

OORZAAK BEKEND

Het kennen van de oorzaak van de verstandelijke beperking is belangrijk om goede zorg te kunnen verlenen. Toch is bij meer dan vijftig procent de oorsprong van de beperking onbekend. Het consortium 'Sterker Op eigen benen' onderzoekt daarom de genetische oorzaken. Met nieuwe technieken lukt het om bij 22 procent van de onderzoeksgroep een diagnose te stellen.

Door Max Paumen (artikel komt in Markant, februari 2011)

"De betrokken familieleden van alle mensen bij wie we een diagnose vinden, nodigen we uit voor een gesprek," vertelt Arts-onderzoeker Marjolein Willemsen. "De meesten zijn opgelucht en blij om eindelijk een diagnose te horen. Het is fijn om te weten waarom hun broer, zus of kind zo is als ie is én dat hij of zij lijkt op anderen met hetzelfde syndroom. Ze krijgen de mogelijkheid zich aan te sluiten bij een patiëntenvereniging waarin ze hun ervaringen kunnen uitwisselen. Het kan ook opluchten zeker te weten dat de ouders geen aandeel hebben gehad in het ontstaan van de verstandelijke beperking. Want daarover voelen ze zich soms schuldig: hebben we iets verkeerd gedaan tijdens de zwangerschap of na de geboorte? We horen veel verhalen van ouders die met hun kind tijdens de kindertijd heel veel artsen hebben bezocht op zoek naar een diagnose. Zonder resultaat. Zij krijgen nu erkenning voor hun eigen inzicht en dat ze destijds geen 'spoken' zagen."

Het onderzoek naar genetische oorzaken van een verstandelijke beperking begon in april 2008 onder de titel 'Oorzaak onbekend'. Het is een initiatief van het consortium Sterker Op Eigen Benen, een samenwerkingsverband van het UMC St Radboud Nijmegen en de instellingen Pluryn, Dichterbij en Siza. Dit consortium

heeft verschillende onderzoeksprojecten die gericht zijn op het verbeteren van de zorg zodat cliënten 'sterker op eigen benen' komen te staan. De onderzoeksgroep bestaat uit mensen waarvan de oorzaak van de verstandelijke beperking onbekend is. Willemsen: "We selecteren hen uit een populatie van ongeveer 8000 cliënten bij Pluryn, Dichterbij en Siza. We nodigen ze uit op de polikliniek te komen, die speciaal voor dit onderzoek is opgericht. Rond de 200 cliënten meldden zich aan voor deelname. In oktober 2010 hebben we 142 onderzoeken afgerond. Bij tweederde (65%) vinden we een of andere afwijking. Een derde van deze afwijkingen houdt rechtstreeks verband met de beperking. Dit betekent dat we bij ruim twintig procent van de deelnemers een verklarende diagnose vinden. Van de overige gevonden afwijkingen heeft een derde mogelijk een verband en een derde zeker géén verband met de verstandelijke beperking."

Willemsen doet het onderzoek samen met klinisch geneticus Tjitske Kleefstra en Arts Verstandelijk Gehandicapten (AVG) Hanneke Rensen op een speciaal daarvoor opgerichte polikliniek. "Het onderzoek begint met een vraaggerek," vervolgt Willemsen, "zijn er problemen geweest rond zwangerschap of geboorte? Hoe verliepen de ontwikkelingsmijlpalen? Wat voor

medische problemen zijn er? We nemen ook een familieanamnese (ziektegeschiedenis) af. Daarna volgt een lichamelijk onderzoek. Dit bestaat uit het goed bekijken van de uiterlijke kenmerken van de cliënt. We meten lengte, gewicht, schedelomvang en andere lichaamsmaten zoals de afstand tussen de ogen en de oorlengte. Aan de hand van uiterlijke kenmerken proberen we een mogelijk aanwezig syndroom te herkennen. We maken foto's, ook om eventueel aan collega's voor te leggen. Soms vragen we nog aanvullende onderzoeken aan zoals het laten maken van röntgenfoto's bij vermoeden van afwijkingen aan het skelet."

Als laatste wordt bloed afgenomen voor uitgebreid chromosomenonderzoek. Willemsen: "Vroeger werd dat microscopisch gedaan en kon je alleen de grovere veranderingen in de chromosomen zien. Nu doen we een submicroscopische analyse met een DNA chip. Daarmee kun je heel kleine veranderingen of ontbrekende stukken op de chromosomen onderscheiden. Een deel van de onderzoeksgroep heeft al een keer genetisch onderzoek gehad, maar dan met de oude, microscopische techniek waardoor een eventuele afwijking er niet uit was gekomen. Bij een aantal van hen is dat nu wel gebeurd, dankzij de nieuwe methode."

De genetische oorzaken van een verstandelijke beperking zijn in twee hoofdgroepen in te delen: de chromosomale oorzaken die met (sub)microscopisch onderzoek zijn vast te stellen en monogenetische oorzaken. "Daarbij ligt de fout in een gen," legt Willemsen uit. "Dat is een niveau lager dan het chromosoom, dat heel veel verschillende genen bevat. Daarom doen we

soms gericht DNA onderzoek als we een bepaald syndroom vermoeden na het doen van klinisch onderzoek. Binnenkort doen nog geavanceerdere technieken hun intrede, zoals Next Generation Sequencing (NGS, zie kader). Daarmee kunnen we de bouwstenen van vrijwel alle genen in het DNA van één persoon heel nauwkeurig onderzoeken. Hiermee verwachten wij dat het aantal diagnoses nog verder zal toenemen."

