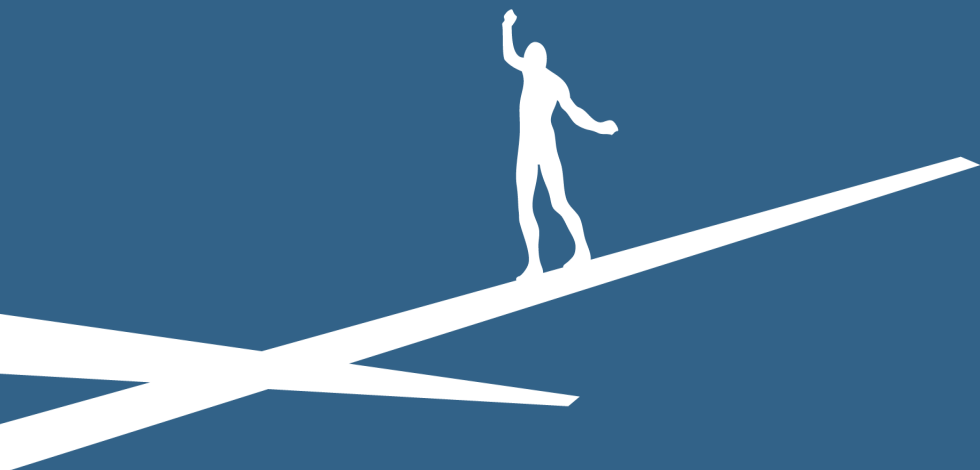


Resultaten PWS studie

Adrenarche, functie van de geslachtsorganen, cognitie, psychosociale aspecten en de effecten van groeihormoon bij kinderen met het Prader-willi syndroom



Kind en Groei

Kenniscentrum voor groei en ontwikkeling van het kind

**PWS team**

Prof. A.C.S. Hokken-Koelega,
kinderarts-endocrinoloog, projectleider

Dr. E.P.C. Siemensma, arts-onderzoeker

Drs. N.E. Bakker, arts-onderzoeker

Drs. R.J. Kuppens, arts-onderzoeker

Drs. S.T. Lo, arts-onderzoeker

A. Lukoshe, onderzoeker MSc

P.M.C.C. van Eekelen, onderzoeksverpleegkundige

Stichting Kind en Groei

Westzeedijk 106, 3016 AH Rotterdam

Postbus 23068, 3001 KB Rotterdam

info@kindengroei.nl

T: 010-22 515 33

F: 010-22 501 33

Inhoud

Voorwoord	4
1. Inleiding	6
2. Studieopzet van de Landelijke Groeihormoonstudies	9
3. Resultaten van de Landelijke Groeihormoonstudies	12
4. Adrenarche	16
5. Functie van de geslachtsorganen en ontwikkeling van de puberteit bij jongens	19
6. Functie van de geslachtsorganen en ontwikkeling van de puberteit bij meisjes	22
7. Cognitieve ontwikkeling (intelligentie) en de invloed van groeihormoonbehandeling	25
8. Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven bij kinderen met PWS	29
9. Gedrag en het effect van groeihormoonbehandeling	32
10. De conclusies samengevat	35
Betrokkenen bij het onderzoek	37
Dankwoord	40

Voorwoord

Sinds 2002 wordt in Nederland de Landelijke Groeihormoonstudie verricht voor kinderen met Prader-Willi syndroom (PWS). Jarenlang hebben kinderen met PWS en hun ouders zich ingespannen om mee te werken aan deze studie, waardoor belangrijke vraagstukken beantwoord konden worden. Dit boekje is geschreven om alle kinderen met PWS en hun ouders te informeren over de meest recente resultaten van de Landelijke Groeihormoonstudie. Inmiddels wordt in deze studie niet meer alleen het effect van groeihormoonbehandeling bij kinderen met PWS bekeken, maar zijn er ook vele andere aspecten van het syndroom onderzocht en beschreven. Zo wordt onze kennis van het syndroom steeds groter en kunnen we de kinderen steeds beter helpen.

In dit boekje wordt ten eerste beschreven hoe de fase voorafgaand aan de puberteit, de adrenarche, bij kinderen met PWS verloopt. Tijdens de adrenarche worden bepaalde bijnierhormonen, androgenen genaamd, aangemaakt waardoor de volgende lichamelijke kenmerken ontstaan: een volwassen lichaamsgeur, acne, puistjes of een vette huid, okselhaar en schaamhaar. Ten tweede wordt het onderzoek naar de functie van de geslachtsorganen en de puberteit beschreven bij zowel jongens als meisjes met PWS. Ten derde wordt beschreven wat het effect van groeihormoonbehandeling op de verstandelijke vermogens is bij kinderen met PWS. Ten vierde wordt de kwaliteit van leven van kinderen met PWS beschreven en de invloed van groeihormoonbehandeling hierop. Als laatste wordt de invloed van groeihormoonbehandeling op het gedrag van kinderen met PWS beschreven.

Het boekje eindigt met een kort overzicht van de conclusies uit de hierboven beschreven studies.

Mede namens het PWS team,

Elbrich Siemensma

1

Inleiding

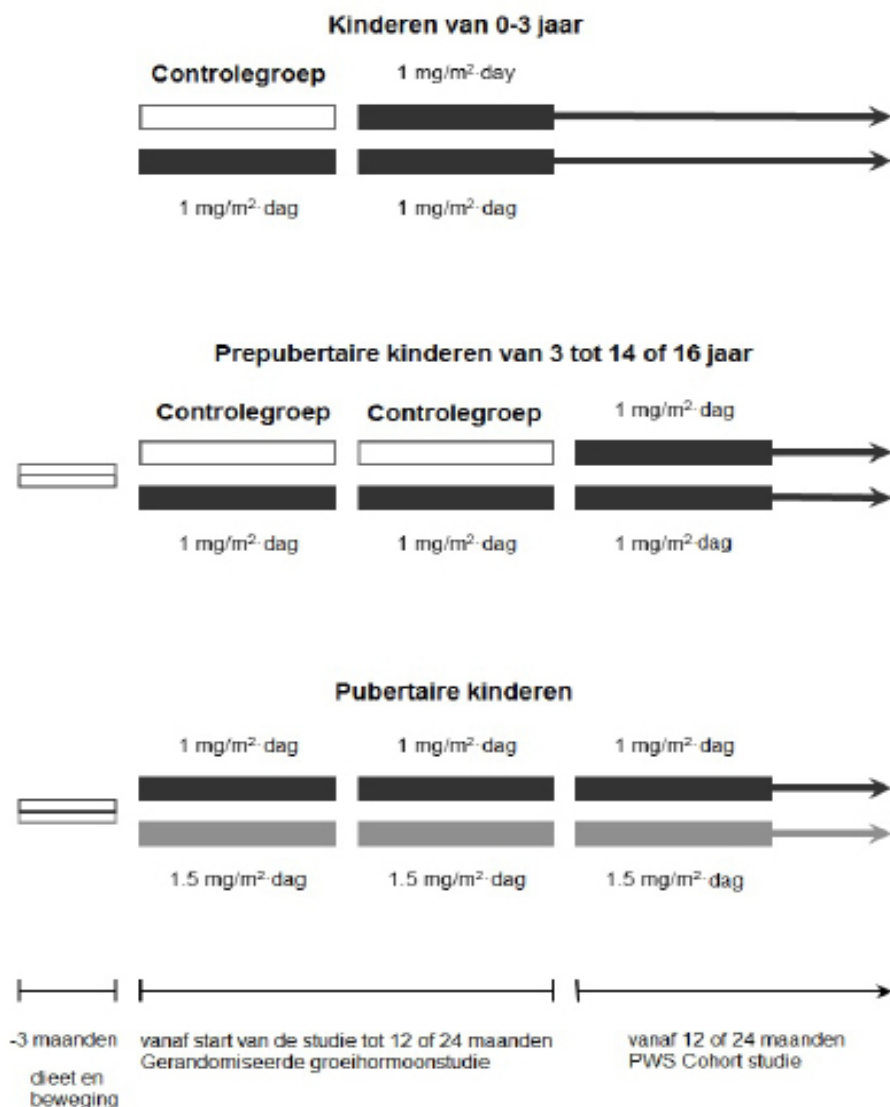
1.1 Groeihormoon behandeling bij kinderen met PWS

