



PSYCHIATRISCHE STOORNISSEN
EN GEDRAGSPROBLEMEN
BIJ KINDEREN MET
HET PRADER-WILLI SYNDROOM

Kind en Groei

PWS team

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

Dr. S.T. Lo, arts-onderzoeker

Dr. N.E. Bakker, arts-onderzoeker

Drs. R.J. Kuppens, arts-onderzoeker

Drs. S.H. Donze, arts-onderzoeker

E. Mahabier, psycholoog

A. Lukhose MSc, onderzoeker

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

B.M. Kerkhof, onderzoeksverpleegkundige

Deze studie werd gefinancierd door Stichting Kind en Groei,
het Prader-Willi Fonds en Fonds NutsOhra.

© **Kind en Groei**

Stichting Kind en Groei

Westzeedijk 106, 3016 AH Rotterdam

Postbus 23068, 3001 KB Rotterdam

www.kindengroei.nl

info@kindengroei.nl

T: 010-22 515 33

F: 010-2250133

INHOUD

1. Voorwoord	5
2. Inleiding	6
3. Psychiatrische stoornissen	8
4. Theory of Mind en kenmerken binnen Autisme Spectrum Stoornissen	11
5. Gedragskenmerken en het effect van groeihormoonbehandeling	14
6. Dagelijks functioneren en het effect van groeihormoonbehandeling	16
7. Visueel-motorische integratie	18
8. Depressieve symptomen en de relatie met het dopamine- en serotoninesysteem	20
9. Conclusies en adviezen vanuit de PD-studie	24
10. Betrokkenen bij het onderzoek	26



VOORWOORD

Sinds 2002 wordt in Nederland de Landelijke PWS Cohort studie verricht bij kinderen met Prader-Willi syndroom (PWS). De afgelopen jaren hebben kinderen met PWS met hun ouders, het PWS team en vele andere zorgverleners zich ingespannen om mee te werken aan deze studie, waardoor belangrijke vragen beantwoord konden worden. Dit boekje is geschreven om alle kinderen met PWS en hun ouders te informeren over de resultaten van de studie naar psychiatrische stoornissen en gedragsproblemen bij kinderen met PWS.

In dit boekje is het voorkomen van psychiatrische stoornissen en gedragsproblemen en de ontwikkeling van het sociaal en adaptief functioneren en de visueel-motorische integratie bij kinderen met PWS beschreven. Het effect van groeihormoonbehandeling op het gedrag en het adaptief functioneren wordt besproken. Daarnaast zijn de resultaten van de biomarkers van het dopamine- en serotonine-systeem uiteengezet.

Zonder de inzet en deelname van de kinderen met PWS en hun ouders is deze studie niet mogelijk geweest. Daarom wil ik hierbij graag alle kinderen met PWS en hun ouders hartelijk bedanken, jullie inzet is niet alleen belangrijk om de zorg voor kinderen met PWS in Nederland te verbeteren, maar ook wereldwijd.

Mede namens het PWS team,

Sinddie Lo



INLEIDING

In november 2010 startte de studie naar psychiatrische stoornissen bij kinderen met PWS (PD-studie). Het doel was om antwoorden te krijgen op de volgende vragen:

- Welke psychiatrische stoornissen komen voor bij kinderen met PWS, op welke leeftijd voor het eerst en welke kenmerken zie je het eerst?
- Wat is het effect van groeihormoonbehandeling op het gedrag en dagelijks functioneren?
- Is de visueel-motorische integratie normaal (de vaardigheid om iets tegelijk te zien en te schrijven of tekenen)?
- Komt er depressie voor of zijn er depressieve symptomen en is er een relatie met het dopamine- en serotoninesysteem in de hersenen?

In de afgelopen jaren is er steeds meer duidelijk geworden over de psychiatrische stoornissen en gedragsproblemen die voorkomen bij mensen met PWS. Eerder onderzoek heeft laten zien dat mensen met een maternale uniparentele disomie (mUPD) meer kans hebben op het ontwikkelen van een psychose dan mensen met een deletie. Deze kans werd gerapporteerd als 13-62% bij mensen met een mUPD en ongeveer 13% bij mensen met een deletie. Gegevens over psychoses bij kinderen waren nauwelijks bekend.

Het Prader-Willi syndroom kenmerkt zich met een typisch gedragsprofiel, waaronder een obsessie voor eten (hyperfagie), vasthouden aan rituelen en routines, dwangmatig handelen, herhalen van vragen, pulken aan de huid (skin-picking), en moeite hebben met het omgaan met veranderingen. Ons eerder onderzoek heeft bewezen dat langdurige groeihormoonbehandeling een gunstig effect heeft op het intelligentie niveau, welke vaak wordt uitgedrukt in IQ. In de PD-studie hebben we ook het effect van groeihormoonbehandeling op gedrag en het dagelijks functioneren onderzocht. Eerdere onderzoeken waren meestal uitgevoerd bij volwassenen die op latere

leeftijd met PWS waren gediagnosticeerd en nooit of later waren behandeld met groeihormoon. De PD-studie had als doel om het gedrag en psychisch welzijn te onderzoeken in de nieuwe generatie van kinderen met PWS die vanaf jonge leeftijd zijn behandeld met groeihormoon.

