

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Kinderen met Developmental Coordination Disorder (DCD), in het Nederlands vertaald coördinatie- ontwikkelingsstoornis, hebben een achterstand in de ontwikkeling van motorische vaardigheden en moeite met het coördineren van de bewegingen die nodig zijn voor activiteiten in het dagelijkse leven (ADL), zoals aankleden, schrijven, spelen en deelname aan sport. Dit beïnvloedt niet alleen hun motoriek, maar ook hun sociale leven, emotioneel welzijn, schoolcarrière en gezondheid.

Hoofdstuk 1 bevat een introductie met achtergrondinformatie, de doelstellingen en de opzet van het proefschrift. Het biedt een overzicht van de terminologie, prevalentie en diagnostiek van DCD. De kenmerken van kinderen met DCD worden beschreven, evenals de pathofysiologie, etiologie en risicofactoren van DCD.

Dit proefschrift is verdeeld in twee delen. Het doel van **Deel I** (hoofdstukken 2-4) is om vroege risicofactoren van DCD te identificeren. In **Deel II** (hoofdstukken 5-6) is het doel om de neurologie van handschriftproblemen, gedefinieerd als dysgrafie, te onderzoeken.

Deel I Vroege risicofactoren voor DCD.

DCD is een heterogene aandoening, waarbij de aard en ernst van de motorische problemen sterk kunnen verschillen tussen kinderen. Waarschijnlijk heeft DCD multifactoriële oorzaken die genetisch en omgevingsbepaald zijn. Zonder een duidelijke onderliggende oorzaak kan meer kennis van risicofactoren meer inzicht geven. Er is beperkte kennis over risicofactoren voor DCD, de enige risicofactor die consistent wordt geassocieerd met DCD is prematuriteit. Een beter begrip van de risicofactoren en de rol van hersenbeschadigingen zou vroege identificatie en de ontwikkeling van op maat gemaakte interventies vergemakkelijken, waardoor de negatieve gevolgen van DCD op langere termijn kan worden beperkt. Begrip van deze risicofactoren is cruciaal, aangezien het vroege identificatie en behandeling van kinderen met DCD kan faciliteren.

In **Hoofdstuk 2** evalueerden we welke sociaal demografische, prenatale, perinatale en neonatale risicofactoren geassocieerd zijn met DCD. Onze scoping review omvat studies over kinderen met DCD en kinderen van 5-13 jaar die motorische beperkingen hebben, gediagnosticeerd met behulp van een gestandaardiseerde test. De artikelen behandelden de associaties tussen DCD en vroege levensfactoren. Zesendertig artikelen voldeden aan de inclusiecriteria. De helft van de studies betrof

een premature populatie. Alle studies waren cohortstudies, wat een bewijsniveau van 3 oplevert, wat betekent dat er enige voorzichtigheid is geboden met het trekken van conclusies. Onze review leverde het sterkste bewijs voor twee risicofactoren: ten eerste mannelijk geslacht, hoewel dit geen risicofactor was in studies met premature kinderen. De tweede factor was prematuriteit. Meta-analyse resulteerde in odds ratios variërend van 2.02 tot 5.52. Minder sterke associaties werden gevonden voor ouderlijke subfertiliteit, maternaal roken tijdens de zwangerschap, postnatale corticosteroiden, behoefte aan extracorporale membraan oxygenatie, retinopathie van prematuriteit, abnormale bevindingen op MRI-scans op de a terme leeftijd, en een accumulatie van perinatale of neonatale risicofactoren. Het patroon suggereert dat vroege risicofactoren voor DCD vergelijkbaar zijn met die voor cerebrale parese (CP), maar de associaties zijn zwakker.