In 2002 startte de Landelijke Groeihormoonstudie voor kinderen met PWS om het effect van groeihormoonbehandeling op de groei, lichaams-samenstelling, mate van activiteit en psychologische ontwikkeling te onderzoeken. In het begin van de studie werden de kinderen behandeld in een gecontroleerde studie waarbij de helft van de kinderen behandeld werd met groeihormoon (behandelgroep) en de andere helft gevolgd werd zonder groeihormoonbehandeling (controlegroep). Deze studie duurde 1 jaar voor kinderen van 0 tot 3 jaar en 2 jaar voor prepubertaire kinderen van 3 tot 14 (meisjes) of 16 (jongens) jaar. Na deelname aan de gecontroleerde studie werden alle kinderen behandeld met groeihormoon en werden ze tijdens deze behandeling gevolgd in de Landelijke PWS Cohort studie. De studie opzet van beide studies ziet u weergegeven in Figuur 1 (blz 8). Tot op heden worden kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 3 jaar nog steeds geïnccludeerd in de Landelijke PWS Cohort studie en vervolgd tijdens groeihormoonbehandeling totdat ze een volwassen lengte bereiken.

Verschillende studies, waaronder de Landelijke Groeihormoonstudie voor kinderen met PWS, tonen aan dat groeihormoonbehandeling een effectieve en veilige behandeling is voor kinderen met PWS, zowel op de korte, als op de lange termijn. Groeihormoonbehandeling verbetert de lengtegroei, waardoor een normale volwassen lengte bereikt kan worden. Groeihormoonbehandeling heeft daarnaast een positief effect op de schedelomtrek, de body mass index (BMI, maat voor de verhouding tussen lengte en gewicht), het energiemetabolisme, de sterkte van de botten en de lichaamsamenstelling door het verminderen van het percentage lichaamsvet en het verhogen van de vetvrije massa. Bovendien verbetert groeihormoonbehandeling de psychomotorische ontwikkeling in zeer jonge kinderen en heeft het een positief effect op psychische problemen en gedragsproblemen. Er zijn geen negatieve effecten van groeihormoonbehandeling gevonden op de suikerstofwisseling, de bloeddruk en de vetten in het bloed. Aan het eind van 2002 werd groeihormoonbehandeling geregistreerd en vergoed voor kinderen met PWS. Tegenwoordig worden bijna alle kinderen met PWS in Nederland behandeld met groeihormoon.

Figuur 1

Opzet van de Landelijke gerandomiseerde en gecontroleerde groeihormoonstudie en de PWS Cohort studie



2

Studieopzet van de Landelijke Groeihormoonstudies

2.1 Coördinatie van de studies

Zowel de Landelijke Groeihormoonstudie als de PWS Cohort studie wordt gecoördineerd door Stichting Kind en Groei te Rotterdam. Het PWS onderzoeksteam bestaat uit meerdere artsen/onderzoekers, een verpleegkundige en een psychologe. Driemaandelijks of halfjaarlijks bezoeken de onderzoeker en de verpleegkundige de lokale polikliniek, waar zij in samenwerking met de kinderarts de kinderen zien en metingen uitvoeren. Achttien ziekenhuizen zijn bij het onderzoek aangesloten (Figuur 2). Gestandaardiseerde metingen vinden plaats in het ErasmusMC-Sophia te Rotterdam: bij start, 6 maanden, 12 maanden en vervolgens jaarlijks.



Figuur 2
Alle deelnemende ziekenhuizen zoals ook achterin het boekje vermeld

2.2 Deelname aan de Landelijke Groeihormoonstudies

In de periode van de start van de studie tot 1-1-2012 werden er 143 patiënten geïncludeerd in de Landelijke Groeihormoonstudies. Voor deelname aan beide studies gelden de volgende criteria:

Inclusiecriteria:

- Het kind heeft genetisch bewezen Prader-Willi syndroom;
- De leeftijd is tussen 6 maanden en 16 jaar;
- De botleeftijd van meisjes is niet ouder dan 14 jaar en van jongens niet ouder dan 16 jaar.

Exclusiecriteria:

- Geen medewerking van het kind en/of ouders;
- Er is sprake van ondervoeding;
- Behandeling met medicijnen om het gewicht en/of de hoeveelheid vet te verminderen;

- Voor kinderen ouder dan 3 jaar: een lengte boven 0 SDS, tenzij hun gewicht boven de 2 SDS is (dit exclusie criterium geldt niet voor de PWS Cohort studie);
- Eerdere behandeling met groeihormoon (dit exclusie criterium geldt niet voor de PWS Cohort studie).

2.3 Studieopzet

2.3.1 Zeer jonge kinderen (beneden de drie jaar)

De groep zeer jonge kinderen bestaat momenteel uit 61 kinderen met een leeftijd tussen de 6 maanden en 3 jaar. De helft van deze groep kinderen werd behandeld met groeihormoon, terwijl de andere helft werd gevolgd zonder behandeld te worden met groeihormoon (controlegroep). Na 1 jaar werden alle kinderen behandeld met groeihormoon en gevolgd in de PWS Cohort studie.

2.3.2 Prepubertaire groep

De prepubertaire groep bestaat uit 47 kinderen. Meisjes hebben een leeftijd tussen de 3 en 12 jaar en jongens tussen de 3 en 14 jaar. Alle kinderen zijn bij de start van de studie nog niet in de puberteit. Deze kinderen werden ook verdeeld in een controlegroep en een behandelgroep, maar werden voor een periode van 2 jaar gevolgd. Na deze 2 jaar werden alle kinderen behandeld met groeihormoon en gevolgd in de PWS Cohort studie.

2.3.3 Pubertaire groep

De pubertaire groep bestaat uit 7 kinderen. De meisjes zijn ouder dan 12 en de jongens ouder dan 14. Alle kinderen in de pubertaire groep zijn in de puberteit. Deze kinderen werden verdeeld over twee groepen. De ene groep werd behandeld met groeihormoon met een dosis van 1 mg/m² per dag en de andere groep kreeg een dosis van 1,5 mg/m² per dag.

2.3.4 Inclusie direct in de PWS Cohort studie.

Vanaf 2009 werden 28 kinderen tussen 6 maanden en 3 jaar direct geïncludeerd in de PWS Cohort studie. Deze kinderen werden prospectief vervolgd gedurende groeihormoonbehandeling op de lange termijn, in principe tot kinderen de volwassen lengte zullen bereiken. Alle kinderen werden meteen na start van de studie behandeld met groeihormoon met een dosis van 1 mg/m² per dag.

3

Resultaten van de Landelijke Groeihormoonstudies bij kinderen met het Prader-Willi syndroom: 2002-2010

De Landelijke Groeihormoonstudies hebben in de afgelopen jaren veel informatie opgeleverd over (kinderen met) PWS. Niet alleen over de effecten van groeihormoonbehandeling, maar ook over andere aspecten die van belang zijn bij de zorg en behandeling van kinderen met PWS. Er werd onder andere onderzoek gedaan naar de lichamelijke aspecten: namelijk lichaamssamenstelling, antropometrie, botdichtheid, botleeftijd en scoliose; naar hormoonspiegels: namelijk groeifactoren, schildklierhormoon en cortisol; naar bepaalde eiwitten, naar de suikerstofwisseling, naar cardiovasculaire risicofactoren en naar verschillende psychologische aspecten. Hieronder volgt een samenvatting van de resultaten van de Landelijke Groeihormoonstudies bij kinderen met het Prader-Willi syndroom van 2002-2010.