De deelnemers aan de PD-studie werden gevolgd en behandeld in de PWS Cohort studie, waarin het effect van langdurige groeihormoonbehandeling op groei, lichaamssamenstelling, en psychosociale ontwikkeling wordt onderzocht. In de PD-studie hebben we testen gebruikt die bestonden uit taken voor het kind zelf en gestructureerde vragenlijsten voor de ouders. Na 2 jaar werden de testen herhaald om te onderzoeken of de kenmerken in de loop van de tijd veranderen. De testen zijn deels uitgevoerd tijdens de jaarcontrole van de PWS Cohort studie in het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam, en deels tijdens een huisbezoek.

Bij twee onderdelen van de PD-studie werd tevens het effect van groeihormoonbehandeling in vergelijking met nog geen behandeling bestudeerd, namelijk op het gedrag en het dagelijks functioneren. De gegevens zijn verzameld tijdens de gerandomiseerde en gecontroleerde groeihormoonstudie gedurende de eerste 2 jaar en tijdens de Landelijke PWS Cohort studie voor de gegevens op lange termijn. In de gecontroleerde studie werd de helft van de kinderen behandeld met groeihormoon (behandelgroep) en de andere helft gevolgd zonder groeihormoonbehandeling (controlegroep). Na deelname aan de gecontroleerde studie stroomden de kinderen door naar de Landelijke PWS Cohort studie, waarin alle kinderen met groeihormoon worden behandeld.



PSYCHIATRISCHE PROBLEMEN

Volgens de literatuur gaat PWS gepaard met een verhoogde kans op psychiatrische problematiek. De meeste aandacht in de studies gaat uit naar psychoses. Een psychose is een toestand waarbij de persoon het normale contact met de werkelijkheid geheel of gedeeltelijk kwijt is. Psychoses kenmerken zich door 'positieve' symptomen, zoals wanen, hallucinaties, verward spreken of schrijven, verstoorde emoties, en negatieve symptomen, zoals verminderd contact, gebrek aan initiatief, verstoord dag-nacht ritme, vervlakte mimiek. Sommige studies laten zien dat mensen met een mUPD een hogere kans hebben op het ontwikkelen van een psychose (13 tot 62%) dan mensen met een deletie (ongeveer 13%). Dit in tegenstelling tot stemmingsstoornissen, zoals een depressie, die vaker wordt gezien bij mensen met een deletie. Onderzoeken naar psychiatrische stoornissen bij mensen met PWS zijn echter voornamelijk uitgevoerd bij volwassenen en we weten nog heel weinig over wat er voorkomt op de kinderleeftijd. In dit hoofdstuk worden de resultaten besproken van ons onderzoek naar psychiatrische stoornissen bij kinderen met PWS.

3.1 Onderzoek naar psychiatrische problemen bij kinderen met PWS

Het onderzoek naar psychiatrische stoornissen werd uitgevoerd bij 61 kinderen met PWS tussen de 7 en 17 jaar. Bij 38 kinderen werd het onderzoek na 2 jaar herhaald om te onderzoeken of symptomen veranderen in de loop van de tijd. Het onderzoek was gebaseerd op een digitale vragenlijst (Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC)), die door ouders thuis werd ingevuld. De DISC omvat de onderwerpen angst, ontwikkelingsstoornissen, stemmingsproblematiek, schizofrenie en andere psychotische stoornissen, en tic stoornissen. Tevens is er bij ouders een vragenlijst afgenomen over compulsies bij kinderen met PWS. Compulsies zijn dwanghandelingen die door het kind uitgevoerd worden en die een belangrijke invloed hebben op het dagelijkse leven van het kind.

3.2 Resultaten

Psychose

Voor het begin van deze studie waren er 2 jongens die een psychose hadden doorgemaakt; zij waren toen 8 en 9 jaar. Tijdens de 2 jaar PD-studie waren er geen kinderen die een eerste episode met psychotische symptomen hadden.

Oppositieel opstandig gedrag

Op basis van de DISC vragenlijsten voldeed 20% van de kinderen aan de criteria voor oppositieel opstandig gedrag. Dit gedrag betreft een herhaaldelijk patroon van negativisme, opstandig en vijandig gedrag en ongehoorzaamheid tegenover ouders of andere volwassenen gedurende minstens 6 maanden. De symptomen van de kinderen die hieraan voldeden zijn weergegeven in figuur 1. Er was tijdens de 2 jaar PD-studie geen verandering in het voorkomen van oppositieel opstandig gedrag.

Compulsies

De meest voorkomende dwanghandelingen bij kinderen met PWS zijn:

- Verzamelen en verstopten van spullen (37% van de kinderen)
- Het vasthouden aan een vaste volgorde voor hygiënemaatregelen (bijvoorbeeld aankleden en wassen), en eventueel opnieuw beginnen als het kind hierin verstoord wordt (27% van de kinderen)
- Het vasthouden aan een vast tijdstip voor bepaalde activiteiten;
 - inclusief activiteiten gerelateerd aan eten: 36% van de kinderen
 - exclusief activiteiten gerelateerd aan eten: 17% van de kinderen

Het pulken aan de huid werd gevonden bij 68% van de kinderen met PWS. Kinderen met een deletie pulken even vaak aan de huid als kinderen met een mUPD.

