

# Unique

## Kleefstra syndroom

*Op 16-18 april 2010, organiseerde Unique de eerste ontmoetingsdag ooit tussen families, klinisch genetici en onderzoekers over het Kleefstra syndroom – voorheen bekend als 9q34.3 deletie syndroom. Deze ontmoetingsdag in Coventry, Groot-Brittannië viel helaas gelijk met het vliegverbod wegens vulkaanas uit IJsland. Daarom gaven Dr. Tjitske Kleefstra en Dr. Hans van Bokhoven hun presentaties vanuit Nederland. Dr. Kleefstra hield ook 1-op-1 spreekuren met de families vanuit Nederland*



# Het verhaal achter het Kleefstra syndroom: Dr. Tjitske Kleefstra



*Dr Kleefstra is klinisch geneticus op de afdeling Antropogenetica van het Universitair Medisch Centrum (UMC) St Radboud in Nijmegen. Zij is de naamgever van het syndroom, vroeger bekend als 9q34.3 deletie syndroom, 9q- syndroom, of 9q subtelomeer deletie syndroom. Zij vertelde hoe trots zij was om deze dag te openen.*

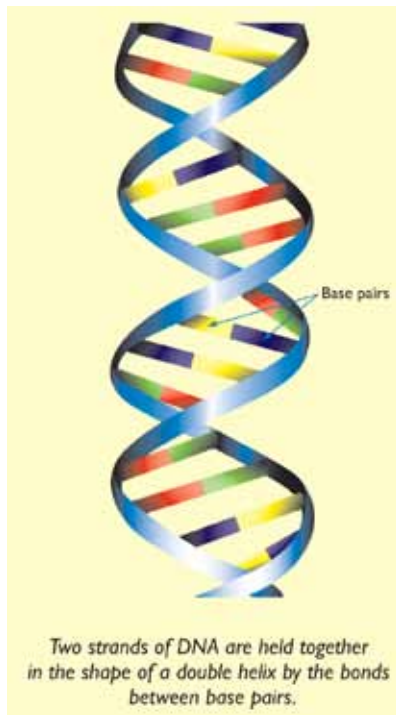
Dr Kleefstra's interesse in het syndroom werd voor het eerst gewekt in 1999, toen er een meisje met een toen onverklaarbare verstandelijke beperking in haar kliniek kwam. Dit meisje bleek een translocatie te hebben tussen het X-chromosoom en chromosoom 9. Ze was geïnteresseerd in de breukpunten van deze translocatie, want zij en haar collega's hadden de hypothese dat genen op deze breukpunten wel eens beschadigd zouden kunnen zijn. Dr Kleefstra en haar collega's vonden inderdaad dat het

*EHMT1*-gen, gelegen in de 9q34.3 regio, beschadigd was. Tegen het eind van de jaren 90 werden meer studies bekend die lieten zien dat de telomeren (uiteinden) niet alleen van chromosoom 9, maar van vele chromosomen belangrijk zijn als oorzaak van een verstandelijke

handicap. Een deel van de verstandelijke handicaps wordt veroorzaakt door veranderingen, zoals deleties, van het DNA in de subtelomere gebieden van de chromosomen. Het meisje het meest links op de foto (boven) was het eerste kind met een 9q subtelomere deletie beschreven in de medisch wetenschappelijke literatuur. Later zijn er meer kinderen met deze afwijking gevonden, zoals de twee zusjes rechts op de foto, die allebei een kleine 9q subtelomere deletie hebben.



Dr Kleefstra en haar collega's hadden de hypothese dat het *EHMT1*-gen de hoofdoorzaak van de afwijkingen in deze kinderen was. Daarom zochten ze naar andere kinderen met de specifieke kenmerken van een 9q deletie, maar bij wie geen afwijkingen waren gevonden bij het chromosoomonderzoek. In eerste instantie vonden zij twee kinderen, een jongen en een meisje (foto's hierboven). Beiden hadden een verstandelijke beperking en een lage spierspanning (hypotonie), een kleine schedelomtrek, een achterstand in spraak- en motorische ontwikkeling en sommige herkenbare gezichtskenmerken. Dr Kleefstra en haar collega's vonden bij beide kinderen een afwijking (mutatie) van het *EHMT1*-gen: Deze kinderen hadden een afwijking van slechts één bouwsteen in de DNA-keten in plaats van een complete 9q deletie. Deze studie bevestigde dat het *EHMT1*-gen heel belangrijk is voor het ontstaan van de klinische kenmerken, eigen aan het 9q deletie syndroom. Later



vonden ze meer kinderen met allemaal de kenmerkende gezichtsafwijkingen die ouders ook kunnen herkennen in hun eigen kind. *EHMT1* is maar één van de genen in de 9q34.3 regio. Er zijn nog meer genen en de deleties kunnen variëren van een enkele bouwsteen in het *EHMT1*-gen, tot een veel groter gebied waarbij ook (gedeelten van) andere genen in de regio missen. Op dit moment wordt nog onderzocht in hoeverre deleties van omliggende genen invloed hebben op de klinische kenmerken.

#### **Eerder onderzoek**

Vroeger werd chromosomen onderzoek naar 9q vooral uitgevoerd door middel van FISH-analyse. Er zijn veel gevallen bekend waarbij er geen 9q deletie werd gevonden met FISH-analyse, omdat het gedeelte van het chromosoom wat met FISH wordt herkend intact was. Bij later onderzoek bleek hier echter wel de regio met het *EHMT1*-gen te missen, dit staat bekend als een interstitiele deletie.