3.1 Groeihormoon

De Landelijke Groeihormoonstudies hebben duidelijk aangetoond dat groeihormoon een positieve rol speelt in de behandeling van kinderen met PWS, in aanvulling op dieet en beweging. Kinderen met PWS hebben een kleine lengte en een afwijkende lichaamssamenstelling, zij hebben een relatief lage spiermassa en een relatief hoog percentage lichaamsvet. Daarnaast hebben zij een vertraagde psychische en motorische ontwikkeling. Groeihormoonbehandeling leidt tot een normale lengte voor de leeftijd, wanneer de behandeling vóór de puberteit wordt gestart. Daarnaast wordt de lichaamssamenstelling gunstig beïnvloed. Groeihormoonbehandeling heeft een gunstig effect op de psychische en de motorische ontwikkeling van het kind, zeker wanneer op zeer jonge leeftijd al gestart wordt.

3.2 Slaap en ademhalingsproblemen

Kinderen met PWS hebben slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen, met name centrale apneus (stoppen van de ademhaling) komen vrij veel voor. Deze apneus zijn relatief kort van duur en gaan meestal niet gepaard met een daling van het zuurstofgehalte in het bloed. Obstructieve apneus komen minder vaak voor, en worden vooral gezien bij kinderen die te zwaar zijn voor hun lengte. Groeihormoonbehandeling veroorzaakt zeker geen verergering van de slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen. Echter, onafhankelijk van groeihormoonbehandeling, blijkt dat als kinderen ziek worden, er sprake is van een sterke toename van het aantal apneus en dat ook obstructieve apneus vaker voorkomen. Mogelijk wordt dit veroorzaakt doordat kinderen tijdens een luchtweginfectie minder goed slijm kunnen ophoesten.

3.3 Schildklierfunctie en koolhydraatstofwisseling

Groeihormoon heeft geen ongunstig effect voor wat betreft de schildklierfunctie en de koolhydraatstofwisseling.

3.4 Bijnierinsufficiëntie

Tijdens stress heeft 60% van de patiënten met PWS een centrale bijnierinsufficiëntie. De bijnierinsufficiëntie kan alleen gediagnosticeerd worden met een metyrapontest. Wij raden aan om uit voorzorg alle patiënten met PWS tijdens stress te behandelen met hydrocortison (tablet of capsule), tenzij een recente metyrapontest heeft aangetoond dat er geen sprake is van centrale bijnierinsufficiëntie. De hydrocortison hoeft alleen tijdens stress gegeven te worden. De behandelend kinderarts moet elke patiënt met PWS een hydrocortison stressschema voorschrijven.

3.5 Scoliose (vergroeiing van de wervelkolom)

Scoliose komt voor bij 30% van de kinderen met PWS beneden de 10 jaar en bij 80% boven de 10 jaar. Het merendeel van de scolioses wordt in de loop van de tijd ernstiger. De kans op scoliose neemt toe met de leeftijd. Groeihormoon veroorzaakt geen scoliose en heeft geen invloed op de progressie. Kinderen met PWS moeten regelmatig gecontroleerd worden om te kijken of er tekenen van scoliose zijn, middels lichamelijk onderzoek en een jaarlijkse röntgenfoto van de wervelkolom. Scoliose moet niet beschouwd worden als contra-indicatie voor groeihormoonbehandeling.

3.6 Botdichtheid (maat voor de sterkte van de botten)

Prepubertaire kinderen met PWS hebben een normale botdichtheid. Groeihormoonbehandeling heeft geen effect op de botdichtheid.

3.7 Risicofactoren hart- en vaatziekten en suikerziekte

Het merendeel van de kinderen met PWS heeft een verhoogd percentage lichaamsvet en ongunstigere vetspiegels. Bijna alle kinderen met PWS hebben een normale bloeddruk en normale suiker- en insulinespiegels. Groeihormoon heeft een gunstig effect op het percentage lichaamsvet, de verhouding van HDL-cholesterol en LDL-cholesterol. Groeihormoon heeft geen effect op de bloeddruk en de suiker- en insulinespiegels.

3.8 Effecten en veiligheid van 4 jaar groeihormoonbehandeling

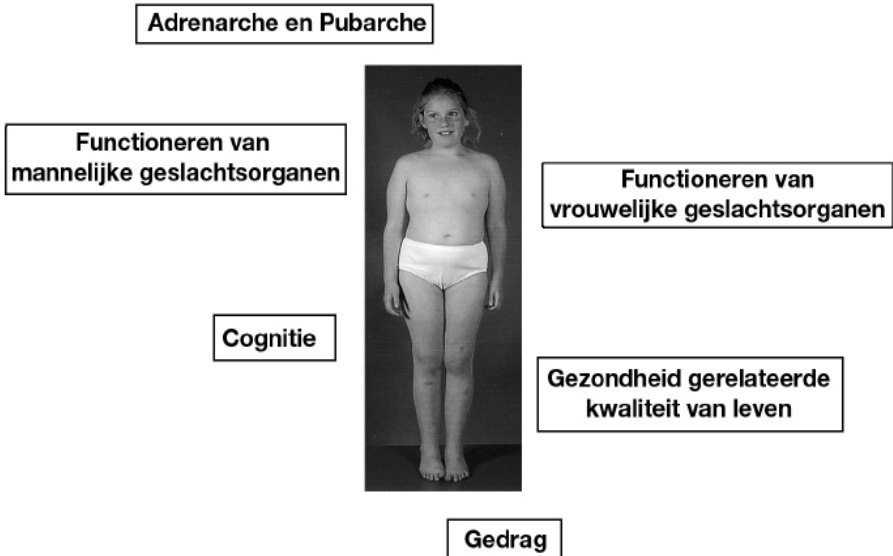
Groeihormoonbehandeling normaliseert de lengte, verbetert de lichaams-samenstelling verbetert de hoofdomtrek, de lengte van de handen en voeten en de spanwijdte, heeft geen nadelige effecten op de bloeddruk, de suiker- en insulinespiegels en op het gehalte van totaal cholesterol en HDL-cholesterol in het bloed, heeft een gunstig effect op de spiegels van LDL-cholesterol in het bloed.

3.9 Overgebleven vragen

Klinische aspecten die nog onderzocht moesten worden bij kinderen met PWS waren onder andere de adrenarche en de functie van de geslachtsorganen bij jongens en meisjes en de effecten van groeihormoonbehandeling hierop. Omdat er daarnaast bijna geen gegevens beschikbaar waren over de intelligentie, de kwaliteit van leven en het gedrag bij kinderen met PWS en de effecten van groeihormoonbehandeling op deze psychologische aspecten wilden we ook dit verder onderzoeken. In de volgende hoofdstukken zullen deze onderwerpen, het onderzoek naar deze onderwerpen en de resultaten en conclusies worden besproken.