Bij 63% van de kinderen werden de dwanghandelingen gecontinueerd na een verstoring door ouders, bijvoorbeeld wanneer gezegd werd dat het kind ermee moest stoppen. Bij 57% van de kinderen werd gewacht tot ouders niet meer in de buurt waren, en werd de dwanghandeling daarna gecontinueerd. Het merendeel van de kinderen (70%) werd niet boos of agressief op de omgeving als reactie op een verstoring, en ze reageerden het niet op zichzelf af (83%), zoals door zichzelf te slaan of te bijten. Er was geen verschil in het voorkomen van dwanghandelingen of de reactie op verstoring gedurende de vervolgstudie van 2 jaar.

3.3 Conclusies

- In onze groep van 61 kinderen met PWS tussen de 7 en 17 jaar oud vinden wij geen kinderen met psychotische symptomen, behalve de 2 kinderen die voor start van de studie een psychotische episode hadden doorgemaakt
- Oppositioneel opstandig gedrag komt voor bij 1 op de 5 kinderen met PWS. Dit heeft gevolgen voor het gezin en vereist ondersteuning voor ouders hoe zij met het gedrag om kunnen gaan
- De meest voorkomende compulsies bij kinderen met PWS zijn: verzamelen/verstoppert van spullen, het vasthouden aan een vaste volgorde van hygiënemaatregelen en het vasthouden aan een vast tijdstip voor bepaalde activiteiten



THEORY OF MIND EN KENMERKEN BINNEN AUTISME SPECTRUM STOORNISSEN

In dit hoofdstuk bespreken we de resultaten van de studie naar het sociaal cognitief functioneren bij kinderen met PWS. In de sociaal cognitieve ontwikkeling wordt het kind zich er toenemend van bewust dat andere mensen hun eigen gedachten en gevoelens hebben, en dat deze soms verschillen van je eigen gedachten en gevoelens. Door dit bewustzijn zijn we in staat het gedrag van een ander te begrijpen. Sociaal cognitief functioneren is dus belangrijk voor de omgang met de mensen om ons heen.

Om het sociaal cognitief functioneren te onderzoeken hebben we 2 testen gebruikt: Theory of Mind (ToM)- test en een test om kenmerken van Autisme Spectrum Stoornissen te onderzoeken.

Theory of Mind omschrijft of iemand aan zichzelf of een ander gedachten, gevoelens, ideeën, en intenties kan toeschrijven en op basis daarvan kan anticiperen op het gedrag van anderen. Hierbij gaat het om het ontwikkelen van gedachten zoals 'Ik denk dat ...', 'Ik denk dat jij denkt dat ...' en 'Ik denk dat jij denkt dat hij denkt'. Om dit te kunnen, maakt elk kind een aantal fases van de ToM-ontwikkeling door:

Fase 1: het herkennen van emoties, het verschil weten tussen de denkbeeldige en echte wereld (bijvoorbeeld dromen dat je aan het puzzelen bent, of daadwerkelijk puzzelen)

Fase 2: het bewust zijn dat je denkt over wat een ander denkt (bijvoorbeeld 'ik denk dat Jan denkt dat het gaat regenen want hij heeft een paraplu bij zich')

Fase 3: het kunnen inleven in wat een ander over iemand anders denkt (bijvoorbeeld 'ik denk dat Jan denkt dat Linda denkt dat het gaat regenen want hij ziet dat zij een paraplu bij zich heeft')

Bij een onvolledige ToM-ontwikkeling is het lastig om goed sociaal te functioneren, want het kind kan niet inschatten wat de ander denkt en kan zich niet inleven in de situatie van de ander. Kinderen met een Autisme Spectrum Stoornis hebben vaak ook een beperkte ToM-ontwikkeling. Een Autisme Spectrum Stoornis wordt verder gekenmerkt door 3 hoofdonderdelen, namelijk:

1. Een stoornis in communicatie
2. Een stoornis in sociaal gedrag
3. De aanwezigheid van stereotiep gedrag, beperkte interesses en activiteiten

In eerdere studies is beschreven dat mensen met het PWS door een maternale uniparentale disomie (mUPD) een hogere kans hebben op het ontwikkelen van een Autisme Spectrum Stoornis vergeleken met mensen met PWS door een deletie. In dit onderzoek hebben wij het niveau van de ToM-ontwikkeling en het voorkomen van Autisme Spectrum Stoornissen onderzocht, zodat er beter rekening kan worden gehouden met de belevingswereld van een kind met PWS.

4.1 Onderzoek naar de Theory of Mind en kenmerken binnen Autisme Spectrum Stoornissen

Aan dit onderzoek deden 66 kinderen met PWS mee. Zij scoorden gemiddeld erg laag op de ToM-test. Bij kinderen met PWS tussen de 7 en 12 jaar liep de ToM-ontwikkeling gemiddeld 4 jaar achter. De ToM-ontwikkeling was beter bij kinderen met een hoger IQ. Er was geen verschil in het niveau van de ToM tussen kinderen met een mUPD of deletie. Over het algemeen konden de kinderen wel emoties herkennen, maar konden zij zich slecht tot niet inleven in een ander.