#### **Hedendaags onderzoek**

Chromosomen onderzoek wordt tegenwoordig zelden meer met de microscoop gedaan, maar in plaats daarvan gebruikt men microarrays, die veel nauwkeuriger zijn in het opsporen en aanwijzen van mutaties en deleties.

#### **De Nijmegen database**

Momenteel bevat de Nijmegen database 17 patiënten met een afwijking (mutatie) in *EHMT1* en 30 patiënten met een deletie van *EHMT1* of

met een deletie van een gedeelte van *EHMT1* in combinatie met de deletie van een naastliggend gen. Toen de kenmerken van deze twee groepen door Dr Kleefstra en haar collega's werden vergeleken werden er maar weinig verschillen gevonden. Bij mensen met een *EHMT1*-mutatie is er veel variatie in de ontwikkeling en in de aangeboren afwijkingen, maar dit geldt precies zo voor mensen met een *EHMT1*-deletie. Belangrijke kenmerken in beide groepen zijn: verstandelijke beperking, spierslapte en karakteristieke gelaatstrekken. Opmerkelijk is dat bijna de helft van de kinderen met een *EHMT1*-mutatie wordt geboren met overgewicht. De helft hiervan heeft in de kindertijd ook overgewicht (obesitas). Andere kenmerken – microcefalie (een klein hoofd), hartafwijkingen, genitale afwijkingen bij jongens, gastro-oesofagale reflux en urine reflux – lijken in beide groepen ongeveer even veel voor te komen. Momenteel is er aan de hand van de klinische kenmerken geen onderscheid te maken tussen een *EHMT1*-mutatie of een *EHMT1*-deletie.

#### **De toekomst?**

Toen Dr Kleefstra en haar collega's in 1999 het onderzoek begonnen wisten zij nog niet dat *EHMT1*-mutaties bestonden. Nu weten ze veel meer, maar er blijven nog steeds veel vragen bestaan. Waarom ontwikkelen sommige kinderen met hetzelfde genetische defect zich beter dan anderen? Hoe zit het met hun gedrag? Zijn er nog meer klinische kenmerken? Waarom hebben sommige kinderen hartafwijkingen en andere niet? Waarom ontwikkelen sommigen epilepsie en anderen niet? Er is vaak aangegeven dat kinderen vatbaarder zijn voor infecties, betekent dit dat er iets mis is met het immuunsysteem? Hoe zit het met de ontwikkeling naar de adolescentie en volwassenheid?

Tenslotte gaf Dr Kleefstra nog aan dat elk kind ook een mix heeft van de genetische informatie van zijn/haar vader en moeder en dat niet alle eigenschappen van het kind met de 9q deletie te maken hebben. Zij bood haar hulp aan, aan alle gezinnen met een kind met een 9q deletie of een *EHMT1*-mutatie en gaf de verschillende mogelijkheden aan om met haar in contact te komen: Via de Kleefstra Syndroom website; op Facebook; via de post op 'Tjitske Kleefstra, 849 afdeling antropogenetica, postbus 9101, postcode 6500 HB in Nijmegen; of het beste nog via E-mail [t.kleefstra@antrg.umcn.nl](mailto:t.kleefstra@antrg.umcn.nl)

# In kaart brengen van het 9q34 deletiesyndroom: Dr. Hans van Bokhoven



*Hans van Bokhoven is hoogleraar en hoofd van de afdeling moleculaire neurogenetica aan het UMC St Radboud in Nijmegen.*

Dr. van Bokhoven doet onderzoek naar het Kleefstra syndroom met behulp van dieren, zoals fruitvliegjes (*Drosophila*) en muizen, in de hoop meer inzicht in de biologische werking van het *EHMT1*-gen te krijgen.

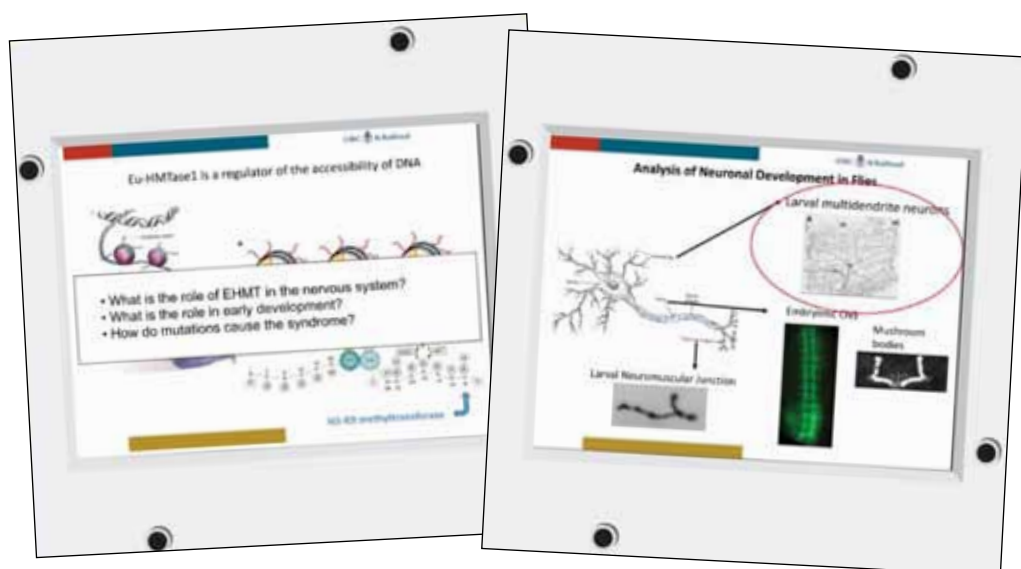
Hij gebruikt dieren, omdat dit hem in staat stelt onderzoek te doen naar de ontwikkeling van organen. Dit onderzoek is niet mogelijk bij mensen. Proefdieren stellen hem in staat de rol van bepaalde genen en eiwitten zoals *EHMT1* in een compleet organisme te onderzoeken. Proefdieren kunnen ook gebruikt worden om een ziektemodel op te zetten, met als langetermijndoel om behandelingen voor de ziekte of voor bepaalde symptomen ervan te ontwikkelen. Dit is natuurlijk nog ver in de toekomst. Mensen hebben ongeveer 20.000 genen. Verrassend genoeg hebben muizen ook ongeveer 20.000 genen en komen deze vaak overeen met die van de mens. Zelfs het fruitvliegje is in veel aspecten nog gelijk, veel genen van de mens komen ook in fruitvliegjes voor.