In **Hoofdstuk 3** beschreven we de resultaten van een onderzoek, gebaseerd op LifeLines, een grootschalige prospectieve cohortstudie die de gezondheid en het gedrag van 167.729 individuen in Noord-Nederland onderzoekt. Het doel was vroege risicofactoren te onderzoeken voor DCD. We voerden een studie uit met aanvullende gegevensverzameling over de motorische vaardigheden van kinderen in de basisschoolleeftijd. Om te bepalen of een kind kenmerken van DCD vertoont, gebruikten we twee gestandaardiseerde ouder vragenlijsten: de Developmental Coordination Disorder Questionnaire 2007 (DCDQ'07) en de DCD Daily Questionnaire (DCDDaily-Q). Een 'risico' voor DCD (rDCD) werd gedefinieerd als een 'hoog risico' score op de DCDQ'07, en 'waarschijnlijk' DCD (pDCD) werd gedefinieerd als het voldoen aan de 'risicocriteria' op zowel de DCDQ'07 als de DCDDaily-Q. Causale grafieken werden gebruikt en multiële logistische regressiemodellen, inclusief de covariabelen geslacht, prematuriteit (zwangerschapsduur < 37 weken), opleidingsniveau van de moeder, subfertiliteit van de ouders, maternaal roken tijdens de zwangerschap en neonatale opname op de kinderafdeling. 5479 kinderen werden geïdentificeerd, de respons was 33.9%. De prevalentie van rDCD was 13,0%, die van pDCD 5.9%. Onze studie gaf aan dat alleen mannelijk geslacht en neonatale opname op een kinderafdeling in de eerste week van het leven, vroege risicofactoren zijn die causaal geassocieerd zijn met beide categorieën van DCD. De reden dat prematuriteit niet causaal was verbonden had waarschijnlijk te maken met het beperkte aantal premature kinderen in het cohort.

In hetzelfde Lifelines cohort onderzochten we of het risico op DCD meer voorkomt binnen families (**hoofdstuk 4**). DCD komt frequent voor met andere ontwikkelingsstoornissen en er wordt vaak gesuggereerd dat DCD genetisch bepaald is, hoewel het bewijs hiervoor beperkt is. We berekenden of het aantal

rDCD-kinderen in gezinnen met twee of meer kinderen onafhankelijk voorkwam. De analyse toonde een p-waarde van 0,008, wat suggereert dat rDCD niet onafhankelijk voorkomt binnen families. Dit ondersteunt het idee dat er een familiale aanleg is voor DCD, mogelijk inclusief genetische varianten.

We kunnen concluderen dat er beperkte informatie beschikbaar is over de bijdrage van vroege risicofactoren van DCD. Prematuriteit en mannelijk geslacht zijn consequent geassocieerd met een verhoogd risico op DCD, mannelijk geslacht is alleen geassocieerd met DCD bij a terme geboren kinderen, niet bij prematuur geboren kinderen. Vroege risicofactoren voor DCD vertonen overeenkomsten met risicofactoren voor cerebrale parese. Het risico op DCD kan in families voorkomen. We hebben bewijs gevonden voor het bestaan van een familiale predispositie voor DCD, wat genetische varianten kan omvatten die een pathogenetische rol spelen.

Deel II Neurologisch substraat van schrijven bij normaal ontwikkelende kinderen en kinderen met DCD.

Schrijven is in het bijzonder een motorische vaardigheid die kinderen met DCD vaak moeilijk vinden om te leren en uit te voeren. Handschriftproblemen heeft gevolgen voor hun cognitief en sociaal functioneren. Ongeveer 10-30% van de typisch ontwikkelende kinderen heeft veel moeite met schrijven, maar bij kinderen met DCD wordt de prevalentie geschat op 85%. Schrijven is een complexe activiteit die niet alleen motorische activiteiten maar ook cognitieve processen omvat. In dit proefschrift ligt de focus op het motorische deel van het schrijven. Er is weinig bekend over de neurologie van schrijven en de kennis over de relatie tussen neurologie en schrijfvaardigheden is schaars. Meer inzicht in de neurologie van kinderen met schrijfproblemen kan bijdragen aan de gekozen interventie.