Figuur 3

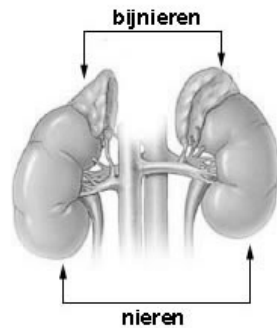
Overzicht van de onderwerpen die besproken zullen worden in dit boekje



4

Adrenarche

Adrenarche is een fase die vooraf gaat aan de puberteit waarin bepaalde bijnierhormonen, androgenen genaamd, worden aangemaakt en de volgende lichamelijke kenmerken ontstaan: een volwassen lichaamsgeur, acne, puistjes of een vette huid, okselhaar en schaamhaar. De adrenarche vindt normaal gesproken plaats vlak voordat kinderen in de puberteit komen. Meestal kun je de stijging van de androgenen vanaf 6 tot 8 jaar in het bloed van jongens en meisjes zien. Androgenen die een belangrijke rol spelen bij de adrenarche zijn DHEA en DHEAS (dehydroepiandrosteon en dehydroepiandrosteondionsulfaat). Deze hormonen worden gemaakt door de bijnieren (Figuur 4) uit cholesterol, evenals de hormonen testosteron (het mannelijke hormoon) en oestradiol (het vrouwelijke hormoon). Soms gebeurt het dat de adrenarche te vroeg komt, dat noemen we premature (te vroege) adrenarche. We noemen een adrenarche te vroeg als er klinische verschijnselen zijn (dus een volwassen lichaamsgeur, acne, puistjes of een vette huid, okselhaar en schaamhaar) voor de leeftijd van 8 jaar bij meisjes en 9 jaar bij jongens. De ontwikkeling van schaamhaar heet ook wel pubarche en is vaak het meest duidelijke verschijnsel van de adrenarche. Daarom wordt er vaak ook wel van alleen pubarche gesproken, en als deze te vroeg komt van premature pubarche.



Figuur 4

De bijnieren bevinden zich in het menselijk lichaam bovenop de nieren

4.1 Onderzoek naar adrenarche en pubarche

We hebben de adrenarche bij kinderen met PWS onderzocht omdat we in de kliniek regelmatig zagen dat kinderen een te vroege adrenarche hadden, wat met name opviel was de te vroege pubarche. We hebben gekeken naar de waarden van DHEAS in het bloed bij 45 meisjes en 52 jongens met PWS en hebben deze waarden vergeleken met leeftijdsgenootjes. Bij een deel van deze kinderen (23 meisjes en 45 jongens) hebben we zowel voor als tijdens groeihormoongebruik DHEAS waarden bepaald om te kijken of er een effect van groeihormoon was. De klinische verschijnselen van de adrenarche hebben we onderzocht door de ontwikkeling van de pubarche (het schaamhaar) in kaart te brengen.

4.2 Resultaten

De waarden van DHEAS bleken bij zowel jongens als meisjes met PWS op een jongere leeftijd hoger te zijn dan bij leeftijdsgenoten. Omdat we wilden weten vanaf welke leeftijd DHEAS waarden hoger waren bij kinderen met PWS hebben we per leeftijdsgroep gekeken of de DHEAS waarden tussen kinderen met PWS en gezonde kinderen van elkaar verschilden.

Bij meisjes en jongens zien we hogere waarden van DHEAS in de leeftijdsgroep van 3 tot 6 jaar en van 6 tot 10 jaar. In de groep van 0.5 tot 3 jaar zijn de waarden vergelijkbaar met die van leeftijdsgenoten. Alleen bij jongens zien we dat de DHEAS waarden boven de 10 jaar hoger zijn dan bij leeftijdsgenoten zonder PWS, bij meisjes is hier geen verschil. Wat we verder vonden was dat DHEAS waarden zowel bij kinderen met PWS als bij leeftijdgenoten toenamen met de leeftijd, dus hoe ouder de kinderen, hoe hoger de waarden. Bij jongens zijn de DHEAS waarden hoger dan bij meisjes, ook dit zie je bij leeftijdsgenoten zonder PWS terug (Figuur 5 a en b). Als laatste zagen we dat de waarden van DHEAS voor en tijdens groeihormoonbehandeling hetzelfde waren.

De resultaten met betrekking tot de pubarchie waren als volgt: zowel meisjes als jongens met PWS hadden eerder, dus op een jongere leeftijd pubarchie dan andere Nederlandse kinderen. Daarnaast lijken meisjes en jongens het volwassen stadium van pubarchie juist op een veel latere leeftijd te behalen. Sommige kinderen halen stadium 5 zelfs helemaal niet.

16

We hebben ook onderzocht hoe vaak het voorkwam dat kinderen te vroeg pubarchie hadden (premature pubarchie). Dus schaamhaarontwikkeling voor de leeftijd van 8 jaar bij meisjes en 9 jaar bij jongens. Dit bleek bij 30% van de meisjes en 16.1% van de jongens voor te komen. Over het algemeen wordt bij leeftijdgenoten zonder PWS gevonden dat premature pubarchie bij 2.8% van de meisjes en bij 0.28% van de jongens voorkomt.

4.3 Samenvatting van de resultaten

De resultaten van het onderzoek naar adrenarchie bij kinderen met PWS kunnen we als volgt samenvatten:

Vergeleken met andere Nederlandse kinderen hebben kinderen met PWS:

- hogere DHEAS spiegels in het bloed
- op jongere leeftijd hoge spiegels
- op jongere leeftijd pubarchie (ontwikkeling van schaamhaar)
- vaker premature pubarchie

Groeihormoonbehandeling lijkt hierop geen invloed op te hebben.

4.4 Conclusies

De conclusies die we op basis van de resultaten kunnen trekken zijn:

- de bijnierschors bij kinderen met PWS start op jongere leeftijd met het maken van androgenen
- premature pubarchie komt vaker voor bij kinderen met PWS
- geen invloed van groeihormoonbehandeling

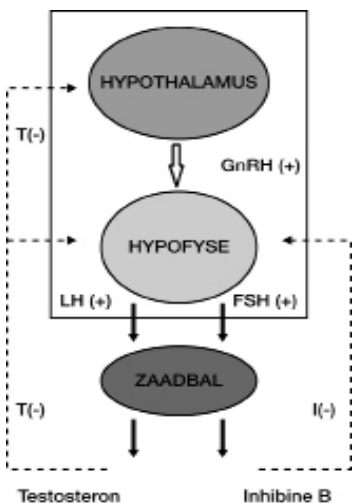
5

Functie van de geslachtsorganen en ontwikkeling van de puberteit bij jongens

Uit eerder onderzoek bij jongens en mannen met PWS bleek dat de puberteit vaak verlaat, niet helemaal compleet of zelfs afwezig was, en dat er bij veel jongens sprake was van niet ingedaalde zaadballen bij de geboorte (cryptorchisme), het zich niet goed ontwikkelen van de balzak, kleine zaadballen en onvruchtbaarheid. De oorzaak hiervan was echter niet precies bekend. We vonden het belangrijk om de oorzaak hiervan te achterhalen en om over een langere periode de functie van de geslachtsorganen en ontwikkeling van de puberteit te vervolgen. Zo kunnen we beter zeggen of jongens met PWS vruchtbaar zouden kunnen zijn.

Bij gezonde jongens gaat de puberteit gepaard met veranderingen in de circulerende concentraties van geslachtshormonen, namelijk inhibine B, follikelstimulerend hormoon (FSH), testosteron en luteïniserend hormoon (LH). FSH en LH, worden geproduceerd door de hypofyse (een erwtvormig aanhangsel van de hersenen dat hormonen produceert) na stimulatie door de hypothalamus (een belangrijk regelcentrum in de hersenen). De mannelijke geslachtshormonen inhibine B en testosteron worden door de zaadballen geproduceerd na stimulatie door FSH en LH. Productie van inhibine B en testosteron resulteert in een negatieve feedback naar de hypofyse en hypothalamus. Inhibine B wordt geproduceerd door cellen in de zaadballen die een rol spelen bij het aanmaken van zaadcellen, Sertoli cellen genoemd. Testosteron wordt geproduceerd door de andere cellen in de zaadballen, namelijk Leydig cellen. Testosteron speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van mannelijke lichaamskenmerken, spiermassa en kracht, vetverdeling, de sterkte van de botten en het libido.

18



Figuur 5

De hypothalamus stimuleert de hypofyse om de geslachtshormonen FSH en LH te maken. FSH en LH stimuleren op hun beurt de zaadbal om inhibine B en testosteron te maken. Testosteron en inhibine B hebben een negatieve terugkoppeling naar de hypofyse en de hypothalamus.