Het overgrote deel van de onderzoeksgroep (83%) bestaat uit volwassenen. Dat is volgens Willemsen uniek omdat bij deze groep weinig bekend is over de oorzaken van de verstandelijke beperking, in tegenstelling tot kinderen die van meet af aan onderzocht worden met de nieuwste technieken. Willemsen: "Als je een diagnose hebt, kun je beter voorspellen hoe een ziekte zal verlopen. Ouders vragen soms: hoe zal het mijn kind vergaan als het ouder wordt? Daar krijgen we nu antwoorden op. Zo is bij iemand een syndroom vastgesteld waarbij te weinig geslachtshormoon wordt aangemaakt. Dat kan leiden tot complicaties als botontkalking of hart- en vaatproblemen. Als je dat weet, kun je nu al werken aan preventie. Bijvoorbeeld door meer bewegen, hormonen toedienen en letten op combinaties van medicijnen." Ook zijn er syndromen aan het licht gekomen waarbij sprake is van achteruitgang van het gezichtsvermogen op latere leeftijd. "Met deze kennis kun je daarop gericht screenen," aldus Willemsen. Andere syndromen kennen specifieke ontwikkelingsproblemen, zoals het wel kunnen begrijpen van taal, maar het niet kunnen spreken. Willemsen: "Is dit syndroom bekend bij een persoon, dan weet je dat je niet hoeft te investeren in logopedie, maar wel in het aanleren van

andere vormen van communicatie. Het weten van de oorzaak van de verstandelijke beperking is dus belangrijk om goede en op maat gesneden zorg te kunnen verlenen."

Toch zijn professionals bij instellingen niet altijd op de hoogte van de mogelijkheid om dergelijk genetisch onderzoek te doen. "Vaak is de reactie: er is al genetisch onderzoek gedaan en toen is niets gevonden. Maar dat is vaak onderzoek met de oude techniek waarmee je niet alle afwijkingen kon opsporen. Eigenlijk zou iedere cliënt die nog geen diagnose heeft, dit onderzoek moeten krijgen. Jaarlijks vinden bij de zorginstellingen zorgplanbesprekingen plaats. Daar zou de oorzaak van de verstandelijke beperking ook aan de orde moeten komen. Weten we de oorzaak en zo ja, wat weten we daarover? Na zo'n zorgplanbespreking wordt soms besloten om onderzoek te laten doen. Soms is helaas ook de reactie: 'wat heb je aan zo'n onderzoek? Beter niet doen, het is veel te belastend...' Wat iemand eraan heeft, is niet altijd te voorspellen. Dus ik zou zeggen: doen."

De polikliniek gaat in principe niet dicht na dit onderzoek. Willemsen: "Ons streven is om hem in een of andere vorm te laten voortbestaan en dat er naast diagnostiek ook follow-up gaat plaatsvinden. Misschien kan deze polikliniek een onderdeel worden van de zojuist opgerichte afdeling Geneeskunde voor mensen met verstandelijke beperkingen in het UMC St Radboud. Artsen beginnen nu steeds vaker mensen te verwijzen naar onze poli. Het zou daarom jammer zijn als we ermee moeten stoppen. Maar uiteraard kun je voor diagnostiek en erfelijkheidsadvies altijd terecht op onze reguliere polikliniek Klinische genetica."

Chromosomale afwijkingen

Normaal gesproken heeft iemand 23 paar chromosomen. Van ieder paar is één chromosoom afkomstig van de moeder en één van de vader. Op de chromosomen liggen alle erfelijke eigenschappen vast, waaronder de normale ontwikkeling van de hersenen. Als er een verandering van de chromosomen heeft plaatsgevonden kan dit een verstoring veroorzaken van de normale ontwikkeling van de hersenen en leiden tot een verstandelijke beperking. Om deze oorzaken gaat het onder andere bij dit onderzoek.

Max Paumen, november 2010

Kaders:

Chromosomale afwijkingen

Normaal gesproken heeft iemand 23 paar chromosomen. Van ieder paar is één chromosoom afkomstig van de moeder en één van de vader. Op de chromosomen liggen alle erfelijke eigenschappen vast, waaronder de normale ontwikkeling van de hersenen. Als er een verandering van de chromosomen heeft plaatsgevonden kan dit een verstoring veroorzaken van de normale ontwikkeling van de hersenen en leiden tot een verstandelijke beperking. Om deze oorzaken gaat het onder andere bij dit onderzoek.

Next Generation Sequencing

Hoewel het chromosomenonderzoek al sterk verbeterd is, kun je toch nog informatie missen. Met de techniek Next Generation Sequencing (NGS) is het mogelijk om de complete DNA code te onderzoeken. Hiermee kunnen nog meer onbekende oorzaken worden opgespoord. Het genetisch materiaal dat is verkregen bij het onderzoek 'Oorzaak onbekend', wordt daarom opgeslagen in een database om in

de toekomst te kunnen analyseren. UMC St. Radboud deed dit inmiddels bij 10 kinderen met een verstandelijke beperking. Hieruit bleek dat de genetische veranderingen meestal zijn ontstaan door mutaties in de ei- of zaadcel van de ouders. Dat betekent

dat de beperking niet overerfbaar is. Zes van de tien kinderen hadden twee afwijkende genen die naar alle waarschijnlijkheid hebben geleid tot de verstandelijke handicap.