiervezels, het intramusculair bindweefsel en/of de myofasciale krachtstransmissie. Tot op heden zijn de relatieve bijdrages van deze factoren aan de toegenomen stijfheid onbekend. Inzicht in de bijdrage van deze factoren zijn van belang voor het optimaliseren van de behandeling gericht op het verbeteren van het bewegingsbereik van het enkelgewricht van kinderen met SCP.

Met de verkregen inzichten in de verschillen tussen de GM van kinderen met SCP en die van gezonde leeftijdsgenoten richt **Hoofdstuk 6** zich op de vragen of de geïntegreerde behandeling van BTX-A injectie en redressiegips bij kinderen met SCP het bewegingsbereik van het enkelgewricht doet toenemen en of deze toename is gerelateerd aan GM geometrie en lengte. In deze studie werden de korte termijn (<5 weken) effecten van de geïntegreerde behandeling bij zes kinderen met SCP (in de leeftijd van negen t/m dertien jaar) op het bewegingsbereik van het enkelgewricht en de geometrie van GM onderzocht. Deze studie laat zien dat de korte termijn toename in het bewegingsbereik van de voetplaat (met 13°) van kinderen met SCP na de behandeling kon worden toegeschreven aan een toename in de lengte van de spiervezelbundels (van 0,6cm), evenals aan een toename in peeslengte (van 0,8cm) van de GM. Binnen deze tijdsperiode veroorzaakte de behandeling geen atrofie van de GM, gemeten in het vlak van de spiervezelbundels.

De studie beschreven in Hoofdstuk 6 is een eerste stap in het analyseren van verzamelde data van de effecten van BTX-A en redressiegips op de geometrie van GM en het afgenomen bewegingsbereik van het enkelgewricht van kinderen met SCP. Of de behaalde verbeteringen en veranderingen van spiergeometrie op de lange termijn behouden blijven, behoeft verder onderzoek. Hoe de behandeling de aanwezige veranderingen van de voet van kinderen met SCP beïnvloedt en of de behandel-effecten verschillen tussen jonge en oudere kinderen, zijn belangrijke vragen die nog verdere analyse van de data vergen. Toekomstige studies op de gemeten data zullen zich focussen op determinanten zoals tijdschaal (korte versus lange termijn effecten) en effecten van leeftijd.

Tenslotte worden in **Hoofdstuk 7** de resultaten van alle studies beschouwd in het perspectief van het overkoepelende doel van dit project. Als eerste worden methodologische overwegingen bediscussieerd voor wat betreft de echografie analyse en de metingen verricht met dynamometer.

Aansluitend worden een aantal richtingen voor toekomstig onderzoek en de klinische implicaties van het werk van dit proefschrift bediscussieerd. Deze gaan in op de groei gerelateerde veranderingen van geometrie van GM van kinderen met SCP, de ontwikkeling van de deformiteiten in enkel- en voetgewrichten van de kinderen met SCP, de lange termijn effecten van BTX-A en redressiegips, de verschillen tussen kinderen en knaagdieren voor wat betreft de effecten van immobilisatie van GM op grote lengte en de effecten van leeftijd op de effectiviteit van de behandeling.

Concluderend, het werk gepresenteerd in dit proefschrift laat zien dat de gecombineerde analyse van spiergeometrie met behulp van 3-D echografie en dynamometrie, waardevolle inzichten oplevert voor wat betreft de onderliggende mechanismes van het afgenomen bewegingsbereik van het enkelgewricht van kinderen met SCP. De lengte van de spiervezelbundel van de GM van deze kinderen is op gelijke externe momenten substantieel lager dan die van gezonde leeftijdsgenoten. Dit heeft als gevolg een verhoogde weerstand tegen verlenging van de spier.

Na de geïntegreerde behandeling van BTX-A injectie en redressiegips was het bewegingsbereik van het enkelgewricht naar dorsaalflexie met 13° vergroot door een toename in lengte van de spiervezelbundels en van de pees van GM. Vergroeiingen van enkel- en voetgewrichten spelen vermoedelijke een belangrijke rol in de etiologie van het afgenomen bewegingsbereik van het enkelgewricht.

Biopsie studies van spiervezels van GM en Röntgen fotografie van de voet zijn, samen met lange termijn *in vivo* metingen na de behandeling, noodzakelijk om meer inzicht te krijgen in hoe de GM van kinderen met SCP wordt beïnvloed door spasticiteit en hoe dit op de lange termijn reageert op de geïntegreerde behandeling met BTX-A injectie en redressiegips.