

Nederlandse samenvatting

Gezonde mensen zijn zich meestal niet bewust hoe vanzelfsprekend en gemakkelijk zij eten, drinken en (speeksel) slikken. Op het moment dat de mondmotorische uitvoering 'even' moeizaam verloopt kunnen zij zich aanpassen door bijvoorbeeld de hap wat langer in de mond te houden, de hap beter te kauwen, een kleinere slok te nemen of desnoods het eten of speeksel uit te spugen. Dit aanpassingsvermogen hebben kinderen met neurologische ontwikkelingsproblemen niet. Dit geldt in het bijzonder voor kinderen met Cerebrale Parese (CP) of kinderen met ernstig meervoudige beperkingen (EMB). Voor hen is het een uitdaging om te kauwen, drinken en slikken op een efficiënte en veilige manier. Het risico op slikproblemen in de orale (mond) en/of faryngeale (keel) fase, en de constante aandacht die nodig is voor het veilig en efficiënt eten en drinken, hebben grote impact op het dagelijkse leven voor zowel het kind als de verzorgers. Onvoldoende intake van voedingsstoffen of ernstige aspiratie (verslikken) van voeding of speeksel kan negatieve consequenties hebben voor de algehele gezondheid van het kind.

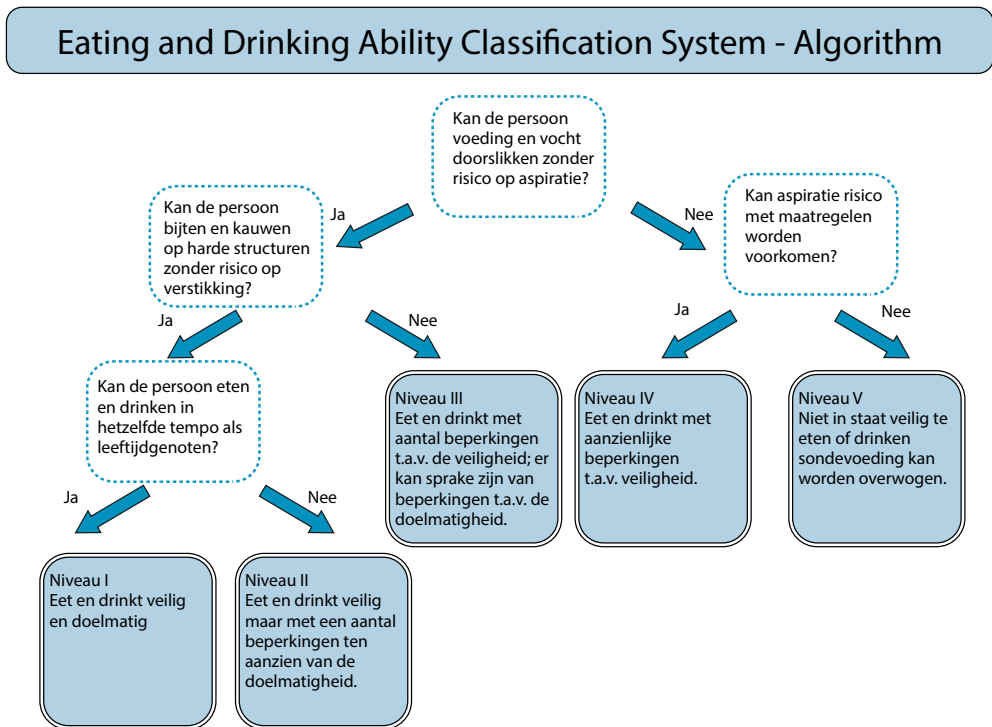
Hoofdstuk 1 bevat een algemene introductie over 'oral motor performance' (de uitvoer van oraal motorische bewegingen voor bijvoorbeeld slikken en speekselcontrole) waarin wordt gerefereerd aan de moeilijkheden die kinderen met neurologische ontwikkelingsproblemen zoals CP, kunnen hebben bij de uitvoering van mondmotorische vaardigheden in het dagelijks leven (eten, drinken, slikken en speekselcontrole). De eet-, drink- en slikproblemen hangen vaak samen met de gestoorde mondmotoriek, een abnormale neurologische rijping en aansturing en houdings- en bewegingsstoornissen. Gedegen diagnostische onderzoek naar slikstoornissen (dysfagie) en speekselverlies (drooling) is belangrijk voor de juiste interventie. Het primaire doel is dan ook om de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, voor zowel het kind als de verzorgers, te verbeteren zodat participatie in het dagelijks leven wordt vergemakkelijkt. In verband met de complexe problematiek van deze kinderen wordt een teambenadering aanbevolen voor het onderzoeken en behandelen van de kinderen. In de introductie wordt een beschrijving gegeven van bestaande diagnostische instrumenten en de geconstateerde hiaten in het onderzoek naar 'oral motor performance'. De gevonden hiaten vormden de basis van de studies die worden gepresenteerd in deel I van dit proefschrift. De behandeling van speekselverlies heeft als doel om het zichtbare speekselverlies (anterior drooling) te doen afnemen maar ook om het verslikken in speeksel (posterior drooling) te verminderen, zodat het leven van het kind en de verzorgers aangenamer wordt. Sinds 2001 hebben verschillende leden van het slik- en speekselcontroleteam hun PhD project afgerond en zijn er vele studies verricht naar dysfagie en de behandelaspecten van speekselverlies. Hoewel significante vooruitgang is geboekt in de behandeling van speekselverlies bij kinderen met neurologische ontwikkelingsstoornissen, zijn er nog steeds substantiële hiaten in onze kennis over de manier waarop het onderzoek en de behandeling op maat moet zijn voor ieder kind. Het tweede deel van dit proefschrift is dan ook gewijd aan het