Deze resultaten wijzen op een onvolledige ToM-ontwikkeling bij kinderen met PWS. Hierdoor is het van essentieel belang dat de omgeving het kind niet overschat in diens sociale vaardigheden. De communicatie met het kind met PWS moet aangepast worden, zodat het voor het kind makkelijker is om de gedachten van een ander te volgen. Daardoor zal er ook minder stress optreden. In plaats van "ruim je spullen op", kan beter gezegd worden "Sophie, doe over 5 minuten (gebruik bijvoorbeeld een timer) je poppen in de bak". In deze laatste zin, is het duidelijk wie moet opruimen, wanneer er opgeruimd moet worden, om welke spullen het gaat en waar het in opgeruimd moet worden. Deze methode is beschreven in het boek 'Geef me de Vijf' van Colette de Bruin.

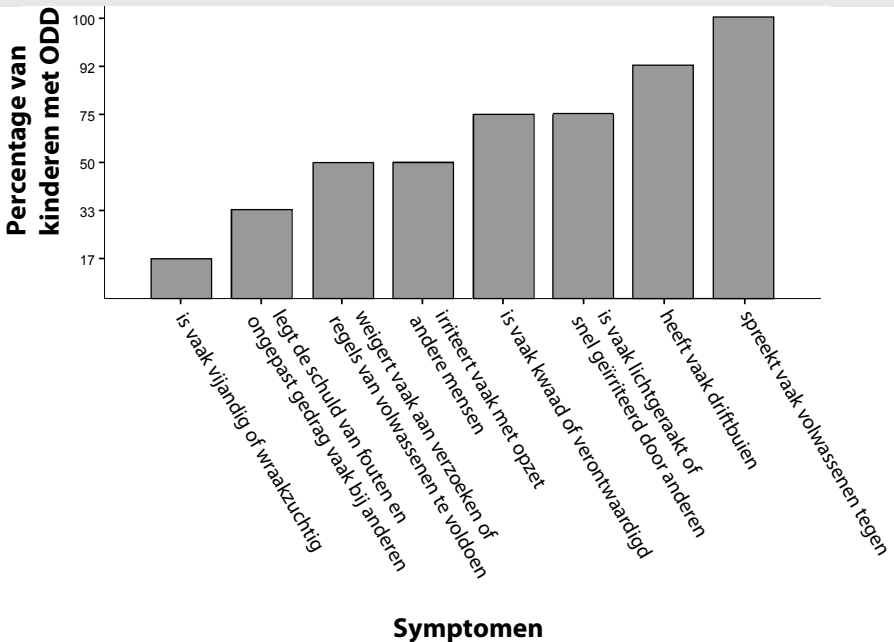
Op basis van het interview met ouders, voldeed een derde van de kinderen met PWS aan de criteria voor Autisme Spectrum Stoornissen. Het was opvallend dat de symptomen van kinderen met PWS verschilden van de klassieke symptomen van kinderen met autisme. Kinderen met PWS hebben vooral moeite om zich in te leven in de ander en zich sociaal aan te passen aan de omgeving: zij

benaderen vreemden te snel en te direct, gaan te dicht op iemand staan of onderbreken gesprekken. Symptomen van het klassieke autisme, zoals moeite hebben om contact te maken met een ander of een obsessie hebben voor licht, geluid, of draaiende objecten vonden we nauwelijks bij kinderen met PWS.

4.2 Conclusies

- Kinderen met PWS hebben een onvolledige ontwikkeling van de Theory of Mind. Zij vinden het moeilijk om zich in te leven in een ander of een situatie
- In het dagelijkse leven is het daarom belangrijk dat de omgeving (familie, school) het kind niet overschat in diens sociale vaardigheden
- Een derde van de kinderen met PWS voldoet aan de criteria voor Autisme Spectrum Stoornissen
- Kinderen met PWS laten een atypisch beeld zien binnen Autisme Spectrum Stoornissen met vooral problemen in het inleven in de ander en aanpassen van het gedrag op de omgeving
- Duidelijke communicatie (bijvoorbeeld met de methode van Geef me de Vijf) en structuur in het dagelijks leven kunnen onbegrip en daardoor stress verminderen bij kinderen met PWS

Figuur 1. De frequentie van symptomen bij kinderen met PWS die voldeden aan de criteria voor oppositioneel opstandig gedrag (ODD)





HET EFFECT VAN GROEIHORMOONBEHANDELING OP GEDRAG BIJ KINDEREN MET PWS

Verschillende studies hebben onderzoek gedaan naar gedragsproblemen bij kinderen met PWS. Zij vonden dat er bij kinderen met PWS sprake was van driftbuien, impulsief gedrag, stemmingsschommelingen, koppigheid en agressie. Ook is gevonden dat er vaak sprake is van herhalend gedrag zoals skin-picking, steeds opnieuw (dezelfde) vragen te stellen, en obsessieve en ritualistische gedragingen. Het obsessieve gedrag van kinderen met PWS wordt vooral duidelijk wanneer er veranderingen in routines optreden, en als dergelijke gebeurtenissen leiden tot een driftbui. Deze symptomen zijn zeer specifiek voor mensen met PWS en kunnen niet worden verklaard door hun verstandelijke beperking.