## **Wat doet het *EHMT1*-gen?**

Wat zijn genen? Genen bevatten instructies voor de ontwikkeling van alle functies in het lichaam. Dit gaat in een twee-stappen proces. Eerst wordt DNA omgezet naar een molecuul dat we RNA noemen (dit proces heet transcriptie). Via deze RNA moleculen worden vervolgens eiwitten gemaakt, die de bouwstenen en machines van ons lichaam zijn. Dus het DNA met de genen bevat de informatie, maar de eiwitten verrichten het echte werk. Een van deze genen en eiwitten is *EHMT1*, dat ontregeld raakt in het Kleefstra syndroom. Onze kennis is nog beperkt, maar het lijkt er op dat het *EHMT1*-eiwit het DNA 'inpakt' waardoor andere eiwitten er niet bij kunnen. Dit eiwit remt daarmee de werking van andere genen, omdat transcriptie van DNA naar RNA niet kan plaatsvinden als het DNA is opgerold (zie plaatje onder, meest links).

Dr van Bokhoven, en zijn collega's proberen de rol van *EHMT1* in het centrale zenuwstelsel tijdens de vroege ontwikkeling te verhelderen en hiermee te ontdekken hoe mutaties in het gen leiden tot het Kleefstra syndroom.

Researchers Dr Annette Schenck en Dr Jamie Kramer hebben onderzocht wat *EMTH1* in een fruitvlieg doet met een geïnactiveerd (gemuteerd) *EHMT1*-gen ontwikkelde de fruitvlieg het equivalent van het Kleefstra syndroom. De hersencellen (neuronen) van de fruitvlieg bevatten geen *EHMT1*-eiwit. Wat was hiervan het gevolg?



## **Abnormale hersencelnetwerken in fruitvliegjes**

De neuronen in het fruitvliegje met de mutatie zien er in veel opzichten hetzelfde uit als in een normale fruitvlieg, behalve in het netwerk van vertakkingen (dendrieten) van het neuron. De dendrieten worden gebruikt voor de communicatie tussen hersencellen en zijn nodig voor het leren en het geheugen. Wanneer *EHMT1* mist, lijkt het netwerk van verbindingen te zijn ontregeld (zie het plaatje hiernaast).

Vergelijkbare veranderingen in neuronale netwerken zijn gezien bij mensen met vergelijkbare syndromen waar een verstandelijke handicap bij voorkomt, zoals fragile X syndroom en Downsyndroom. De vraag is: draagt de abnormale structuur van de dendrieten bij aan de verstandelijk handicap? Na veel onderzoek in de fruitvlieg *Drosophila* lijkt het antwoord daarop nu 'Ja' te zijn.

Wat kunnen we in de toekomst verwachten? Onderzoekers willen meer inzicht krijgen in de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de afwijkende structuur van de dendrieten. Vervolgens kunnen zij gaan onderzoeken of ze hierop invloed kunnen uitoefenen. Zijn afwijkingen in neuronale netwerken te herstellen? Is het mogelijk bijvoorbeeld om met een medicijn een gemuteerde fruitvlieg weer normaal te laten worden? Voorlopig is dit nog niet mogelijk. Maar er zijn wel kansen voor de toekomst.

### En in muizen?

Dr van Bokhoven doet ook onderzoek bij de muis, een zoogdier met een lichaam dat in vorm en functie veel lijkt op dat van de mens. Er is een muis ontwikkeld met een *EHMT1*-mutatie, die lijkt op de mutatie in mensen met Kleefstra syndroom. Veel onderzoek naar het gedrag van muizen, zoals hun leervermogen en geheugen, heeft laten zien dat muizen gedrag vertonen dat te vergelijken is met gedrag bij mensen. Zo vertonen de muizen met de mutatie bijvoorbeeld autistisch-achtig gedrag. Momenteel wordt onderzoek gedaan naar het geheugen en leervermogen van de muizen met de mutatie om te zien of hier ook overeenkomsten zijn.

Dr van Bokhoven en zijn groep hebben ook gekeken naar de schedel- en hersenvorming van de muizen met de *EHMT1*-mutatie. Hoewel een muis er natuurlijk heel anders uitziet dan een mens zijn de ontwikkeling en de 'architectuur' van de schedel bijna hetzelfde. Zij vergeleken de schedels van niet-gemuteerde muizen met die van *EHMT1*-gemuteerde muizen. Zij maten de lengte van de schedel, de breedte en de afstand tussen de oogkassen en vonden hierbij meerdere verschillen.