Hoofdstuk 5 bespreekt wat bekend is over het neurologische substraat van schrijfproblemen op de kinderleeftijd. Kennis op dit gebied is verkregen door gegevens van klinische populaties (laesiestudies), studies die gebruik hebben gemaakt van beeldvorming; 'neuroimaging' studies, en kinderneurologisch onderzoek naar minor neurologische disfuncties (MND). De twee functionele MRI-studies suggereerden betrokkenheid van corticale gebieden en het cerebellum. De grootste studie gaf aan dat corticale gebieden uit alle hersengebieden betrokken zijn. De twee laesiestudies bevestigden de rol van het cerebellum. De gegevens van kinderneurologische studies bij kinderen met schrijfproblemen waren consistent met neuroimaging studies. We concludeerden dat er weinig onderzoek is gedaan naar het onderwerp, maar de gegevens suggereerden dat verschillende hersengebieden betrokken zijn bij de motorische uitvoering van het schrijven. Bij

kinderen met schrijfproblemen zijn er aanwijzingen voor disfuncties in uitgebreide supraspinale netwerken.

Hoofdstuk 6 beschrijft een studie over de relatie tussen schrijfvaardigheden en visueel-motorische integratie enerzijds, en het type en de ernst van MND anderzijds. De populatie betrof kinderen in het reguliere basisonderwijs en speciaal basisonderwijs. MND verwijst naar de aanwezigheid van neurologische disfunctie in afwezigheid van duidelijke neurologische pathologie. Het neurologische onderzoek van een kind met MND op de basisschoolleeftijd kan worden bepaald aan de hand van acht domeinen. Op basis van het aantal atypische domeinen wordt een classificatie met betrekking tot de neurologische toestand gemaakt. Er zijn twee soorten MND: enkelvoudige MND, een suboptimale vorm van hersenontwikkeling, en complexe MND, die geassocieerd is met a) pre- en perinatale risicofactoren en b) de ontwikkeling van leer- en gedragsproblemen op basisschoolleeftijd. Ons artikel beschrijft dat kinderen met complexe MND de meeste moeilijkheden hadden met schrijven, kinderen met enkelvoudige MND iets minder, en kinderen zonder MND het minst. We vonden ook dat kinderen met MND meer moeite hebben met visueel-motorische taken, maar er is weinig verschil tussen enkelvoudige en complexe MND. Ons onderzoek toont aan dat dysgrafie en visueel-motorische integratie gerelateerd zijn aan MND en met name aan disfuncties in de domeinen fijne motoriek en coördinatie.

Wat we van de studies uit **Deel II** kunnen leren is dat schrijven bij kinderen gepaard gaat met betrokkenheid van meer diffuus verspreide hersenactiviteit dan bij volwassenen. Dysgrafisch handschrift is nauw gerelateerd aan de ernst van MND, terwijl verminderde visuomotorische integratie meer gerelateerd is aan de aanwezigheid van MND. Coördinatieproblemen en fijne manipulatieve disfunctie dragen duidelijk bij aan dysgrafisch handschrift.

Tot slot bevat **hoofdstuk 7** een algemene discussie over de hoofdstukken. Het bespreekt de klinische implicaties, methodologische overwegingen en toekomstige perspectieven. We verwachten dat neuroimaging- en genetische technologieën verder zullen ontwikkelen, wat meer inzicht zal geven in de structurele en functionele aspecten van het ontwikkelende brein. Ook zal het de kennis van de neurologische en genetische basis van DCD en dysgrafie mogelijk verbeteren. Er is meer longitudinaal onderzoek nodig om te begrijpen hoe vroege levensfactoren de ontwikkeling van motorische vaardigheden bij a term en premature kinderen beïnvloeden, ook kan het inzicht geven in DCD in verschillende levensfasen. Daarnaast is het belangrijk dat onderzoek zich richt op meer bekendheid van DCD, hoewel het belangrijk is te

Chapter 9

benadrukken dat er behoefte is aan een goede balans tussen bewustwording en medicalisering van DCD.