Daarnaast is er eerder onderzocht welke verschillen er in gedrag bestaan tussen kinderen met een deletie en een maternale uniparentale disomie (mUPD). Hieruit komt naar voren dat mensen met een deletie meer zelfverwendend gedrag vertonen, zoals skin-picking. Daarnaast wordt er gevonden dat er bij mensen met een deletie vaker sprake is van obsessief-compulsieve symptomen (dwanggedachten en dwanghandelingen).

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

5.1 Onderzoek naar het effect van groeihormoonbehandeling op gedrag

We hebben het effect van groeihormoonbehandeling op het gedrag onderzocht in de gerandomiseerde en gecontroleerde groeihormoonstudie gedurende 2 jaar bij 42 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 Landelijke PWS Cohort studie waarin we het effect van 8 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).

5.2 Resultaten

Uit ons onderzoek kwam naar voren dat probleemgedrag bij kinderen met PWS gemeten met de VOG en VISK overeenkwam met kinderen met een vergelijkbare verstandelijke beperking. Echter, kinderen met PWS hadden relatief meer sociale problemen. Ook vertoonden zij relatief meer onaangepast gedrag en stereotiep gedrag, en minder sociaal begrip. Hoewel we geen significante verbetering zagen in gedragsproblemen tijdens de gerandomiseerde studie en de 8-jarige vervolgstudie, vonden we ook geen verslechtering tijdens langdurige groeihormoonbehandeling.

5.3 Conclusies

- Probleemgedrag bij kinderen met PWS is vergelijkbaar met het probleemgedrag van kinderen met een verstandelijke beperking door een andere oorzaak
- Kinderen met PWS vertonen relatief meer sociale problemen binnen probleemgedrag
- In tegenstelling tot ieders verwachting lieten onze resultaten geen significante verbetering van langdurig groeihormoonbehandeling op gedragsproblemen zien, maar ook geen verslechtering



HET EFFECT VAN GROEIHORMOON- BEHANDELING OP HET DAGELIJKS FUNCTIONEREN BIJ KINDEREN MET PWS

Uit onze eerdere onderzoeken is gebleken dat groeihormoon een gunstig effect heeft op de lichaamssamenstelling, botdichtheid, intelligentie en motoriek bij kinderen met PWS. Echter het effect van groeihormoon op het dagelijks functioneren was nog niet eerder onderzocht.

6.1 Onderzoek naar het gedrag en het effect van groeihormoonbehandeling

In de afgelopen jaren werd de ontwikkeling van het dagelijks functioneren bij kinderen met PWS in de PWS Cohort studie jaarlijks gevolgd met de Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS)-vragenlijst. Het dagelijks functioneren in de VABS-vragenlijst omvat de volgende onderdelen:

- **Communicatie:** luisteren, spreken, lezen, schrijven, opdrachten begrijpen en uitvoeren
- **Dagelijkse vaardigheden:** zelfverzorging, huishoudelijke taken uitvoeren
- **Socialisatie:** zoals relaties opbouwen met een ander, spelen en vrije tijd, sociale vaardigheden
- **Motoriek:** grof (lopen, traplopen, fietsen) en fijn (hand- en vingervaardigheden)

Wij onderzochten de volgende 2 vragen:

1. Is er een verschil in het dagelijks functioneren tussen kinderen die wel of (nog) geen groeihormoon krijgen? De duur van de studie was 1 jaar voor peuters en 2 jaar voor kinderen.
2. Wat is het effect van langdurige groeihormoonbehandeling op het dagelijks functioneren van kinderen met PWS?

6.2 Resultaten

De gegevens van 75 kinderen (42 peuters en 33 kinderen) zijn gebruikt om antwoord te geven op vraag 1. Wij vonden geen verschil in het dagelijks functioneren bij kinderen die wel of geen groeihormoon hadden gebruikt in zowel de groep peuters als kinderen tijdens de 1- of 2-jarige groeihormoonbehandeling. Zoals verwacht vonden we

wel dat de ontwikkeling van kinderen met PWS op de 4 onderdelen achterliep in vergelijking met leeftijdsgenoten. Hoe ouder ze waren en hoe lager de intelligentie, des te groter was de achterstand vergeleken met leeftijdsgenoten. Er was geen verschil in het dagelijks functioneren tussen jongens en meisjes, en tussen kinderen met een deletie of mUPD.

De gegevens van 53 kinderen zijn gebruikt om antwoord te geven op vraag 2. Hiervan waren 36 kinderen als peuter en 17 als kind met groeihormoonbehandeling gestart met de studie. Wij vonden dat peuters die eerder waren gestart met groeihormoon, minder vertraging hadden in het dagelijks functioneren na langdurige groeihormoonbehandeling dan peuters die later waren begonnen. Groeihormoonbehandeling heeft op de lange termijn dus een gunstige invloed op het dagelijks functioneren bij kinderen met PWS.