De *EHMT1*-muizen hebben een kortere bredere schedel (brachycephalie), net als patiënten met Kleefstra syndroom. Ook hebben ze, net als Kleefstra syndroom patiënten, een kortere neus.

Bovendien staan hun oogkassen verder uit elkaar (hypertelorisme) dan normaal, net als bij het Kleefstra syndroom. In dit opzicht lijkt het fenotype (de manier waarop de genen tot uiting komen) van de muis op dat van de mens.

### Samenvattend

Dus waarom onderzoeken Dr van Bokhoven en zijn groep het Kleefstra syndroom bij dieren? Zij hebben fruitvlieg- en muismodellen van het Kleefstra syndroom die verschillende aspecten delen met het menselijke syndroom. Nu willen ze meer te weten komen over de biologische processen van het EMTH1-eiwit in complete organismen. Waarschijnlijk gaan zij andere moleculen vinden die betrokken zijn bij de processen van EMTH1, en mogelijk zijn deze moleculen verantwoordelijk voor andere aandoeningen met dezelfde symptomen. Dit zou de mogelijkheid geven om deze andere ziektes effectiever op te sporen en te diagnosticeren.

Het uiteindelijke doel van de onderzoekers is om behandelmethoden te ontwikkelen voor het Kleefstra syndroom. Hoewel het waarschijnlijk nooit mogelijk zal zijn om het syndroom te genezen, kunnen nieuwe medicijnen misschien sommige van de symptomen remmen.

### Tijd voor vragen

**HvB** = Dr Hans van Bokhoven

**Vraag:** Zou een nieuwe therapie in een bepaald stadium van de ontwikkeling moeten worden toegepast?

**HvB:** Het zal heel moeilijk, zo niet onmogelijk, zijn om een therapie te vinden die de ziekte compleet kan genezen, omdat de ziekte al in een heel vroeg stadium invloed heeft op het embryo. We hopen op de lange termijn geneesmiddelen te kunnen ontwikkelen die de symptomen voor jonge kinderen minder erg maken.

# Cytogenetische en moleculaire analyse in mensen met 9q43.3 microdeletie syndroom: Dr Svetlana Yatsenko

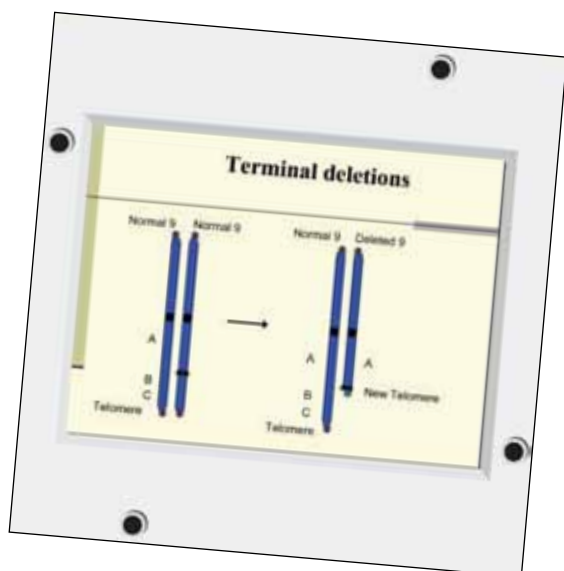


*Dr Yatsenko, voormalig 'research associate' aan het Baylor College of medicine, Texas USA heeft een speciale interesse in 9q34.3 deleties.*

Dr Yatsenko vertelde in haar inleiding over chromosomen en dat het eind hiervan (de telomeer)

slechts een beschermend gedeelte is, maar dat het gebied vlak voor het einde (subtelomeer) doorgaans essentiële informatie en genen bevat. De meeste deleties die je onder een microscoop kunt zien, vinden plaats aan het eind van het chromosoom: ongeveer 70 procent van de kinderen met een chromosomale afwijking hebben een deletie, duplicatie of translocatie aan het eind van het chromosoom. Ongeveer één op de 5000 pasgeboren babies heeft een terminale deletie in één van de chromosomen, dus dit is niet heel zeldzaam. Er bevinden zich veel genen op de subtelomeren, dus veranderingen hier hebben veel invloed. Veel herkenbare genetische aandoeningen zijn het gevolg van deleties in de subtelomeren (zie plaatje hieronder).

Met behulp van een microscopische (cytogenetische) analyse, is het vaak moeilijk om een precieze afwijking te benoemen. Dit geldt ook voor veranderingen in de 9q34.3 regio. Voor een precieze diagnose is een moleculaire analyse nodig. moeilijk te stellen is.



Veel blijft nog onbekend: Het is nog niet bekend hoe vaak het 9q microdeletie syndroom voorkomt. En ook is onbekend of er een correlatie is tussen het fenotype en de grootte van de deletie. Maar andere dingen weten we wel.