ontwikkelen van een evidence informed (op bewijs gestoelde) en kindspecifieke benadering van de behandeling van speekselverlies. Er wordt met name aandacht besteed aan de nadelige effecten van Botuline Toxine A injecties in de speekselklieren op de 'oral motor performance'. Tevens wordt de klinische responsdefinitie zoals gehanteerd binnen onze klinische en research praktijk geëvalueerd.

In **hoofdstuk 2** wordt een beschrijving gegeven van de ontwikkeling van speekselcontrole bij normaal ontwikkelende kinderen tussen 0 en 4 jaar, gebaseerd op gegevens van 652 vragenlijsten. Om de ernst en frequentie van het speekselverlies te kwantificeren werden gegevens verzameld door middel van een gevalideerde oudervragenlijst (Drooling Infants and Preschoolers Scale; DRIPS). De DRIPS bestaat uit 20 items en is ontwikkeld om de ernst en frequentie van het speekselverlies te identificeren gedurende dagelijkse activiteiten. Geslachtsspecifieke referentiegrafieken zijn samengesteld met percentielcurves voor de mate van speekselverlies tijdens activiteiten, eten en drinken, niet voedend zuigen (spenen of duimen) en tijdens slaap. Om de ontwikkeling van speekselcontrole te illustreren worden er 8 specifieke referentiegrafieken gepresenteerd waar de scores van de DRIPS, per leeftijdsgroep, kunnen worden afgezet tegen de 15e, 50e, 85e en 96e percentiel lijnen. Tussen de 3-15% van de kleuters in het cohort had nog geen volledige speekselcontrole bereikt op de leeftijd van 4 jaar.

In **hoofdstuk 3** wordt een overzicht (review) gepresenteerd betreffende slikstoornissen bij kinderen met cerebrale parese. CP is de meest voorkomende oorzaak van motorische beperkingen bij kinderen met een wereldwijde prevalentie van ongeveer 2 tot 2,5 per 1000 levend geboren kinderen. Kinderen met CP hebben vaak een beperkte 'oral motor performance' met gevolgen voor het slikken, soms resulterend in (ernstig) speekselverlies. Zowel anterieur speekselverlies (zichtbaar speekselverlies uit de mond), als ook posterieur speekselverlies (speekselstase in de keel of speekselaspiratie) kunnen voorkomen. Een opzet voor de wijze waarop slikproblemen bij CP kunnen worden onderzocht of behandeld wordt voorgesteld.