5.1 Onderzoek naar de ontwikkeling van de geslachtsorganen en de puberteit bij jongens

In onze studie hebben we bij 66 jongens met PWS die deelnamen aan de PWS Cohort studie bloedspiegels van inhibine B, FSH, testosteron en LH gedurende een langere periode vervolgd en vergeleken met de bloedspiegels van leeftijdsgenoten zonder PWS. Daarnaast hebben we bij 40 jongens met PWS inhibine B in het bloed gemeten voor en tijdens groeihormoonbehandeling, zodat we het effect van groeihormoonbehandeling op de functie van de geslachtsorganen konden onderzoeken.

5.2 Resultaten

Onze resultaten lieten zien dat jongens met PWS in de leeftijd van 6 maanden tot 10 jaar normale inhibine B spiegels in hun bloed hadden, maar dat de spiegels tijdens de puberteit daalden tot onder het 5de percentiel vergeleken met leeftijdsgenoten. Tegelijkertijd stegen FSH spiegels tot boven het 95ste percentiel. Twee jaar na de start van de puberteit en in jongvolwassen mannen waren de inhibine B spiegels significant lager en de FSH spiegels significant hoger dan bij de start van de puberteit. Testosteron spiegels stegen, maar bleven onder het 5de percentiel en ook de LH spiegels stegen, maar niet boven het 95ste percentiel. Er was een significante correlatie tussen de leeftijd en de inhibine B spiegel na de leeftijd van 9 jaar. Groeihormoonbehandeling had geen effect op de inhibine B spiegels.

5.3 Samenvatting van de resultaten

De resultaten van het onderzoek naar ontwikkeling van de geslachtsorganen en de puberteit bij jongens met PWS kunnen we als volgt samenvatten:

- jongens met PWS in de leeftijd van 6 maanden tot 10 jaar hebben normale inhibine B spiegels in het bloed
- spiegels van inhibine B dalen tijdens de puberteit tot onder de ondergrens van de normaalwaarden ten opzichte van jongens zonder PWS en tegelijkertijd stijgen de FSH waarden tot boven de bovengrens van de normaalwaarden
- testosteron spiegels stijgen, maar blijven onder de ondergrens van de normaalwaarden ten opzichte van jongens zonder PWS en ook de LH spiegels stijgen, maar niet boven de bovengrens van de normaalwaarden
- groeihormoonbehandeling had geen effect op de inhibine B spiegels

5.4 Conclusies

De conclusies die we op basis van de resultaten kunnen trekken zijn:

- de onderliggende oorzaak van hypogonadisme bij de meeste jongens met PWS is het niet goed functioneren van de zaadballen, en dan voornamelijk

- dat deel van de zaadballen dat betrokken is bij de zaadcelproductie
- de zaadballen maken niet bij alle jongens genoeg testosteron aan, waardoor het nodig kan zijn om sommige jongens te behandelen met testosteron
 - de meeste jongens komen spontaan in de puberteit, maar de verdere ontwikkeling ervan stopt of vertraagt na de start van de puberteit omdat de zaadballen niet goed werken
 - er is geen effect van groeihormoonbehandeling op de ontwikkeling van de geslachtsorganen

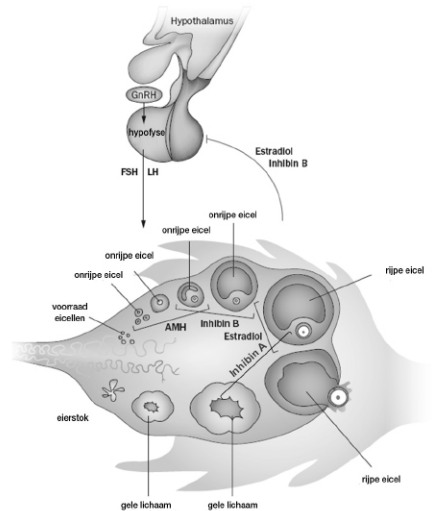
Het lijkt er dus op dat de meeste jongens met PWS vrij goed in de puberteit komen en redelijk testosteron kunnen maken, maar niet of minder vruchtbaar zijn.

6

Ontwikkeling van de geslachtsorganen en de puberteit bij meisjes

Ook bij meisjes en vrouwen met PWS bleek uit voorgaand onderzoek dat de puberteit vaak verlaat, niet helemaal compleet of zelfs afwezig was. Daarnaast werd er bij pasgeboren meisjes gevonden dat de binnenste schaamlippen en/of de clitoris zich minder goed ontwikkeld had(den). Ook de oorzaak hiervan bij meisjes en vrouwen was niet precies bekend. Daarom wilden we de ontwikkeling van de puberteit en de vruchtbaarheid bij meisjes en vrouwen met PWS onderzoeken.

De functie van de geslachtsorganen bij meisjes, de eierstokken, is lastig in kaart te brengen door de schommelingen in hormoonwaarden die ontstaan door de menstruele cyclus. Het Anti-Mülleriaans hormoon (AMH) is een hormoon dat cyclus-onafhankelijk is en een maat is voor de eicelvoorraad in de eierstokken. AMH wordt uitgescheiden door onrijpe eicellen in de eierstokken. Omdat het AMH dat in het bloed circuleert uitsluitend wordt geproduceerd door de eierstokken en onafhankelijk is van de menstruele cyclus, is AMH een uitstekende maat voor de eicelvoorraad bij meisjes en vrouwen. Andere hormonen die de functie van de eierstokken weergeven zijn het follikel stimulerend hormoon (FSH) en inhibine B. Beiden spelen een belangrijke rol bij de rijping van de eicellen, ook wel folliculogenese genoemd. Na de puberteit, wordt er bij elke nieuwe cyclus een beperkt aantal eicellen geselecteerd uit de voorraad eicellen die in de eierstokken zitten. Dit gebeurt onder invloed van FSH. Uit deze selectie van eicellen rijpt er uiteindelijk een eicel per menstruele cyclus uit. Deze rijpe eicel produceert inhibine A. Inhibine A zou daarom kunnen worden gebruikt als een marker voor de kwaliteit van de rijpe eicellen.



Figuur 6

De hypothalamus stimuleert de hypofyse om de geslachtshormonen FSH en LH te maken. FSH en LH zorgen ervoor dat de eicellen uit de eicelvoorraad kunnen rijpen. De onrijpe eicellen produceren onder andere AMH, de rijpe eicellen produceren inhibine A.

6.1 Onderzoek naar de ontwikkeling van de geslachtsorganen en de puberteit bij meisjes

Wij hebben de gonadale functie onderzocht bij 61 meisjes en adolescenten met PWS die deelnamen aan de Nederlandse PWS Cohort studie. Bij deze meisjes en

adolescenten hebben we gedurende een langere periode spiegels in het bloed gemeten van AMH, FSH, LH, oestradiol (vrouwelijk geslachtshormoon), inhibine B en A. De AMH, FSH, LH, oestradiol en inhibine B en A spiegels werden vergeleken met die van leeftijdsgenoten zonder PWS. Daarnaast hebben we de ontwikkeling van de puberteit bij deze meisjes en adolescenten onderzocht. Dit hebben we gemeten met behulp van de puberteitsstadia van Tanner. Er zijn 5 Tanner stadia die de borstontwikkeling bij meisjes aangeven, deze worden M₁, M₂, M₃, M₄ en M₅ genoemd. Als meisjes M₁ hebben zijn ze nog niet in de puberteit en is er dus ook geen sprake van borstontwikkeling, en als meisjes M₅ hebben, dan hebben ze een volwassen stadium van borstontwikkeling bereikt.