Er zijn verschillende soorten deleties. Eén voorbeeld is een 'terminale deletie', hierbij breekt het einde van een chromosoom af en vormt zich een nieuw telomeer. Een andere vorm is wanneer er twee breekpunten in een chromosoom zitten en de uiteinden hiervan samensmelten. Het middenstuk valt dan weg. Dit heet een interstitiële deletie. Interstitiële deleties kunnen worden gemist in een subtelomerisch FISH onderzoek. Een andere mogelijkheid is dat er bij een van de ouders een translocatie (verwisseling) tussen chromosoom 9 en een ander chromosoom plaatsvindt. De ouder merkt dit niet. Het kind kan dan een stuk van chromosoom 9, plus een gedeelte van het andere betrokken chromosoom, missen. Een dergelijk proces kan ook plaatsvinden zonder translocatie is bij een ouder: er vindt een deletie plaats, het chromosoom heeft een nieuw einde nodig, maar in plaats van een nieuw telomeer te maken, bindt het breekpunt zich aan het telomeer van een ander chromosoom. Dit noemt men een de novo deletie.

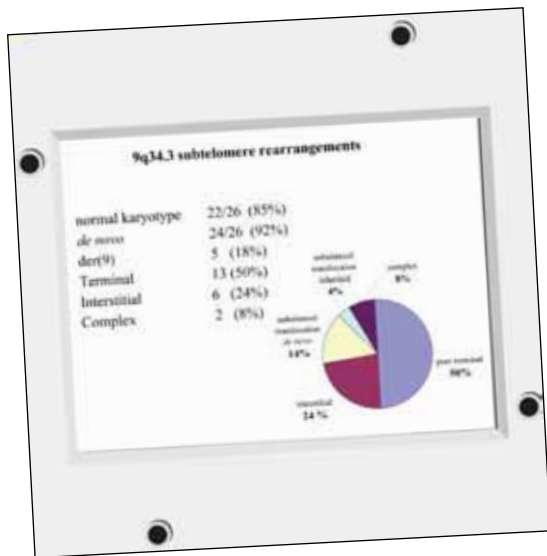
## Hoge resolutie array, CGH

Een CGH-array geeft veel preciezer aan hoe groot een deletie precies is: met een hoog-resolutie array kan men precies aantonen waar de breuk in het chromosoom heeft plaatsgevonden en welke genen hierbij betrokken zijn.

Het team van Dr Yatsenko heeft een hoog-resolutie array ontworpen, die het eind van de 9q- en andere subtelomere gebieden onderzoekt. De array bestaat uit 44.000 probes voor alleen het 9q-gebied met 2-3 per kilobase (1000 baseparen). Hierdoor kan deze array deleties opsporen met een nauwkeurigheid van ongeveer 400 baseparen. Hiermee zijn veel onverwachte en onbekende vormen van mutaties naar voren gekomen.

## 29 patiënten onderzocht

Het team van dr Yatsenko heeft 29 patiënten onderzocht met behulp van deze array. Zij hebben de deleties in vier types kunnen opdelen:



1. Terminale deleties van variërende grootte. Slechts drie van de onderzochte patiënten hebben dezelfde deletie grootte, dit wekt de suggestie dat er een zwakke plek in het DNA zit die het vatbaarder maakt voor breuken. Het team doet nu onderzoek naar dit gedeelte en de DNA-reparatie mechanismen die hier mogelijk niet correct functioneren. Dit zou kunnen verklaren waarom in dit gedeelte meer breuken voorkomen dan ergens anders in het chromosoom.
2. Interstitiële deleties van verschillende grootte, maar met minstens een gedeelte van het *EHMT1*-gen.
3. Complexe herrangschikkingen (rearrangements), met dubbele deleties, duplicaties of triplicaties van bepaalde DNA-fragmenten.
4. Veranderde chromosomen met zowel deleties op het 9q gedeelte als op een ander chromosoom. Deze mutaties kunnen afkomstig zijn van een van de ouders, of nieuw (de novo) zijn ontstaan.

Bij 50 procent van de onderzochte patiënten be-

trof het een terminale deletie, de andere 50 procent bestond uit interstitiële deleties en andere herrangschikkingen. Afgezien van enkele grote translocaties, zou geen van deze afwijkingen zijn gevonden met een normale chromosoomtest.

### Samenvattend

Veranderingen in 9q zijn veel voorkomende chromosoomafwijkingen. Deleties in de buurt van het einde van het chromosoom zijn meestal klein: het team van Dr Yatsenko vindt er geen groter dan 4 MB (1 MB of megabase zijn een miljoen basenparen), hoewel veel grotere deleties op andere chromosomen zijn gevonden. Zij kunnen dit nog niet verklaren. Zij zien nog geen specifieke gebieden waar de meeste breuken plaatsvinden, hoewel bij andere chromosomale aandoeningen wel van deze breekpunt –'hotspots' zijn gevonden. In alle gevallen van een 9q34.3 deletie zou een CGH-array analyse moeten worden uitgevoerd, niet alleen om de precieze grootte van de deletie te bepalen, maar ook om complexe veranderingen in de volgorde van het DNA te bepalen.

### Volgende stappen

Een van de doelen van dr Yatsenko is om een correlatie te vinden tussen het fenotype (wijze waarop de ziekte zich uit) en de grootte of soort van de deletie. De 9q34.3 regio is uitzonderlijk rijk aan genen en met behulp van de CGH-array kunnen ze klinische kenmerken en kenmerken van de deletie vergelijken en zien of er nog andere genen dan *EHMT1* zijn die een rol spelen. Dr Yatsenko's E-mailadres is: [sayatsenko@gmail.com](mailto:sayatsenko@gmail.com)

## Gedrag bij 9q34 deletiesyndroom: Professor Chris Oliver



*Chris Oliver is Professor in de neurologische ontwikkelingsstoornissen aan de universiteit van Birmingham en directeur van het "Cerebra centre for neurodevelopmental disorders".*

Het team van professor Oliver is geïnteresseerd in gedragsfenotypen bij mensen met genetische afwijkingen. Tracy Grandfield doet onderzoek naar het gedrag van mensen met 9q34 deleties. Professor Oliver gaf aan dat het niet de bedoeling is om personen met Kleefstra syndroom op dezelfde manier te behandelen. Elk kind is uniek en dat moet voorop staan.

