

SELF FINJURIOUS BEHAVIOR

With the body in mind

CORNELIA DELANGESYNDROME

Sylvia Huisman

With the body in mind

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor
aan de Universiteit van Amsterdam
op gezag van de Rector Magnificus
prof. dr. ir. K.I.J. Maex

ten overstaan van een door het College voor Promoties ingestelde commissie,
in het openbaar te verdedigen in de Aula der Universiteit

op vrijdag 10 november 2017, te 13.00 uur

door Sylvia Alicia Huisman
geboren te Amstelveen

Promotiecommissie

Promotor:	Prof. dr. R.C.M. Hennekam	AMC-UvA
Co-promotor:	Dr. I.D.C. van Balkom	Rijksuniversiteit Groningen
Overige leden:	Prof. dr. F.J. Kaiser	University of Lübeck, Germany
	Prof. dr. C. Oliver	University of Birmingham, UK
	Prof. dr. D.A.J.P. Denys	AMC-UvA
	Prof. dr. J.B. van Goudoever	AMC-UVA
	Prof. dr. M.A. Grootenhuis	AMC-UvA
	Dr. D.A.M. Maes-Festen	Erasmus Universiteit, Rotterdam

Faculteit der Geneeskunde

Samenvatting

INLEIDING (HOOFDSTUK 1)

“Dokter, mijn dochter slaat zo hard op haar oor, dat er nauwelijks meer iets van haar oor over is. Dit moet meteen stoppen. Doet u a.u.b. iets!”

In mijn dagelijks werk als Arts voor Verstandelijk Gehandicapten (AVG) ontmoet ik veel patiënten met zelfverwondend gedrag (ZVG), en hun families. Bij het Cornelia de Lange syndroom (CdLS) komt ZVG nog vaker (~55–60%) voor dan bij mensen met een verstandelijke beperking in het algemeen (~30%). Het ZVG kan leiden tot onherstelbare en zelfs levensbedreigende beschadigingen aan het lichaam. Het gedrag kan iemands functioneren en ontwikkeling ernstig belemmeren. Het veroorzaakt vaak grote machteloosheid, zowel bij de patiënt, de ouders als bij de hulpverleners. De gevolgen zijn soms zo ernstig, dat patiënten en hun ouders eraan ‘kapotgaan’. Het waren de ouders die aandrongen op wetenschappelijk onderzoek: voor betere bekendheid, voor betere diagnostiek en voor betere behandeling.

Cornelia de Lange syndroom (CdLS) is vernoemd naar Cornelia de Lange, een kinderarts in Amsterdam, die het beeld in 1933 beschreef. CdLS is een zeldzame aandoening, veroorzaakt door een verandering in het erfelijk materiaal. Er zijn 6 genen bekend die CdLS veroorzaken. Deze genen coderen voor het cohesincomplex, een eiwitring die een belangrijke rol speelt bij de celdeling. Een verandering in één van de genen heeft consequenties voor aanleg en ontwikkeling van weefsels en organen. Mensen met CdLS zijn klein en hebben een typisch uiterlijk met o.a. doorlopende wenkbrauwen, lange wimpers en een wipneusje. Ze hebben kleine handen en voeten, en soms ontbreken er vingers, handen of delen van de armen. Ook aanlegstoornissen van andere organen, zoals het hart, komen vaker voor. Mensen met CdLS hebben een verstandelijke beperking en zijn kwetsbaar voor het ontwikkelen van gedragsproblemen, met name zelfverwondend gedrag.

Dit proefschrift beschrijft het CoDeLaGe (acroniem *Cornelia de Lange Gedragsonderzoek*), een onderzoek naar zelfverwondend gedrag bij het Cornelia de Lange syndroom. De onderzoeksvragen zijn:

1. Wat zijn de verschijningsvormen van het zelfverwondend gedrag?
2. Wat zijn de oorzaken?
3. Wat zijn de ontstaanswijzen?
4. Hoe kunnen oorzaken en ontstaanswijzen worden beïnvloed ten behoeve van doelgerichte behandeling en preventie van zelfverwondend gedrag bij het Cornelia de Lange syndroom?