Hoofdstuk 4 beschrijft het onderzoek naar de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid, de construct validiteit en de gebruiksvriendelijkheid van het Eating and Drinking Ability Classification System (EDACS) bij 149 Nederlandse kinderen met CP. Een volgens officiële weg vertaalde Nederlandse EDACS versie is gescoord door verschillende logopedisten (één bekend met het kind en één onbekend met het kind). Ouders hebben het EDACS ook geclassificeerd bij hun kind aan de hand van het klinische stroomdiagram in figuur 1.



Figuur 1. klinisch stroomdiagram EDACS.

De gebruiksvriendelijkheid van het EDACS was over het algemeen goed. Er was een goede overeenstemming in classificeren tussen de logopedist die het kind kent en de logopedist voor wie het kind onbekend was (n=31). Ook de 81 ouders bereikten een goede overeenstemming met de classificatie van logopedisten. Er was een significante, positieve correlatie tussen het EDACS en de Dysphagia Management Staging Scale (DMSS). Gebaseerd op deze resultaten kon geconcludeerd worden dat de Nederlandse versie van het EDACS betrouwbaar en valide is en gebruikt kan worden door zowel logopedisten die bekend zijn met het kind als onbekend met het kind. We verwachten dat door het gebruik van het EDACS de bewustwording ten aanzien van veiligheid en efficiëntie van eten en drinken toeneemt

bij de verschillende betrokkenen en dat zorgprofessionals en ouders vaker dezelfde taal zullen spreken.

In **hoofdstuk 5** hebben we de Drooling Quotiënt 10 minuten (DQ10) versie en de Drooling Quotiënt 5 minuten (DQ5) versie onderzocht als objectief meetinstrument voor het evalueren van de ernst van speekselverlies voor en na behandelingen. Er waren geen data bekend over de validiteit en betrouwbaarheid van de DQ10 en vanuit klinisch oogpunt zou het waardevol zijn om de observatie/scoringtijd te reduceren. Uit onderzoek is gebleken dat de DQ10 onderling uitwisselbaar is met de DQ5. Daarmee is de DQ5 dus tijd-, en kostenbesparend, terwijl de validiteit en de interbeoordelaars-, en intrabeoordelaars-betrouwbaarheid behouden blijven. Er wordt een afbreekpunt voorgesteld dat behulpzaam kan zijn voor klinische besluitvorming.

In **hoofdstuk 6** (deel 2) wordt een internationale, op wetenschap gebaseerde benadering gepresenteerd die is voortgekomen uit het zorgpad voor speekselverlies (sialorrhea) van de American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine (AACPDM). Een uitgebreid overzicht van zowel het diagnostische als interventieproces voor speekselverlies bij kinderen en jongeren met CP tot de leeftijd van 25 jaar is beschreven. Dit review bevat de gevonden niveaus van evidentie voor het onderzoek en de behandelvormen van speekselverlies wat betreft oraal motorische interventies, gedragstherapie, orale applicaties, farmacologische behandeling, chemodeneratie bij Botuline Toxine en chirurgische interventies. Stroomdiagrammen voor onderzoek en behandeling worden weergegeven.

Hoofdstuk 7 beschrijft de gepersonaliseerde benadering van speekselverlies bij een specifieke groep kinderen met progressieve dystonie (MEGDEL syndroom). De heterogeniteit van de vier gepresenteerde casussen laat zien dat een stapsgewijze en op maat afgestemde benadering noodzakelijk is.

In **hoofdstuk 8** wordt het onderzoek beschreven dat verricht is naar nadelige effecten op de oraal motorische functies ná injecties met Botuline Toxine in de submandibulaire klieren. Dit onderzoek is verricht bij 209 kinderen met hinderlijk speekselverlies. Tijdelijke bijwerkingen traden op in 33% van de 209 behandelingen. Bijna 80% van de bijwerkingen werd als mild beschreven en bijna 9% als ernstig. Ongeveer 54% van de bijwerkingen verdween spontaan binnen 4 weken terwijl 3% persisteerde na 32 weken. Een diagnose CP, een hogere dosis Botuline Toxine en een DQ5 van < 18 in de voormeting, waren de onafhankelijke voorspellers voor bijwerkingen. Het is belangrijk dat vóór het gebruik van Botuline Toxine voor speekselverlies mogelijke bijwerkingen worden besproken. Het is tevens van belang om de oraal motorische functies goed te monitoren want een reeds bestaande dysfagie kan verergeren. De geïdentificeerde klinische voorspellers kunnen behulpzaam zijn bij het verbeteren van de patiëntselectie voor deze behandeling.