## Genen en gedrag

Het effect van genen op gedrag is niet zo overduidelijk als het effect op uiterlijke kenmerken. Waarschijnlijk is er geen gen voor een bepaald soort gedrag, net zoals er geen specifiek gedeelte van de hersenen verantwoordelijk is voor bepaald gedrag, maar als genen de code bevatten voor een gezonde ontwikkeling, dan moet die code wel in de goede volgorde staan. Als een gedeelte van de code mist, zal de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel en de verbindingen tussen hersencellen die ten grondslag liggen aan gedrag worden verstoord.

## 9q34 vragenlijst

Professor Oliver heeft een 9q34 vragenlijst rondgestuurd aan ouders. De eerste 15 ingevulde vragenlijsten geven een indruk van het syndroom. Dit stelt ons in staat om diverse aspecten van het gedrag te vergelijken met andere genetische syndromen om te zien wat overeenkomt en wat uniek is voor 9q34.

Ongeveer 4/10 kinderen hebben een bepaalde vorm van autisme – maar autisme in genetische syndromen is niet altijd hetzelfde als autisme in een andere context. Dit valt vooral op bij mensen met 9q34 die erg sociaal zijn aangelegd. De mate van sociabiliteit (gerichtheid op contact) past niet bij het autismespectrum. Een hoge mate van sociabiliteit kan een probleem zijn omdat dit mensen kwetsbaar maakt voor misbruik. Strategieën die ontwikkeld zijn bij beter bekende aandoeningen, zoals bijvoorbeeld het Angelmansyndroom (met ook een hoge sociabiliteit), zouden ook effectief kunnen zijn in 9q34. Bij ongeveer 4/10 was er sprake van zelfverwondend gedrag, terwijl dit ongeveer een kwart is in mensen met een verstandelijke handicap in het algemeen. Bijna tweederde was agressief naar de omgeving – dat is een relatief hoog aantal. Pijn is verbonden aan zelfverwondend gedrag. Een kind met pijn kan zichzelf slaan om zo de andere pijn te onderdrukken. Slaat een kind zich, of bonkt het met het hoofd dan moet je alert zijn op 'verborgen' pijn.

Reflux, tandbederf en oorinfecties gaan vaak samen, benadrukte professor Oliver, omdat met reflux zure maaginhoud in de slokdarm en mond komt. Het zuur kan het tandglazuur aantasten en zo tandbederf veroorzaken. Veertig procent van de families zei dat hun kind gastro-intestinale problemen had. Professor Oliver denkt dat er misschien nog meer ongediagnosticeerde problemen zijn. Hoe laat iemand met geringe com-



municatievaardigheden weten dat hij/zij pijn heeft? Veel gedragskenmerken die families in de vragenlijst noemden kunnen zijn geassocieerd met reflux, zoals tandenknarsen (7/15 gevallen), kauwen op kleren, overvloedig drinken en voortdurend grommen. Ander gedrag om op te letten is zittend, of leunend slapen en regelmatig slaapwandelen. Dit gedrag zou ouders moeten aanzetten om een kindergastroënteroloog te bezoeken.

Elk kind heeft zijn eigen manier om pijn te uiten, dit is te beschrijven met de afkorting FLACC

- F = Facial expression = Gezichtsuitdrukking: twee lijnen over het midden van het gezicht zijn een teken van pijn in alle culturen.
- L = Legs = Kinderen bewegen of trappelen met hun benen
- A = Activiteit = Kinderen hebben moeite met stil liggen
- C = Crying = Huilen
- C = Consolability = Troostbaarheid: kinderen zijn vaak ontoestbaar

## Aangeleerd gedrag

Het belangrijkste bij alle probleemgedrag is hoe het andere mensen doet reageren. Zelfverwonding of agressie kunnen aangeleerd gedrag worden, omdat het vaak wordt beloond met extra aandacht. Deze aandacht werkt als een positieve beloning, waardoor het waarschijnlijker wordt dat het kind dit vaker gaat doen. Men kan speculeren dat aandacht extra belangrijk is voor de zeer sociaal aangelegde kinderen met 9q34. Anderzijds kan een kind dat uitdagend gedrag vertoont wanneer het iets moet doen wat het niet wil, beloond worden doordat de ouders dit niet meer verlangen van het kind. Beide



situaties kunnen een valkuil vormen voor het aanleren van ongewild gedrag. Ouders moeten zich daarom bewust zijn van hoe ze reageren, wanneer ze geconfronteerd worden met probleemgedrag.

Vraagt deze situatie om een grote ruzie met veel oogcontact, of juist om een koele reactie? Wel moet je bedenken dat wanneer je begint met negeren, de eerste reactie van het kind vaak is dat het gedrag erger wordt. Wanneer men daarop dan wel reageert leer je het kind alleen aan om er een tandje bovenop te doen, wanneer u niet reageert. Het valt niet mee om een spiraal van negatief gedrag te doorbreken.