ZELFVERWONDEND GEDRAG BIJ GENETISCHE SYNDROMEN (HOOFDSTUK 2)

Literatuuronderzoek laat zien dat er verschillende definities voor zelfverwondend gedrag (ZVG) worden gebruikt. Een eenduidige definitie is echter belangrijk voor patiëntzorg en wetenschappelijk onderzoek. Op basis van een analyse van de gebruikte definities, stellen we de volgende definitie voor: ‘abusievelijk (onopzettelijk), repetitief (zich herhalend) gedrag dat leidt tot zelf toegebrachte, aantoonbare beschadiging van het lichaam, zonder de intentie van suïcide (zelfdoding) of seksuele bevrediging. Het gedrag heeft de neiging tot persisteren (voortduren).’ De ernst van ZVG wordt bepaald door de lichamelijke beschadiging en de problemen voor het dagelijks functioneren. ZVG kan beschreven en gemeten worden aan de hand van karakteristieken zoals ontstaansleeftijd, vorm, plaats, frequentie en duur. De ontstaansleeftijd van ZVG in CdLS lijkt 4–8 jaar, maar er is weinig onderzoek naar gedaan. Hoewel bij CdLS veel ZVG-vormen vóórkomen, lijkt het met de hand op gezicht en hoofd slaan het meest typisch. ZVG bij CdLS houdt vaak aan. Vergelijking van prevalentie (percentage mensen met CdLS op een bepaald moment met ZVG) en andere ZVG-karakteristieken laat opvallende verschillen tussen genetische syndromen zien. Dit pleit voor een genetische invloed bij de oorsprong en de ontstaanswijze van ZVG. Tot op heden zijn genetische of somatische (lichamelijke) determinanten van ZVG echter nauwelijks onderzocht. Gedragswetenschappers hebben aangetoond dat ZVG geassocieerd is met factoren zoals ernst van de verstandelijke beperking, autisme en stereotiepe bewegingen. Ook werd duidelijk dat er een wisselwerking is tussen ZVG, sociale omgang en omgeving. ZVG kan ook een signaal of uiting zijn van pijn. Geïntegreerde studies naar genetische, lichamelijke en gedragsfactoren zijn nog niet verricht. Onderzoek van ZVG bij syndromen en de genen die deze syndromen veroorzaken, zal ons inzicht kunnen geven over de rol van genetische factoren in oorzaken en ontstaanswijzen van ZVG.

MOSAÏCISME BIJ CDLS (HOOFDSTUK 3)

Onderzoek naar de rol van genetische factoren begint bij het aantonen van een verandering in het erfelijk materiaal. De CdLS-diagnose is heel lang op basis van uiterlijke kenmerken gesteld. Sinds medio jaren '90 is het mogelijk om de klinische diagnose met DNA-onderzoek te bevestigen. Opvallend genoeg kon maar bij 55–65% van de mensen met CdLS een genverandering worden gevonden. We bedachten dat de DNA-verandering mogelijk niet in witte bloedcellen, maar wel in andere lichaamscellen aanwezig was. Dat heet mosaïcisme. In de Nederlandse groep mensen bij wie eerder geen DNA-verandering

kon worden aangetoond, vonden we met wangslimvliesonderzoek bij 10/13 (77%) alsnog een verandering in het *NIPBL*-gen. Mosaïcisme komt bij CdLS relatief vaak voor: 10/44 (23%). Met wangslimvliesonderzoek steeg het aantal bevestigde CdLS-diagnoses van 61% naar 84%. Een monduitstrijkje blijkt een betrouwbare, efficiënte én weinig belastende manier van DNA-afname. Bij vermoeden van het CdLS is het monduitstrijkje inmiddels stap 1 in de diagnostiek. Een bevestigde diagnose is tegenwoordig een voorwaarde voor allerhande onderzoek bij mensen met CdLS.

WAIHONAPEDIA: SCHAT AAN INFORMATIE VAN OUDERS (HOOFDSTUK 4)

Meer informatie voor een beter begrip over ZVG bij zeldzame genetische aandoeningen is nodig, maar ook een uitdaging. Het internet biedt ongekende kansen voor mensen met een zeldzame aandoening en hun families. Hun handicap van de beperkte aantallen wordt een meerwaarde, omdat kleine, internationale, gemotiveerde familieverenigingen zich uitstekend lenen voor samenwerking met onderzoekers. De verenigingen hebben een eigen website en de families communiceren via email, blogs of Facebook. Ouders zijn de belangrijkste bronnen van informatie voor elkaar, maar ook voor onderzoekers. De som van hun stukjes kennis en ervaring vormt een schat aan informatie voor alle mensen met de zeldzame aandoening. Naar analogie van Wikipedia ('wiki' – 'snel-snel' in het Hawaïiaans en 'encyclopedia') noemen we deze database 'Waihonapedia' ('waihona' – 'schat' in het Hawaïiaans). De CdLS-vereniging is actief met Waihonapedia. Via een digitale vragenlijst hebben ouders het onderwerp ZVG gekozen voor wetenschappelijk onderzoek. Dit draagt bij aan een hoge onderzoekdeelname en een effectief studiebeloop via online vragenlijsten over ontwikkeling, gezondheid en gedrag. Uitkomsten worden naar de families teruggekoppeld, waaruit nieuwe onderzoeksvragen ontstaan. Als ouders de vragenlijsten door de jaren opnieuw invullen, ontstaat een longitudinale database met informatie over natuurlijk beloop bij zeldzame aandoeningen, ook ten behoeve van interventiestudies. Waihonapedia vereist wel dat alle deelnemers een betrouwbare, liefst genetisch bevestigde diagnose van de zeldzame aandoening hebben.