6.2 Resultaten

Onze resultaten lieten zien dat AMH spiegels van meisjes met PWS in de leeftijd van 6 maanden tot 22 jaar vergelijkbaar waren met die van leeftijdsgenoten zonder PWS. Vanaf de leeftijd van 10 jaar namen de waarden van FSH en LH in het bloed toe tot boven het 5de percentiel in vergelijking met leeftijdsgenoten. Zowel de oestradiol als inhibine B spiegels waren laag normaal vergeleken met leeftijdsgenoten. Inhibine A spiegels waren laag, maar niet onmeetbaar laag, in bijna de helft van de vrouwelijke adolescenten met PWS. De mediane leeftijd bij de start van de puberteit was vergelijkbaar met die van leeftijdsgenoten zonder PWS, maar de mediane leeftijd bij het bereiken van de M₃ en M₄ stadia volgens Tanner, was significant hoger dan bij leeftijdsgenoten.

6.3 Samenvatting van de resultaten

De resultaten van het onderzoek naar ontwikkeling van de geslachtsorganen en de puberteit bij meisjes met PWS kunnen we als volgt samenvatten:

- AMH spiegels van meisjes met PWS in de leeftijd van 6 maanden tot 22 jaar zijn vergelijkbaar met die van leeftijdsgenoten zonder PWS
- vanaf de leeftijd van 10 jaar nemen de waarden van FSH en LH in het bloed toe tot boven de ondergrens van normaal in vergelijking met leeftijdsgenoten zonder PWS
- oestradiol en inhibine B spiegels zijn laag normaal vergeleken met leeftijdsgenoten zonder PWS
- Inhibine A spiegels zijn, maar niet onmeetbaar in bijna de helft van de vrouwelijke adolescenten met
- de leeftijd bij de start van de puberteit is vergelijkbaar met die van leeftijdsgenoten zonder PWS, maar leeftijd bij het bereiken van de M₃ en M₄ stadia volgens Tanner, was significant hoger dan bij leeftijdsgenoten

6.4 Conclusies

De conclusies die we op basis van de resultaten kunnen trekken zijn:

- de eicelvoorraad is vergelijkbaar met die van leeftijdsgenoten zonder PWS
- de rijping van de eicellen is gestoord maar niet helemaal afwezig
- de ontwikkeling van de puberteit is vertraagd of niet volledig
- een eisprong en dus de mogelijkheid om zwanger te worden is niet uitgesloten bij een individuele patiënte met PWS, daarom zou in sommige gevallen anticonceptie overwogen moeten worden

7

Cognitieve ontwikkeling (intelligentie) en de invloed van groeihormoonbehandeling

De intelligentie van een persoon kan worden uitgedrukt in een intelligentie quotient (IQ). Het gemiddelde IQ van kinderen met PWS ligt volgens eerder onderzoek rond de 60, dat is 40 punten onder het gemiddelde van Nederlandse kinderen in het algemeen. De meeste mensen met PWS vertonen in meer of mindere mate vertragingen in de psychomotorische, cognitieve en emotionele ontwikkeling. Dit kan leiden tot leerproblemen en aanpassingsproblemen. Over het algemeen hebben patiënten met PWS een slecht korte termijn geheugen, moeite met sequentiële verwerking van informatie, presteren ze relatief goed op visueel-ruimtelijke taken en kunnen ze bijzonder goed puzzelen, met name in het maken van legpuzzels zijn ze erg goed.

26

Wat betreft cognitieve vaardigheden worden er systematische verschillen gevonden tussen patiënten met een deletie en een maternale uniparentele disomie (mUPD). Over het algemeen is de totale IQ score vergelijkbaar tussen de genotypen, maar is het verbale IQ significant hoger bij kinderen met een mUPD vergeleken met kinderen met een deletie en is het performale IQ significant hoger bij kinderen met een deletie vergeleken met kinderen met een mUPD. Bij kinderen met een deletie zijn de verbale vaardigheden vergelijkbaar met de performale vaardigheden, maar bij kinderen met een mUPD zijn de verbale vaardigheden veel beter ontwikkeld dan de performale vaardigheden.

Er is bij zeer jonge kinderen met PWS gevonden dat groeihormoonbehandeling gedurende 1 jaar de mentale en motorische ontwikkeling aanzienlijk verbetert ten opzichte van onbehandelde kinderen. Daarnaast is er onderzoek geweest bij kinderen met groeihormoondeficiëntie, kinderen die bij de geboorte te klein waren voor de zwangerschapsduur en kinderen met Down syndroom naar het effect van groeihormoonbehandeling op de cognitieve ontwikkeling, het bleek dat groeihormoonbehandeling bij deze kinderen een positief effect had. Onderzoek naar het effect van groeihormoon op cognitieve functies bij kinderen PWS ouder dan 3 jaar en over een periode langer dan 6 maanden is echter nog nooit gedaan.

8.1 Onderzoek naar cognitieve ontwikkeling en de invloed van groeihormoon

Bij 50 kinderen met PWS in de leeftijd van 3 tot 14 jaar (21 jongens in de leeftijd 3-14 jaar en 29 meisjes in de leeftijd 3-12 jaar) hebben we in de gerandomiseerde en gecontroleerde groeihormoonstudie onderzocht wat het effect van groeihormoon was op de cognitieve ontwikkeling. Bij dezelfde kinderen hebben we in de PWS Cohort studie bekeken wat het effect was van 4 jaar groeihormoonbehandeling op de cognitieve ontwikkeling.

Tijdens het eerste deel van de studie werden de kinderen 2 jaar gevolgd in de gerandomiseerde groeihormoonstudie, waarin de ene groep kinderen werd

behandeld met 1.0 mg/m² groeihormoon (behandelgroep) en de andere groep kinderen wel gevolgd werd maar geen groeihormoonbehandeling kreeg (controlegroep).

Tijdens het tweede deel van de studie werden alle kinderen 4 jaar lang gevolgd tijdens groeihormoonbehandeling in de PWS Cohort studie. De cognitieve ontwikkeling werd elke 2 jaar gemeten met behulp van een verkorte versie van een intelligentie test geschikt voor de leeftijd van de kinderen. Namelijk voor kinderen ouder dan 7 jaar de WISC-R intelligentie schaal, en voor kinderen jonger dan 7 jaar de WPPSI-R intelligentie schaal. Uit beide schalen zijn de volgende subtesten afgenomen: woordenschat en overeenkomsten, dit zijn testen die het verbale IQ en het abstract verbaal redeneren beoordelen, en leggen van blokpatronen, een test die visuospatiële vaardigheden beoordeelt. Met behulp van de verkorte versies van deze intelligentie tests konden we de totale IQ-score van de kinderen berekenen.

7.2 Resultaten

De gemiddelde scores op de subtests en totale IQ-scores van kinderen die in de behandelgroep zaten waren vergelijkbaar bij start en na 2 jaar behandeling. Echter, kinderen die niet behandeld werden met groeihormoon hadden na 2 jaar een lagere score dan bij de start van de studie. Dit was met name het geval bij de verbale cognitieve functies. Deze bevindingen geven aan dat er een verslechtering van de cognitieve functies optreedt als kinderen met PWS niet behandeld worden met groeihormoon.

Na 4 jaar groeihormoonbehandeling waren de scores op de subtesten overeenkomsten en blokpatronen leggen significant verbeterd en was het verschil ten opzichte van leeftijdsgenoten zonder PWS kleiner. Hoe lager de kinderen scoorden op de cognitieve tests bij de start van de studie, hoe meer verbetering van hun cognitieve functies tijdens groeihormoonbehandeling zij lieten zien. Hoe jonger de kinderen waren bij de start van de groeihormoonbehandeling, hoe hoger de scores op de subtest blokpatronen leggen en de verbale subtests.

7.3 Samenvatting van de resultaten

De resultaten van het onderzoek naar de cognitieve ontwikkeling en het effect van groeihormoonbehandeling kunnen we als volgt samenvatten:

- na 2 jaar treedt een verslechtering van het cognitief functioneren op bij kinderen die niet behandeld worden met groeihormoon in vergelijking met kinderen die wel behandeld worden met groeihormoon
- na 4 jaar groeihormoonbehandeling verbeteren cognitieve functies ten opzichte van kinderen zonder PWS.