### **Gedrag als communicatie**

Een normaal ontwikkelend kind heeft een groot arsenaal aan communicatiestrategieën maar een kind met een verstandelijke beperking heeft een kleiner repertoire en zal daarom terugvallen op moeilijk gedrag om een boodschap over te brengen. Functionele communicatietraining (die via een GZ psycholoog kan worden gegeven) en toegepaste gedragsanalyse zijn bewezen effectief om gedrag te verbeteren. Met deze benadering en door de kinderen meer invloed te geven op hun directe omgeving heeft het team van

Professor Oliver de agressie in zes kinderen met Angelman-syndroom kunnen verminderen en hun communicatievaardigheden kunnen verbeteren. Kinderen kunnen probleemgedrag afleren en dit vervangen door functionele communicatievaardigheden

### **Samenvattend**

Er is uiteraard veel verschil tussen individuele personen. Professor Oliver is er niet van overtuigd dat 'autistische stoornis' van toepassing is bij het 9q34 deletiesyndroom. Het gedrag kan in een aantal opzichten lijken op autisme, maar kinderen met 9q34 hebben veel andere kenmerken die eerst beter in kaart gebracht moeten worden. Hij beveelt gezinnen aan om bij moeilijk gedrag eerst te zoeken naar mogelijk onderliggende lichamelijke klachten. En om een goede evaluatie te laten doen van de communicatiestrategie van het kind. Een effectieve communicatiestructuur is heel erg belangrijk voor de gemoedsrust van het kind. En als laatste geeft hij mee dat ouders zich bij een arts, psycholoog of orthopedagoog niet laten wegsturen totdat ze het gevoel hebben verder te zijn gekomen. 'Blijf rustig, maar zorg dat je de controle over het gesprek behoud'

## Tijd voor vragen

CO = Professor Chris Oliver

HM = H el ene Miles

SA = Simon Ashby

ES = Dr Eugen Strehle

SY = Dr Svetlana Yatsenko

### **Levensverwachting**

Vraag *Hebben deze kinderen een normale levensverwachting?*

CO We weten dit niet precies, omdat de aandoening nog maar zo recent bekend is. Normaal gesproken hebben mensen met ernstige verstandelijke beperking een levensverwachting van ongeveer 60 jaar.

ES Onderliggende gezondheidsklachten, zoals hartaandoeningen of epilepsie, kunnen gevolgen hebben voor de levensverwachting. Bovendien hebben deze kinderen een grotere kans op infecties. Door de spierslaptte zijn de longspieren minder sterk en kunnen ze moeite hebben om slijm op te hoesten.

SY Bij ons zijn vier patiënten van in de 40 bekend, maar dat betekent niet dat er niet meer bestaan. Omdat genetische testen vooral op kinderen worden uitgevoerd, weten we niet hoeveel oudere patiënten er zijn.

## Bijten

*Hoe kun je een kind afleren te bijten. En heeft het gebeten hoe kun je ze dan hun kaak laten ontspannen?*

CO Voor de onderliggende frustratie bij een kind zijn meestal twee redenen. De eerste is impulsiviteit. Je kunt niet wachten, dus als jou gevraagd wordt om te wachten en iets te doen wat je niet wilt doen, dan kan dat als 'trigger' werken. Veel mensen met een ernstige handicap bijten op dit soort momenten op de achterkant van hun hand. Wij kijken meestal eerst in welke situatie dit gedrag getriggerd wordt. Vervolgens besluiten we wat een juiste respons kan zijn in die situatie. Dan plaatsen we het kind in zo'n situatie en belonen het wanneer het de alternatieve reactie kiest. In het begin, moet dit vaak herhaald en zwaar beloond worden en na een langere tijd kan dat steeds minder worden.

HM Wij kijken ook naar de sensorische behoeften van het kind. Wat heeft een kind zonder communicatievaardigheden eraan zich te bijten? Kinderen met een verstandelijke handicap ontvangen en behandelen informatie heel anders. Misschien is de druk wel een fijn gevoel en is het helemaal niet nodig het bijten af te leren. Misschien dat de behandeling kan worden aangevuld met sensorische ervaringen door de dag heen, kalmeringsstrategieën, misschien een diepe krachtige massage en activiteiten – En zorg ervoor dat als de behoefte om te bijten blijft bestaan dit op een gecontroleerde manier gebeurt, bijvoorbeeld op een bijtring.

SA Als uw kind zijn frustratie een keer op een juiste manier uit, is het belangrijk dit te bevestigen en te belonen.

## Zelfbevrediging

Vraag *De netste manier om dit te zeggen is dat mijn dochter aan zelfbevrediging doet. Soms is het zo heftig dat het lijkt of ze een epileptische aanval heeft. Als ze zich niet lekker voelt wordt het extreem en kan ze agressief worden, als je haar probeert tegen te houden. Soms wordt het ook veel als ze moe is en niet kan slapen. Hoewel ik het niet echt erg vind als het rond bedtijd is, maak ik me zorgen als het zo intens is.*

HM Dit komt vaker voor. In onze ervaring moet het vroeg aangepakt worden, want hoe langer het duurt, hoe meer het een vaste gewoonte wordt en daarmee wordt het dus steeds moeilijker te stoppen. Als je kan ingrijpen en het gedrag van je kind kan aanpassen is dat prima. Als dit erg veel moeite kost is het gedrag waarschijnlijk al ingeworteld. Het gedrag is sensorisch, het begint als een sensorische drang, maar wanneer het kind doorkrijgt dat het gedrag best fijn is kan het een gewoonte worden. Als je haar probeert bij te sturen terwijl ze in deze intense fase zit zal ze agressief worden. Kijkend naar de sociale omgeving is het ook goed de boodschap te geven dat het niet goed is dit te doen wanneer er mensen bij zijn. Zodra het kind dat kan differentiëren, kan het leren het alleen in de slaap- of badkamer te doen.