GEDRAGSONDERZOEK BIJ CDLS (HOOFDSTUK 5)

Een beter begrip van gedrag bij CdLS begint bij nauwkeurige beschrijving en zorgvuldige beoordeling van gedrag. We bestudeerden de literatuur over gedragsonderzoek

naar ZVG, autisme en/of cognitie bij mensen met CdLS. We vonden 43 artikelen en brachten in kaart hoe het gedragsonderzoek was uitgevoerd. De meeste deelnemers met CdLS hebben een ernstige tot zeer ernstige verstandelijke beperking. Slechts in 6 studies (14%) is sprake van een genetisch bevestigde diagnose. Onderzoeksmethodes en kwaliteit van de onderzoeken verschillen sterk, evenals de manier waarop autisme wordt beoordeeld en ingedeeld. ZVG wordt gerapporteerd in 15 artikelen. In 21 artikelen worden lichamelijke aandoeningen gemeld, met name problemen met zien en horen, en afwijkingen aan de ledematen. In 8 studies (19%) worden alleen vragenlijsten gebruikt, in 34 onderzoeken (79%) 2 of meer methodes (bv. vragenlijst, interview en/of observatie) en in 14 studies (33%) worden deelnemers door de onderzoeker zelf onderzocht. Vergelijking van de diverse onderzoeksresultaten is niet mogelijk, vanwege de verschillen in onderzoeksmethodes. We stellen daarom voor om, naast genetisch onderzoek, een standaardset aan testen en instrumenten in te zetten voor onderzoek naar cognitie, adaptief functioneren, sensorische prikkelverwerking, autisme, ZVG, lichamelijke en zintuigbeperkingen, mate van ondersteuning, en leefomgeving. Zo zullen we beter in staat zijn om gedrag bij mensen met een verstandelijke beperking en een zeldzaam syndroom te leren begrijpen tegen de achtergrond van de genetische diagnose en het niveau van ontwikkeling en van functioneren.

CDLS: EEN SYNDROOM MET VERSCHILLENDE OORZAKEN (HOOFDSTUK 6)

CdLS wordt veroorzaakt door varianten in verschillende genen. Als de kenmerken van het syndroom niet hetzelfde zijn, geeft dat informatie over de functie van die verschillende genen. Veranderingen in het *NIPBL*-gen (~70–75%) en in het *SMC1A*-gen (~5%) vormen de meest voorkomende oorzaak van CdLS. In de tot nu toe grootste, internationale groep van 51 mensen met een *SMC1A*-verandering vergeleken we de CdLS-verschijnselen met een controlegroep van 67 mensen met een *NIPBL*-verandering. Er bestaat overlap in de CdLS-kenmerken (groei, opvallende gezichtskenmerken, aanlegproblemen handen en armen, verstandelijke beperking), maar de kenmerken bij een *SMC1A*-verandering zijn doorgaans milder. De overlap in deze CdLS-kenmerken pleit ervoor dat deze kenmerken veroorzaakt worden door een gedeelde genfunctie, namelijk een verstoorde cohesin-functie. De Nederlandse *SMC1A*-groep omvat ook mensen van wie CdLS aanvankelijk niet werd vermoed, maar bij wie wel een *SMC1A*-verandering werd gevonden via exome sequencing (een DNA-techniek waarbij de nucleotidevolgorde van alle delen die coderen voor eiwitten in één keer wordt afgelezen). Een deel van deze mensen heeft lichte

CdLS-verschijnselen, maar het andere deel laat meer een syndroom van Rett-achtig beeld zien: therapieresistente epilepsie, zeer ernstige verstandelijke beperking en stereotiepe handbewegingen. ZVG komt veel minder vaak en veel minder ernstig voor bij de *SMC1A*-groep en is afwezig bij mensen met een syndroom van Rett-achtig beeld. Dit verschil pleit ervoor dat ZVG veroorzaakt wordt door een andere genfunctie van *NIPBL* (moonlighting) en pleit ertegen dat de ernst van de verstandelijke beperking een belangrijke rol speelt bij ZVG in de *NIPBL*-groep. Omdat het vóórkomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) en obstipatie vergelijkbaar is in de *NIPBL*-groep en de *SMC1A*-groep pleit dat ertegen dat GORZ een belangrijke rol speelt bij ZVG in de *NIPBL*-groep. Deze studie biedt eerste voorzichtige antwoorden op de vraag van ouders: wat betekent het voor mijn kind dat hij een *SMC1A*-variant heeft? Tevens leidt de studie tot hypothesen over de genetische invloeden bij ZVG in CdLS.