- hoe lager de kinderen scoren op de cognitieve tests, hoe meer verbetering van hun cognitieve functies tijdens groeihormoonbehandeling zij lieten zien.
- hoe jonger de kinderen waren bij de start van de groeihormoonbehandeling, hoe hoger de scores op de subtest blokpatronen leggen en de verbale subtests.

7.4 Conclusies

De conclusies die we op basis van deze resultaten kunnen stellen zijn:

- groeihormoon behandeling voorkomt verslechtering van bepaalde cognitieve functies op de korte termijn
- gedurende 4 jaar behandeling verbeteren het abstract verbaal redeneren en de visuospatiele vaardigheden wanneer dit wordt vergeleken met leeftijdsgenoten zonder PWS.
- hoe meer de kinderen achter lopen ten opzichte van hun leeftijdsgenoten, hoe meer zij profiteren van het positieve effect van groeihormoonbehandeling

8

Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven bij kinderen met PWS

Er was zeer weinig bekend over de aan ziekte en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven bij kinderen met PWS en over het effect van groeihormoon behandeling op de kwaliteit van leven van deze kinderen.

8.1 Onderzoek naar kwaliteit van leven

We hebben de kwaliteit van leven tijdens groeihormoon behandeling onderzocht in 25 kinderen in de leeftijd van 6 tot 14 jaar met behulp van twee vragenlijsten over verschillende aspecten van kwaliteit van leven. De eerste vragenlijst bevatte meer algemene vragen over de lichamelijke, thuissituatie gerelateerde, sociale en emotionele aspecten van kwaliteit van leven, dit was de DUX 25. De tweede vragenlijst bevatte vragen die specifiek van toepassing waren op kinderen met PWS, bijvoorbeeld over de groeihormoonbehandeling of het (stippen)dieet, dit was de DUX PW. Zowel de kinderen als de ouders van de kinderen werd gevraagd om jaarlijks deze vragenlijsten in te vullen tijdens 'het dagje Rotterdam'. De antwoorden moesten worden gegeven met behulp van 'gezichtjes-schalen'. Achter elke vraag stonden 5 gezichtjes, het eerste gezichtje had een brede lach, het laatste gezichtje keek verdrietig en de gezichtjes hier tussenin keken een beetje blij, neutraal of een beetje verdrietig. Er konden verschillende scores worden uitgerekend, namelijk een totale score per vragenlijst, dus voor de DUX 25 en de DUX PW, en een score per subdomein van de DUX 25. Deze subdomeinen waren de lichamelijke, thuissituatie gerelateerde, sociale en emotionele domeinen. Voordat wij dit onderzoek deden was er nog weinig bekend over de kwaliteit van leven van kinderen met PWS. Daarom hebben we eerst onderzocht wat de kwaliteit van leven van kinderen met PWS is, voor de start van de behandeling met groeihormoon.

Om te onderzoeken wat het effect van groeihormoonbehandeling zou kunnen zijn, werden de kinderen ingedeeld in een groeihormoongroep en een controlegroep, dit werd met behulp van loting bepaald. De kinderen in de groeihormoongroep werden meteen bij de start van de studie behandeld met groeihormoon, bij de kinderen in de controlegroep werd 2 jaar na start van de studie gestart met behandeling van groeihormoon.

We wilden ook bekijken of de effecten van de groeihormoonbehandeling zouden aanhouden tijdens een lange periode van groeihormoonbehandeling, dus naar de effecten van groeihormoon op de langere termijn. Daarom hebben we ook onderzocht wat er met de kwaliteit van leven van diezelfde 25 kinderen gebeurde tijdens 4 jaar groeihormoonbehandeling. Dit gebeurde met dezelfde vragenlijsten en op dezelfde manier als hierboven beschreven.

8.2 Resultaten

Uit ons onderzoek komt naar voren dat kinderen met PWS significant hoger scoren dan hun ouders op het Lichamelijke subdomein en op de DUX PW en dat kinderen met PWS significant hoger scoren dan gezonde, chronisch zieke en obese kinderen en kinderen met groeiproblemen. Dit geldt vooral voor het Lichamelijke subdomein. Tijdens de gerandomiseerde en gecontroleerde groeihormoonstudie blijkt dat kinderen met PWS die behandeld worden met groeihormoon hun kwaliteit van leven een hogere score geven na 2 jaar, voornamelijk op de subdomeinen Lichamelijk en Thuis en op de DUX PW totaal score. Ook de ouders geven de kwaliteit van leven van hun kinderen die groeihormoon krijgen een hogere score na 2 jaar studie, voornamelijk op de DUX 25 totaal score en het Lichamelijke subdomein. Scores van onbehandelde kinderen met PWS nemen af of blijven gelijk aan de score aan het begin van de studie. Volgens kinderen met PWS neemt gedurende 4 jaar groeihormoonbehandeling hun kwaliteit van leven significant toe. Vergeleken met de start van de studie scoren zij na 4 jaar significant hoger op de DUX PW en het Huis subdomein. Ook volgens de ouders van kinderen met PWS neemt de kwaliteit van leven van hun kinderen gedurende 4 jaar groeihormoonbehandeling toe. Vergeleken met de start van de studie scoren zij na 4 jaar significant hoger op de DUX 25 totaal score en het Lichamelijke subdomein.

8.3 Samenvatting van de resultaten

De resultaten van het onderzoek kunnen we als volgt samenvatten:

- volgens kinderen en ouders stijgt de kwaliteit van leven tijdens groeihormoonbehandeling, terwijl bij de kinderen zonder groeihormoonbehandeling de kwaliteit van leven niet steeg en soms zelfs iets achteruit leek te gaan
- volgens zowel kinderen en ouders stijgt de kwaliteit van leven tijdens 4 jaar groeihormoonbehandeling

8.4 Conclusies

De conclusies die we op basis van deze resultaten kunnen stellen zijn:

- kinderen met PWS rapporteren een normale kwaliteit van leven
- zowel kinderen als hun ouders rapporteren een toename in kwaliteit van leven tijdens groeihormoonbehandeling, terwijl dit niet het geval is bij onbehandelde kinderen
- tijdens 4 jaar groeihormoonbehandeling neemt de kwaliteit van leven nog verder toe

9

Gedrag en het effect van groeihormoonbehandeling

Verschillende studies hebben onderzoek gedaan naar gedragsproblemen bij kinderen met PWS. Zij vonden dat er bij kinderen met PWS sprake was van driftbuien, impulsiviteit, stemmingsschommelingen, koppigheid en agressie. Ook werd er gevonden dat er vaak sprake is bij kinderen met PWS van repetitief gedrag zoals skin-picking, repetitieve spraak en obsessieve en ritualistische gedragingen. Het obsessieve gedrag van kinderen met PWS wordt duidelijk wanneer er veranderingen in routines optreden, en als dergelijke gebeurtenissen leiden tot een driftbui. Deze symptomen zijn zeer specifiek voor patiënten met PWS en kunnen niet worden verklaard door hun mentale handicap.

Daarnaast is er onderzocht welke verschillen er in gedrag bestaan tussen kinderen met een deletie en een maternale uniparentale disomie (mUPD). Hieruit komt naar voren dat patiënten met een mUPD minder zelfverwondend gedrag vertonen, zoals skin picking. Daarnaast wordt er gevonden dat er bij patiënten met een mUPD minder vaak sprake is van obsessief-compulsieve symptomen. Patiënten met een mUPD hebben vaker last van andere cognitieve en psychiatrische stoornissen. Patiënten met een mUPD hebben meer kans op een autisme spectrum stoornissen.

Zoals hierboven beschreven spelen gedragsproblemen een belangrijke rol bij kinderen met Prader-Willisyndroom, maar er was nog weinig bekend over het effect van groeihormoonbehandeling op het gedrag van deze kinderen, ondanks dat ouders wel gedragsverbetering rapporteren tijdens groeihormoonbehandeling.