In **hoofdstuk 9** worden bij 160 kinderen, die Botuline Toxine in hun submandibulaire klieren kregen in verband met speekselverlies, de veranderingen in objectieve en subjectieve metingen van de speekselernst geëvalueerd. Tevens wordt de wederzijds relatie tussen de metingen onderzocht. Een klinische respons was gedefinieerd als $\geq 50\%$ reductie van de (objectieve) DQ5 en/of een reductie van minimaal een afname van 2 standaard deviaties (SDs) van de (subjectieve) VAS-ernst bij 8 weken na injectie vergeleken met de voormeting. Een oudervragenlijst is gebruikt om de impact van speekselverlies bij responders (kinderen die voldeden aan de responsdefinitie) en bij non-responders te onderzoeken. Resultaten toonden dat er 112 kinderen (70%) responders waren. Hun gemiddelde VAS-ernst en DQ5 scores waren significant lager bij de 32-weekse nameting vergeleken met de baselinemeting. Verschillen in de veranderingen in impact van speekselverlies op de dagelijkse zorg, economische consequenties, de sociale interactie en het zelfbewustzijn zijn weergegeven bij responders en non responders. Het bleek dat een klinisch relevante respons, gebaseerd op een combinatie van objectieve en subjectieve maten van speekselverlies, gepaard ging met positieve veranderingen in de mate van impact.

Hoofdstuk 10 bevat de general discussion waar kritisch wordt terug gekeken op de studies in dit proefschrift en gereflecteerd wordt op de consequenties van deze studies. De studies in dit proefschrift waren bedoeld om de diagnostiek van 'oral motor performance' bij kinderen met neurologische beperkingen te verfijnen en om een gepersonaliseerde benadering van de behandeling van speekselverlies te ontwikkelen. Deze ambitie was gebaseerd op de grote uitdagingen waarmee slik- en speekselcontroleteams worden geconfronteerd tijdens het proces van diagnose en behandeling van dysfagie en speekselverlies. In de afgelopen 20 jaar hebben meer dan 1000 kinderen het academische slik- en speekselcontroleteam van het Radboud universitair medisch centrum bezocht. Deze ervaring, eerder promotieonderzoek en de studies die in dit proefschrift zijn gepresenteerd, hebben geleid tot nieuwe inzichten met betrekking tot de metingen en behandeling van de 'oral motor performance'.

Suggesties voor toekomstig onderzoek:

Ondanks wetenschappelijke ontwikkelingen blijven dysfagie en speekselverlies uiterst uitdagende klinische problemen, vooral bij (jonge) kinderen met neurologische ontwikkelingsproblemen of beperkingen. Vanuit dit perspectief wordt gepleit voor een op mechanismen gebaseerde en tegelijkertijd gepersonaliseerde benadering. Een dergelijke benadering vereist het ontrafelen van de pathofysiologie van dysfagie en speekselverlies in detail. Er is bijvoorbeeld nog steeds weinig inzicht waarom het ene kind met CP kwijt is en het andere kind met precies hetzelfde type CP en dezelfde ernst niet. Nader onderzoek met behulp SSEP (somato sensory evoked potentials) zal ons wellicht helpen om de relatie tussen speekselverlies en orale sensaties te begrijpen.

De klinische bruikbaarheid en nauwkeurigheid van zowel de DRIPS als het EDACS zullen verder moeten verder worden verbeterd.

Daar de Nederlandse speekselreducerende behandeling met Botuline Toxine afwijkt van de wereldwijde benadering is het belangrijk om vergelijkende studies te verrichten. Ook zullen we ons meer moeten gaan richten op de karakteristieken van notoire non-responders om zo te begrijpen welke kinderen wel of niet kunnen profiteren van bepaalde behandelingen.