CRI DU COEUR (HOOFDSTUK 7 EN 8)

Zelfverwondend gedrag verdient meer aandacht bij dokters. Daarom hebben we artikelen over dit onderwerp geschreven voor een breed dokterspubliek. Hoewel ZVG een veel voorkomend gedragsprobleem is, kan het heel ingewikkeld zijn voor dokters die weinig ervaring hebben met gedragsproblematiek bij mensen met een verstandelijke beperking. Onder gedragsproblematiek kan een medisch probleem schuilgaan. Het belangrijkste is daarom dat dokters vooral doen, wat ze bij andere hulpvragen ook doen en waar ze goed in zijn: diagnostiek en behandeling van medische problemen. Als dat onvoldoende effectief is, is verwijzing naar teams in gespecialiseerde centra geïndiceerd, waar gedragsdeskundigen en artsen nauw samenwerken met ouders en begeleiders.

BESPREKING

ZVG is geen diagnose, maar een verschijnsel van een onderliggend probleem dat zich uit via gedrag. Genetische, lichamelijke en gedragsmatige factoren spelen een rol. Pijn, veroorzaakt door veel voorkomende gezondheidsproblemen (gastro-oesofageale refluxziekte, obstipatie, otitiden, gebitsproblemen), kan een uitlokkende of onderhoudende rol spelen bij ZVG. Deze gezondheidsproblemen kunnen in het algemeen goed met medicatie, dieet en soms andere ingrepen behandeld worden. Daarnaast is een gedragsmatige aanpak onontbeerlijk, want interacties met de omgeving spelen via operante conditionering (geleerd gedrag) ook vaak een uitlokkende en onderhoudende rol. Echter, gedragsmatige interventies kunnen veel aan effectiviteit inboeten als pijn door

een medische oorzaak blijft bestaan. Andersom kan ZVG persisteren als de medische oorzaak van de pijn adequaat is behandeld, maar het gedrag is geconditioneerd. Het is niet verwonderlijk dat een gecombineerde aanpak daarom het beste werkt. In het stroomschema hebben we de bevindingen uit het promotieonderzoek verwerkt in een interdisciplinair stappenplan.

Pijn, prikkelverwerking, stereotiepe bewegingen, ontstemming en angst hangen samen met ZVG, maar onduidelijk is precies hoe. Helaas is het niet gelukt ook het zenuwstelsel mee te nemen in het patiëntgebonden deel van het promotieonderzoek: het meten van zenuwgeleidingstijden met het oog op een neuropathie, het meten van neurotransmitters (signaalstoffen van het zenuwstelsel) via een lumbaalpunctie in verband met mentale klachten en een MRI van de hersenen voor een beeld van de ligging, grootte en structuur van de hersendelen. Dat vraagt om een vervolgonderzoek.

Oorzaak en ontstaanswijze van ZVG zijn nog niet uitgekristalliseerd. Dit proefschrift biedt op basis van beschrijving en vergelijking van verschijningsvormen van ZVG, lichamelijke kenmerken en gedragskenmerken, aanknopingspunten voor en hypothesen over genetische invloeden en daarmee moleculaire mechanismen bij ZVG in CdLS. Voor verder onderzoek naar genetische en somatische (lichamelijke) oorzaken en ontstaansmechanismen is interdisciplinaire samenwerking tussen dokters en gedragsdeskundigen (gedragswetenschappers, psychologen, orthopedagogen) onontbeerlijk. De eerste stap is samen terug naar de basis waar we goed in zijn: dokters beschrijven lichamelijke kenmerken, gedragsdeskundigen beschrijven gedragskenmerken bij mensen met ZVG, een verstandelijke beperking en een aangetoonde genverandering. Vervolgens kunnen de hypothesen over genetische invloeden nader getoetst worden. Daarvoor zijn zo groot mogelijke groepen mensen met CdLS met en zonder ZVG nodig en dat vereist nauwe samenwerking met internationale collega's en ouders. Bij aannahme van de hypothesen, is er een sterkere onderbouwing voor aanvullend fundamenteel onderzoek, zoals functieonderzoek van genen en dieronderzoek. Via deze weg kunnen mechanismes worden ontrafeld ten behoeve van doelgerichte behandeling en preventie van ZVG bij mensen met CdLS.

De onderzoeksresultaten in dit proefschrift worden ook gebruikt voor de internationale richtlijnen voor diagnostiek en behandeling bij mensen met CdLS, die volgend jaar gepubliceerd worden. We hopen dat de ontwikkelingen ten goede komen aan de mensen met ZVG, hun ouders, begeleiders, dokters, gedragsdeskundigen en onderzoekers.