9.1 Onderzoek naar het gedrag en het effect van groeihormoonbehandeling

We hebben het effect van groeihormoonbehandeling op het gedrag onderzocht in de gerandomiseerde en gecontroleerde groeihormoon studie gedurende 2 jaar bij 50 kinderen met PWS in de leeftijd van 3,5 tot 14 jaar. Na afloop van de gerandomiseerde studie werden de kinderen verder vervolgd in de PWS Cohort studie waarin we het effect van 4 jaar groeihormoonbehandeling op het gedrag hebben onderzocht. Het gedrag van de kinderen werd jaarlijks geëvalueerd met behulp van 2 oudervragenlijsten, de gedragsvragenlijst voor verstandelijk beperkte kinderen (VOG) en de vragenlijst voor inventarisatie van sociale problemen bij kinderen (VISK).

9.2 Resultaten

Uit ons onderzoek komt naar voren dat probleemgedrag bij kinderen met PWS gemeten met de VOG overeen komt met kinderen met een vergelijkbare mentale retardatie. Echter, scores op de subschalen communicatieproblemen en sociale problemen zijn bij kinderen met PWS relatief hoog ten opzichte van de VOG totaalscore. Probleemgedrag gemeten met de VISK is significant hoger vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten. Kinderen met PWS scoren significant hoger dan op SDS op de subschalen onaangepast gedrag, contact mijndend,

oriëntatieproblemen, stereotiep gedrag en verzet tegen veranderingen en significant hoger dan +1 SDS op de subschaal die problemen met sociaal begrip meet en de totale VISK score. Gedragsproblemen gemeten met de VOG en de VISK nemen significant toe met de leeftijd. Na correctie voor leeftijd vinden we geen significante effecten van groeihormoonbehandeling, zowel tijdens de gerandomiseerde studie als gedurende 4 jaar groeihormoon behandeling.

9.3 Samenvatting van de resultaten

bij kinderen met PWS komen de scores op de VOG overeen met kinderen met een vergelijkbare mentale retardatie.

- scores op de subschalen communicatieproblemen en sociale problemen zijn bij kinderen met PWS relatief hoog ten opzichte van de VOG totaalscore.
- probleemgedrag bij kinderen met PWS gemeten met de VISK is significant hoger vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten.
- kinderen met PWS scoren significant hoger dan leeftijdsgenoten zonder PWS op de subschalen onaangepast gedrag, contact mijddend, oriëntatieproblemen, stereotiep gedrag en verzet tegen veranderingen en significant hoger dan +1 SDS op de subschaal die problemen met sociaal begrip meet en de totale VISK score.
- gedragsproblemen gemeten met de VOG en de VISK nemen significant toe met de leeftijd. Na correctie voor leeftijd vinden we geen significante effecten van groeihormoonbehandeling, zowel tijdens de gerandomiseerde studie als gedurende 4 jaar groeihormoon behandeling.

34

9.4 Conclusies

- probleemgedrag bij kinderen met PWS is vergelijkbaar als bij kinderen met een mentale retardatie door een andere oorzaak.
- kinderen met PWS vertonen meer aan autisme verwante stoornissen (PDD) dan gezonde kinderen.
- probleemgedrag bij kinderen met PWS neemt toe met de leeftijd in zowel groeihormoon behandelde als onbehandelde kinderen.
- in tegenstelling tot onze verwachtingen laten onze resultaten geen effect van groeihormoon behandeling op gedragsproblemen zien.

10

De conclusie samengevat

Adrenarche en Pubarche

- Hogere DHEAS waarden in pre-pubertaire kinderen
- Jonger bij start pubarche
- Verstoorde ontwikkeling van pubarche na P4
- Groeihormoonbehandeling: geen effect

Functioneren van mannelijke geslachtsorganen

- Verminderde functie van de zaadbal
- Zaadcelproductie niet waarschijnlijk
- Geen hypogonadotroop hypogonadisme
- Groeihormoonbehandeling: geen effect

Cognitie

- Bij start van de studie:
 - Gemiddeld IQ 66
 - Hogere scores op performale subtest bij kinderen met een deletie
- Tijdens groeihormoonbehandeling:
 - Preventie verslechtering op de korte termijn
 - Significante verbetering op de lange termijn
 - Grotere achterstand betekent groter effect van de groeihormoonbehandeling



Functioneren van vrouwelijke geslachtsorganen

- Normale eicelvoorraad
- Verstoorde uitrijping van eicellen
- Geen klassiek hypogonadisme
- Verstoorde puberteitsontwikkeling
- Groeihormoonbehandeling: geen effect

Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven

- Start van de studie:
 - Normaal
 - Hogere score door kinderen zelf dan door ouders
- Tijdens groeihormoonbehandeling:
 - Toename bij groeihormoonbehandeling, niet bij onbehandelden
 - Doorzetten van het positieve effect op de lange termijn

Gedrag

- Start van de studie:
 - Probleemgedrag vergelijkbaar met kinderen met mentale retardatie
 - Meer PDD dan in leeftijdsgenoten
- Tijdens groeihormoonbehandeling:
 - Geen effect op korte of lange termijn

Betrokkenen bij het onderzoek

De volgende artsen en andere medewerkers zijn de afgelopen jaren nauw betrokken geweest bij de PWS studie

Stichting Kind en Groei

Prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, directeur stichting Kind en Groei, kinderarts-endocrinoloog, hoofdonderzoeker

Dr. E.P.C. Siemensma, arts-onderzoeker

Drs. N.E. Bakker, arts-onderzoeker

Drs. R.J. Kuppens, arts-onderzoeker

Drs. S.T. Lo, arts-onderzoeker

A. Lukoshe, onderzoeker MSc

Z. C.E. Troeman, psycholoog

P.M.C.C. van Eekelen, onderzoeksverpleegkundige

Dr. R.F.A. Tummers-de Lind van Wijngaarden, arts-onderzoeker

Dr. D.A.M. Festen, arts-onderzoeker

Ziekenhuizen

Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Prof. dr. A. C.S. Hokken-Koelega

Drs. G.C.B. Bindels-de Heus

Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Dr. A.A. E. M. van Alfen-van der Velden

Dr. B.J. Otten

VU Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. J. Rotteveel

Amsterdam Medisch Centrum

Dr. A.S.P. van Trotsenburg

Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn

Drs. L. Lunshof

Jeroen Bosch Medisch Centrum, Den Bosch
Dr. P.E. Jira

Haga Ziekenhuis / Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag
Dr. E.C.A.M. Houdijk

St. Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
Drs. R.J.H. Odink

Medisch Centrum Twente, Enschede
Drs. R.C.F.M. Vreuls

Universitair Medisch Centrum Groningen / Beatrix Kinderziekenhuis
Drs. G. Bocca

St. Jansdal Ziekenhuis, Hardewijk
Drs. M. van Leeuwen

Medisch Centrum Leeuwarden
Drs. E. van Pinxteren-Nagler

Diaconessenhuis Leiden
Drs. D.A.J.P. Haring

Universitair Medisch Centrum Leiden
Dr. W. Oostdijk

IJsselmeer Ziekenhuis, Lelystad
Drs. J.W. Pilon

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen
Dr. C. Westerlaken

St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht
Drs. J.J.G. Hoorweg-Nijman
Drs. H. van Wieringen

Isala Ziekenhuis, Zwolle
Dr. E.J. Schroor

Dankwoord

Naast alle betrokkenen bij de verschillende onderdelen van de studie wil ik alle kinderen en ouders heel hartelijk bedanken voor hun enthousiaste deelname. Zonder jullie inzet en toewijding zou geen van de onderzoeken mogelijk zijn geweest. In het bijzonder wil ik Iris en haar ouders hartelijk bedanken voor hun toestemming om haar foto's te gebruiken.





Kind en Groei

Kenniscentrum voor groei en ontwikkeling van het kind