6.3 Conclusies

- Vertraagde ontwikkeling van het dagelijks functioneren bij kinderen met PWS
- Kinderen met een lagere intelligentie en oudere leeftijd hebben meer achterstand in het dagelijks functioneren dan hun leeftijdsgenoten
- Eerder starten van groeihormoonbehandeling tijdens de peuterleeftijd resulteert in minder achterstand in het dagelijks functioneren op de lange termijn



VISUELE MOTORISCHE INTEGRATIE

Een belangrijk kenmerk van PWS is de spierslaptte. Het is bekend dat de motorische ontwikkeling bij kinderen met PWS mede vertraagd is door de spierslaptte. Tijdens de kinderleeftijd beginnen alle kinderen met leren tekenen en schrijven. Hierbij is de visueel-motorische integratie (VMI) erg belangrijk. De VMI geeft aan in hoeverre het zien en de handmotoriek zijn gecoördineerd. Er is tot op heden weinig bekend hoe de VMI is bij kinderen met PWS.

7.1 Onderzoek naar visuele motorische integratie

Voor deze studie hebben 75 kinderen met PWS tussen de 7 en 17 jaar de VMI-test voltooid. VMI-test bestaat uit drie onderdelen:

1. **Combinatietest:** het kind wordt gevraagd om 30 geometrische figuren na te tekenen aan de hand van het modelfiguur.
2. **Visuele test:** een geometrisch figuur wordt gepresenteerd en het kind wordt gevraagd om een figuur aan te wijzen dat exact hetzelfde is als het modelfiguur. De kinderen mogen kiezen uit meerdere figuren waarvan 1 overeenkomt met het modelfiguur.
3. **Motorische test:** het kind wordt gevraagd om een figuur te tekenen, door lijnen te trekken tussen stippen, waarbij ze binnen de lijntjes moeten blijven.

De geometrische figuren zijn in alle testen exact hetzelfde. De visuele en motorische test zijn gelimiteerd in tijd, voor de combinatietest is er geen tijdslimiet. Deze testen zijn 2 jaar later herhaald bij 52 kinderen.

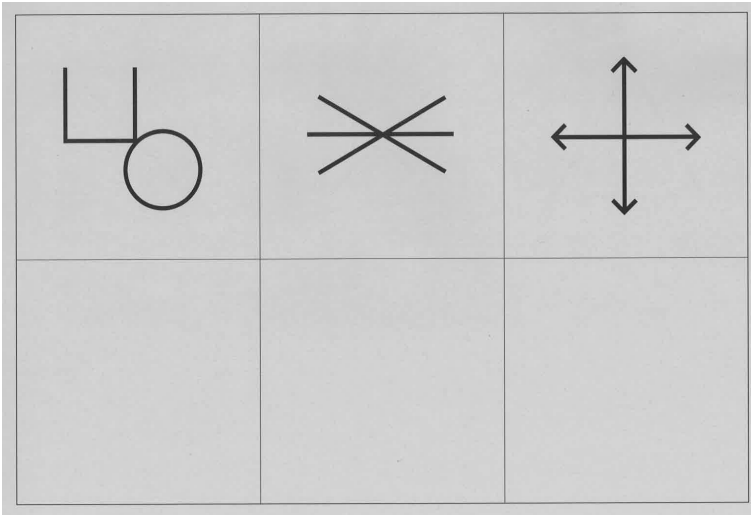
7.2 Resultaten

Kinderen met PWS scoorden erg laag in de combinatietest (behorend tot de laagste 0.2% in vergelijking met leeftijdsgenoten) en onder het gemiddelde in de visuele en motorische test (behorend tot de laagste 15.9% in vergelijking met leeftijdsgenoten). Dit betekent dat voor kinderen met PWS de taken met alleen een visuele of motorische taak gemakkelijker zijn dan een gecombineerde VMI-test, zelfs onder tijdsdruk. Kinderen met een deletie, kinderen die ouder waren of een hoger IQ hadden, scoorden beter op de combinatietest. De visuele en motorische vaardigheden bleken na 2 jaar niet veranderd.

7.3 Conclusies

- Visueel-motorische integratie is erg moeilijk voor kinderen met PWS
- Opsplitsen van visueel-motorische taken in een individuele visuele of motorische taak vergemakkelijkt de taak en zou dagelijkse vaardigheden, zoals het leren schrijven en tekenen, kunnen verbeteren bij kinderen met PWS

Figuur 2. Voorbeeld van de combinatietest





DEPRESSIEVE SYMPTOMEN EN DOPAMINE- EN SEROTINESYSTEEM IN DE HERSENEN

In eerdere onderzoeken is gevonden dat depressie vaker voorkomt bij volwassenen met PWS dan binnen de bevolking. Er was echter nog niet onderzocht of depressie voorkomt bij kinderen met PWS en welke depressieve symptomen het meest aanwezig zijn. Ook was er nog zeer weinig bekend of er een verband is tussen depressie bij kinderen met PWS en de concentratie van de neurotransmitters dopamine en serotonine in het brein. Een neurotransmitter is een stofje in het zenuwstelsel dat voor de overdracht van een boodschap zorgt van de ene zenuwcel naar de volgende zenuwcel. Deze signaaloverdracht is erg belangrijk om opdrachten in het brein te kunnen verwezenlijken. In de PD-studie hebben we de neurotransmitters dopamine en serotonine bestudeerd, omdat bekend is dat deze veranderd kunnen zijn bij depressie. Voor deze studie is het bloed onderzocht bij kinderen met PWS en vergeleken met leeftijdsgenoten. Hiermee kan een indruk worden verkregen hoe het dopamine- en serotoninesysteem in het brein werkt bij kinderen met PWS.

