

Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift worden de onderliggende factoren van functioneringsproblemen bij kinderen gediagnosticeerd met het Hypermobiliteitssyndroom (HMS) en het Hypermobiliteit Type van Ehlers-Danlos (EDS-HT) geïdentificeerd en wordt het beloop van deze aandoeningen van adolescentie tot jong volwassenheid beschreven.

In **deel I** wordt de literatuur met betrekking tot het klinisch beeld van HMS/EDS-HT, als ook de ernst van functioneringsproblemen en de effectiviteit van interventies gericht op het herstel van het bewegend functioneren op de kinderleeftijd beschreven.

De ernst van de functioneringsproblemen bij kinderen met HMS/EDS-HT kan variëren van mild tot zeer ernstig. Deze functioneringsproblemen kunnen tijdelijk van aard zijn maar bij sommige kunnen deze structureel worden en leiden tot invaliditeit. Het klinisch beeld van HMS/EDS-HT is zeer variabel in ernst en manifesteert zich niet alleen in het bewegingsapparaat maar ook in verschillende orgaansystemen zoals in de bloedvaten, hart, darmen en zenuwen (**Hoofdstuk 2**). De behandeling van HMS/EDS-HT richt zich met name op het herstel van het bewegend functioneren, door middel van het trainen van kracht, conditie en motorische vaardigheid. Er is bewijs dat deze interventies functioneringsproblemen kunnen reduceren, maar dit bewijs is beperkt en gebaseerd op beperkte methodologische studies. De rationale van deze interventies is wereldwijd geaccepteerd, echter het wetenschappelijke bewijs hiervoor is zeer beperkt (**Hoofdstuk 3**). Fysieke fitheid lijkt een centrale rol bij het ontstaan van functioneringsproblemen te spelen, maar ook andere verklaringmodellen worden vanuit de literatuur voorgesteld (**Hoofdstuk 3**). Vanuit historisch perspectief wordt aangenomen dat de oorzaak van de klachten en functioneringsproblemen bij kinderen met HMS/EDS-HT ontstaan vanuit de biomechanica. Door gegeneraliseerde soepelheid van het bindweefsel, dat zich onder andere uit in gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (GJH) en instabiele gewrichten, lijken deze gewrichten en spieren kwetsbaarder te zijn voor overbelasting. Deze kwetsbaarheid kan bij sommige kinderen zo ernstig zijn, dat zelfs normale activiteit tot overbelasting leidt, wat resulteert in pijn, vermoeidheid en verdere functionele achteruitgang (**Hoofdstuk 3**). In de laatste decennia zijn ook andere factoren onderzocht die mogelijk bijdragen aan de functioneringsproblemen bij kinderen met HMS/EDS-HT: verminderde proprioceptie, hypersensitatie van het centrale zenuwstelsel, gedragsmatige problemen en multi-systemische klachten.

In **deel II** worden klinische determinanten van functioneringsproblemen bij kinderen met HMS/EDS-HT onderzocht: GJH, sensitatie van het centrale zenuwstelsel en gewrichtsbiomechanica tijdens het lopen.

In **hoofdstuk 4** wordt aangetoond dat ondanks de esthetische voordelen van GJH bij professionele dansers, GJH geassocieerd blijkt te zijn met een verminderde loopafstand, hogere pijnintensiteit, vermoeidheid, spierzwakte en een verminderde inspanningstolerantie. Daarnaast is de aanwezigheid van GJH ook onafhankelijk geassocieerd met toegenomen angst. Er wordt verondersteld dat de gevolgen van GJH bij professionele dansers worden gecompenseerd door superieure motorische controle. In **hoofdstuk 5** blijkt gegeneraliseerde hyperalgesie kenmerkend te zijn voor kinderen en jong volwassenen met HMS/EDS-HT. Zij hebben verlaagde pijndrempels, niet alleen in symptomatische gebieden maar eveneens in niet symptomatische gebieden. Deze gegeneraliseerde hyperalgesie wordt vermoedelijke veroorzaakt door een gesensitiseerd centraal zenuwstelsel. Sensitatie van het centrale zenuwstelsel, zou ook mogelijk andere symptomen kunnen verklaren zoals de vermoeidheid en angst. In **hoofdstuk 6** wordt de bijdrage van biomechanica van de gewrichten tijdens het lopen in relatie tot het optreden van pijn en vermoeidheid onderzocht. De veronderstelling dat de biomechanica van de gewrichten tijdens

het lopen een bijdrage levert aan de ernst van pijn en vermoeidheid wordt bevestigd. Pijn klachten in het algemeen zijn matig tot sterk gecorreleerd met een verhoogde variabiliteit van het looppatroon en de mate van gewrichtsinstabiliteit. In **hoofdstuk 6** wordt ook beschreven dat er tijdens de gangbeeld analyse geen eenduidig patroon bestaat van gewrichten die instabiel zijn dat voor alle kinderen en jong volwassenen met HMS/EDS-HT geldt. De combinatie van instabiele gewrichten lijkt dan ook sterk individueel bepaald te zijn.