Ouder Wij hadden een aantal strategieën die op school werkten. De leraar zei dan: "Handen op je knieën". Thuis weet ze dat het iets privé is en dat ze het niet in het bijzijn van anderen moet doen. Zij gaat dan naar boven en doet de deur dicht.

HM Als ze nog jong is kun je haar op een rustige manier verplaatsen, zodat ze de associatie maakt dat het niet op de bank mag, maar OK is in de slaapkamer. Misschien werkt het om haar meer sensorische stimulatie te geven zodat ze dezelfde gevoelens krijgt zonder zichzelf te hoeven bevredigen. Het kan de moeite waard zijn een sensorisch onderzoek te laten doen, omdat ze misschien hypersensitiviteitsproblemen heeft. Misschien kan ze een aantal oefeningen doen die haar hetzelfde gevoel geven op een andere manier. Probeer een dagboek bij te houden van wanneer ze het doet. Wij zouden zeker ook kijken of ze geen urineweg-infectie of spruw heeft en vraag aan je arts wat voor fysieke problemen hier nog meer aan ten grondslag kunnen liggen.

## Zindelijkheid

**Vraag** *Mijn zoon heeft een probleem met zindelijkheid. Ik weet niet zeker of dit een gedragsprobleem of een leerprobleem is. Hij is bijna tien en wij proberen het nu al sinds hij vijf was. Nu houdt hij zijn plas op als je hem probeert te leren naar het toilet te gaan. Dat doet hij ook als hij gestrest of opgewonden is. Zijn kinderarts verzekert ons dat hij volledig gevoel heeft en het is volgens hem een goed teken dat hij zijn plas op kan houden. Maar hij houdt het zo lang op tot hij helemaal verdraait zit en het duidelijk ongemakkelijk voor hem is. Ligt hij dan in bed dan laat hij alles gaan. We hebben geen idee hoe we hem kunnen helpen. We hebben al met een incontinentieadviseur en de kinderarts gepraat.*

**CO** Het klinkt alsof hij regels heeft over waar hij wel of niet naar het toilet mag gaan. Je zou het misschien kunnen opvatten als angstgerelateerd gedrag.

**Ouder** Mij valt op dat naarmate hij ouder wordt zijn angstigheden merkbaar toenemen.

**CO** Ik zou contact zoeken met een GZ psycholoog, want het klinkt alsof dit het gevolg is van een angststoornis, waarbij klinische psychologie zou kunnen helpen te begrijpen waarom hij deze speciale regels heeft gevormd.

**Ouder** Hij heeft vrij rigide regels over dingen die dagelijks of wekelijks moeten gebeuren. Hij heeft een rooster van twee weken in zijn hoofd, zelfs voor de dingen die hij eigenlijk niet wil doen.

**CO** Over het algemeen is het devies bij het veranderen van dat soort regels om de veranderingen niet te ingrijpend te maken. Mensen reageren beter op een geleidelijke verandering. Misschien staan er nog goede tips op de website van de Nationale Autistische vereniging (NAS) ([www.nas.org.uk](http://www.nas.org.uk))

**HM** Op de NAS website staan verhalen die je kunt downloaden. Bovendien staan er een aantal geweldige boeken voor kinderen die graag via plaatjes communiceren. Het kan helpen om met dit soort plaatjes verhalen te maken om het kind dingen uit te leggen.

## Behandeling

**Vraag** *Voor dit weekend had ik het idee dat een genetische aandoening zo fundamenteel van aard is, dat deze niet behandelbaar kan zijn. Maar in de presentatie van vanmorgen werd gesproken over medicijnen die de verbindingen tussen de neuronen in de hersenen misschien kunnen herstellen. Kunt u zeggen hoe lang het zal duren voordat zo'n therapie beschikbaar is en wat uw verwachting is over de effectiviteit?*

**SY** Deleties kunnen verschillen in grootte en we weten dat het belangrijke gen EHMT1 mist in alle patiënten, maar er zijn andere genen die mogelijk ook een rol spelen, bijvoorbeeld in het veroorzaken van epileptische aanvallen of andere kenmerken. We hebben geen idee welke genen verantwoordelijk zijn voor deze kenmerken. Het is een aandoening die de vroege ontwikkeling verstoort, dus je kunt waarschijnlijk niet alle afwijkingen met terugwerkende kracht herstellen. Maar je misschien wel gericht iets doen aan sommige kenmerken.

*Met dank aan Louis Ates voor de vertaling en Tjitske Kleefstra voor controle op de inhoud.*

Voor ondersteuning, contact met andere families en verdere informatie:

Rare Chromosome  
Disorder Support Group  
PO Box 2189, Caterham,  
Surrey CR3 5GN, UK  
Tel/Fax: +44 (0) 1883 330766  
[info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org)  
[www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)

*Unique*

**zeldzaam**

Netwerk Zeldzaam  
VG Netwerken  
Postbus 85278, 3508 AG UTRECHT  
T 030 2363783  
E [m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl](mailto:m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl)  
[www.vgnetwerken.nl](http://www.vgnetwerken.nl)  
[www.zeldzame-syndromen.nl](http://www.zeldzame-syndromen.nl)