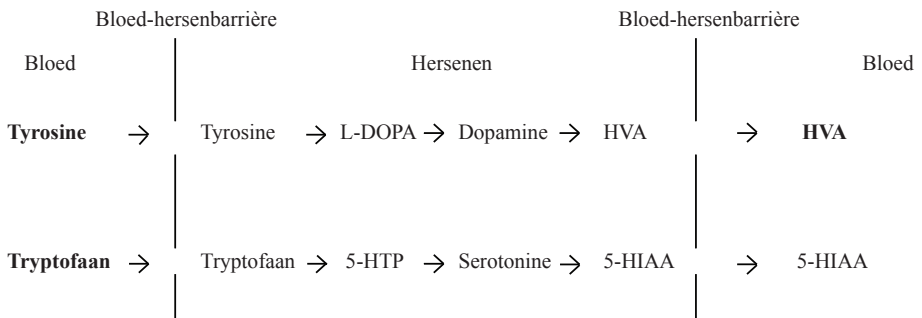
Om dopamine en serotonine te maken is een bouwstof nodig, dit noemen we een voorloper. De voorloper van dopamine is tyrosine. De tyrosine-ratio omschrijft vervolgens hoeveel tyrosine er van het bloed in het lichaam naar het brein gaat. Het eindproduct van dopamine is HVA.

De voorloper van serotonine is tryptofaan. De tryptofaan-ratio omschrijft hoeveel tryptofaan er van het bloed in het lichaam naar het brein gaat via de bloed-hersenbarrière. De bloed-hersenbarrière scheidt het bloed van het hersenvocht in het brein. Het mechanisme van tyrosine, tryptofaan en HVA is schematisch weergegeven in Figuur 3. In deze studie hebben wij de depressieve symptomen onderzocht bij kinderen met PWS. Wij hebben tevens geanalyseerd of er een verband is tussen depressieve symptomen en het dopamine- en serotoninesysteem, door de tyrosine-ratio, HVA en tryptofaan-ratio te bepalen bij kinderen met PWS.

8.1 Onderzoek naar depressieve symptomen en dopamine- en serotoninespiegels in het bloed

Voor deze studie is de Nederlandse vertaling van de Children's Depression Inventory gebruikt om depressieve symptomen bij kinderen met PWS tussen de 7 en 17 jaar in kaart te brengen. Dertig kinderen hadden voldoende taalontwikkeling en zelfbewustzijn om vragen over depressie te beantwoorden. Bij 68 kinderen is er jaarlijks bloed geprikt voor de bepaling van tyrosine-ratio, HVA, en tryptofaan-ratio gedurende 2 jaar en de resultaten werden vergeleken met leeftijdsgenoten.

Figuur 3. Het dopamine- en serotoninesysteem



De bouwstof van dopamine (dat wil zeggen tyrosine) en serotonine (dat wil zeggen tryptofaan) zijn aanwezig in het bloed en komen via de bloed-hersenbarrière in de hersenen. Het eindproduct van dopamine is HVA, dat na het (weer) passeren van de bloed-hersenbarrière gemeten kan worden in het bloed. De stoffen die bepaald zijn in deze studie zijn dikgedrukt.

8.2 Resultaten

Wij vonden geen depressie in onze groep kinderen met PWS. De 4 meest genoemde depressieve symptomen bij kinderen met PWS waren: gebrek aan vrienden (57% van de kinderen), gevoelens van minderwaardigheid ten opzichte van leeftijdsgenoten (27%), moeite hebben om beslissingen te nemen (20%), en moe voelen (23%).

Kinderen met meer depressieve symptomen hadden een lagere tyrosine-ratio. Dit betekent dat er minder tyrosine het brein binnenkomt, en dit zou kunnen betekenen dat er minder tyrosine beschikbaar is voor de vorming van dopamine. De tryptofaan-ratio bij kinderen met PWS was significant hoger dan bij leeftijdsgenoten. Dit betekent dat

er meer tryptofaan vanuit het bloed uit het lichaam het brein ingaat bij kinderen met PWS. Gedurende 2 jaar daalde de tyrosine-ratio en nam de tryptofaan-ratio significant toe, maar het is nog onduidelijk wat de precieze verklaring en betekenis is. Er was geen verschil in tyrosine-ratio, HVA en tryptofaan-ratio tussen kinderen met een deletie en mUPD. Het was opmerkelijk dat de concentraties van de gearomatiseerde aminozuren in het bloed (tyrosine, tryptofaan en fenylalanine) verhoogd waren bij kinderen met PWS vergeleken bij leeftijdsgenoten, terwijl dit niet het geval was bij de vertakte keten aminozuren. Het is nog onbekend hoe deze bevindingen verklaard kunnen worden.