In **deel III** is het natuurlijk beloop van functioneringsproblemen in kinderen met HMS/EDS-HT beschreven.

In **hoofdstuk 7** wordt beschreven dat de ontwikkeling van functioneringsproblemen volgens verschillende trajecten kan verlopen. Kinderen met HMS/EDS-HT die een traject van progressieve invaliditeit vertonen, blijken ook multisystemische klachten ontwikkeld te hebben (posturale tachycardie syndroom, chronische diarree en darm problematiek). Op basis van de factor analyse is vastgesteld dat multi-systemische klachten sterk gecorreleerd te zijn aan andere symptomen zoals pijn, vermoeidheid, spierzwakte, instabiele gewrichten en balansproblemen. Deze koppeling van symptomen is mogelijk een gevolg van de generaliseerde soepelheid van het bindweefsel, waardoor het functioneren van het musculoskeletale systeem en interne organen nadelig wordt beïnvloed. De ernst van de pijn was gekoppeld aan een toename van vermoeidheid, spierzwakte en balansproblemen. Deze specifieke koppeling van symptomen zouden mogelijk kunnen ontstaan vanuit het centrale zenuwstelsel. Vermoeidheid bleek gekoppeld te zijn aan drie van de vier clusters van symptomen die bijdragen aan functioneringsproblemen, maar draagt eveneens onafhankelijk bij aan functioneringsproblemen. Dit illustreert niet alleen de klinische relevantie van vermoeidheid voor kinderen met HMS/EDS-HT, maar benadrukt ook dat vermoeidheid niet alleen ontstaat vanuit biologische factoren maar ook vanuit gedragsmatige processen. Daarnaast blijkt ook dat verstoringen in bewegingscoördinatie en houdingsregulatie eveneens bijdragen aan de functioneringsproblemen. Tenslotte wordt in **hoofdstuk 8** de invloed van generaliseerd hyperalgesie op het natuurlijk beloop van de functioneringsproblemen onderzocht. Er wordt retrospectief aangetoond dat de aanwezigheid van generaliseerde hyperalgesie in verband staat met toename van pijn, het aantal pijnlijke gewrichten, vermoeidheid en een afname in kwaliteit van leven. Er wordt geconcludeerd dat bij kinderen en jong volwassenen met HMS/EDS-HT de aanwezigheid van multi-systemische klachten en een gesensitiseerd centraal zenuwstelsel klinisch relevante kenmerken zijn in het ontstaan van klachten in het functioneren.

Op basis van bovenstaande bevindingen is een theoretisch kader geformeerd die een basis kan vormen voor de diagnostiek en behandeling van kinderen en jong volwassenen met HMS/EDS-HT (**hoofdstuk 9**). De aanwezigheid van GJH is een factor die kinderen kwetsbaarder kan maken voor het ontstaan van musculoskeletale schade en problemen in het functioneren. Wanneer kinderen fysiek fit zijn en voldoende motorische controle hebben over hun gewrichten kan het negatieve effect van GJH in functioneren beperkt zijn. Echter, wanneer er eveneens sprake is van een gesensitiseerd centraal zenuwstelsel in combinatie met een bewegingsapparaat dat van nature kwetsbaarder is voor schade, zijn de functioneringsproblemen ernstiger en neemt het aantal episodes van klachten toe. Wanneer kinderen en jong volwassenen met HMS/EDS-HT multi-systemische klachten ontwikkelen, dan lijkt deze combinatie een sterke indicator voor het ontwikkelen van progressieve functionele achteruitgang en invaliditeit. Daarnaast is de aanwezigheid van multi-systemische klachten een indicator voor verdere escalatie van andere symptomen zoals pijn, vermoeidheid en spierzwakte. Het aanwezig zijn van gedragsmatige problematiek, met name depressie en angst, kan verder bijdragen aan het ontwikkelen van chroniciteit en verdere functionele achteruitgang.