8.3 Conclusies

- Wij vonden geen depressie in onze studiegroep van kinderen met PWS
- Gebrek aan vrienden, gevoelens van minderwaardigheid ten opzichte van leeftijdsgenoten, moeite hebben om beslissingen te nemen, en moe voelen waren de 4 meest voorkomende depressieve symptomen bij kinderen met PWS
- Er is een verband tussen de aanwezigheid van meer depressieve symptomen en een lagere tyrosine-ratio in het bloed en dus mogelijk minder dopamine in de hersenen.
- Tryptofaan-ratio bij kinderen met PWS was significant hoger dan bij leeftijdsgenoten, maar betekenis is onbekend.
- De concentratie van de gearomatiseerde aminozuren is significant hoger bij kinderen met PWS dan bij leeftijdsgenoten
- Verder onderzoek moet uitwijzen of deze veranderingen in het dopamine- en serotoninesysteem kunnen verklaren waarom depressie vaker voorkomt bij mensen met PWS op oudere leeftijd



CONCLUSIES EN ADVIEZEN VANUIT DE PD-STUDIE

Psychiatrische stoornissen

- Psychotische symptomen en depressie komen weinig voor bij kinderen met PWS
- 20% van de kinderen met PWS voldoen aan de criteria voor oppositioneel opstandig gedrag
 - ▶ Wees alert op overvraging van het kind in diens mentale en fysieke vaardigheden
 - ▶ Het is belangrijk om na te gaan hoe het kind het best benaderd kan worden

Theory of Mind (ToM) en Autisme Spectrum Stoornissen (ASS)

- ToM-ontwikkeling is aanzienlijk vertraagd: met name moeite in het inleven in de ander
- Meer achterstand bij oudere kinderen of met een lager IQ
- 36% van de kinderen voldoet aan de criteria voor ASS
- ASS met name gekenmerkt door onaangepast gedrag
 - ▶ Wees alert op overvraging van het kind in diens sociaal cognitieve ontwikkeling
 - ▶ Aangepaste benadering van het kind door middel van:
 - gestructureerde communicatie (benoemen wie, wat, waar, wanneer en hoe)
 - aanpassingen aan het ontwikkelingsniveau van het kind in de thuissituatie en op school
 - wees duidelijk en consistent

Gedrag

- Probleemgedrag bij kinderen met PWS komt overeen met kinderen met een vergelijkbare intelligentie
- Relatief meer sociale problemen
 - Geen effect van groeihormoonbehandeling op gedrag op de korte en lange termijn
 - Geen verslechtering van gedrag tijdens groeihormoonbehandeling op de lange termijn

Adaptief functioneren

- Adaptief functioneren loopt achter
- Oudere kinderen en vooral degenen met een lager IQ hebben meer achterstand
- Geen effect van groeihormoonbehandeling op de korte termijn
- Minder achterstand bij kinderen met PWS die eerder waren gestart met groeihormoonbehandeling op de peuterleeftijd
 - Gunstig effect van een vroege start van groeihormoonbehandeling op het dagelijks functioneren

Visueel-motorische integratie (VMI)

- Achterstand in VMI-ontwikkeling
- De combinatie van visuele en motorische vaardigheden is moeilijk voor het kind met PWS
- VMI verbetert indien de taken worden opgedeeld in individuele visuele of motorische taken
 - ▶ Geef het kind meer tijd voor VMI-taken
 - ▶ Probeer eerst de individuele visuele en motorische vaardigheden aan te leren voordat deze vaardigheden gecombineerd worden

Depressie en het dopamine- en serotonine-systeem

- Geen kinderen met depressie in onze studiegroep
- Dopamine: de aanwezigheid van meer depressieve symptomen hangt samen met een lagere tyrosine-ratio in het bloed, dus waarschijnlijk minder dopamine in de hersenen.
- Serotonine: tryptofaan-ratio is significant hoger dan bij leeftijdsgenoten
- Hogere concentraties van gearomatiseerde aminozuren dan bij leeftijdsgenoten
 - Verder onderzoek is nodig om het mechanisme van het dopamine- en serotoninesysteem bij kinderen met PWS in kaart te brengen



BETROKKENEN BIJ HET ONDERZOEK

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

Stichting Kind en Groei, Rotterdam

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

Dr. S.T. Lo, arts-onderzoeker

Dr. N.E. Bakker, arts-onderzoeker

Drs. S.H. Donze, arts-onderzoeker

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

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

B.M. Kerkhof, onderzoeksverpleegkundige

Drs. R.J. Kuppens, arts-onderzoeker

A. Lukoshe MSc, onderzoeker

E. Mahabier MSc, psycholoog

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

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

De Hondsborg, Oisterwijk

Drs. P.J.L. Collin, kinderpsychiater

Drs. S. Rasenberg, orthopedagoog

Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

Dr. D. Fekkes, biochemicus

Mw. A.C.C. Voskuilen-Kooijman, laboratorium analist

Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie, Venray

Prof. dr. J.I.M. Egger, klinisch neuropsycholoog

Prof. dr. W.M.A. Verhoeven, psychiater

Kind en Groei

Stichting Kind en Groei

Westzeedijk 106, 3016 AH Rotterdam

Postbus 23068, 3001 KB Rotterdam

www.kindengroei.nl

info@kindengroei.nl

T: 010-22 515 33

F: 010-2250133

Kind en Groei
