



Vak

3.A.2

Samenvatting

Hoorcolleges week 10

Hoorcolleges

Hoorcollege 1: Congenitale afwijkingen van het centraal zenuwstelsel

De hersenen bestaan uit de cortex (gyri en sulci), het cerebellum, de hersenstam, etc. 1-2% van de westerse bevolking heeft mentale retardatie (daar valt ook epilepsie, ADHD, dyslexie onder, maar die ontstaan vaak later). Het brein heeft 10^{11} neuronen die elk input krijgen van 10^5 neuronen.

Oorzaken: omgeving (alcohol) of genetisch (>1000 genen).

Stadia van de vorming van neuraalbuis en brein:

1. Primitiefknoop + AVE. De neuraalbuis sluit samen vanaf het midden. De neurale lijstcellen migreren en vormen neuraal stelsel (neural crest) wat het perifere zenuwstelsel wordt.. Pathologie in dit stadium (geen sluiting): spina bifida, anencphalie, myelomeningocele, occipitaal encephalocele, frontonasaal encephalocele. Er is een associatie met de inname van foliumzuur.
2. Dorsoventrale patroonvorming (ventraal motorisch, dorsaal sensorisch globaal). Het notochord maakt een gradiënt door Shh en vanaf de dakplaat zorgt BMP voor die gradiënt, waardoor in de neuraalbuis een ventrale kant met motorneuronen en een dorsale kant met sensorneuronen ontstaan.
3. Anterior-posterior patroonvorming ontstaat door FGF en shh. In week 4 ontstaat het prosencephalon (in week 6 het teleencephalon en diencephalon), het mesencephalon (vormt uiteindelijk samen met pros teleencephalon en diencephalon het cerebrum) en het rhombencephalon (wordt metencephalon/cerebellum en myelencephalon/medulla). Pathologie in dit stadium: holoprocencephalie (geen hersenscheiding, wat bij ernstige vormen leidt tot cyclopia en bij milde vormen tot hypotelorisme en hazelip. 25% van de mutaties die oorzaak zijn van deze ziekte bevinden zich in het shh gen, waardoor er geen vorming is van het teleencephalon uit het prosencephalon).
4. Neurogenese (ventriculaire zone, celdeling vindt plaats aan de binnenkant van de neurale buis). Pathologie: microcephalie (kleine hoofdomvang, mentale retardatie, problemen met motoriek en smaak door gestoorde celdeling), macrocephalie (zeldzamer: teveel celdeling door PTEN mutatie: PTEN onderdrukt namelijk de groei), megalencephalie, hydrocephalie (vloeistofoverschot door verstopping aquaducts Sylvii).
De oorzaken hangen allemaal samen met de mechanismen die betrokken zijn bij celdeling, dit kan genetisch maar is in 80% door omgevingsfactoren (alcohol, drugs, infectie).
5. Migratie/differentiatie langs de neurale buis. Door migratie ontstaan verschillende lagen in de cortex. Er vindt horizontale deling plaats: één van de dochtercellen stop met delen en gaat migreren langs de radiale gliacellen, De jongere cellen halen de oudere kaag in en komen daar boven op te liggen. De jongste neuronen zitten dus buiten. Pathologie: periventriculaire nodulaire heterotopie (deel van de cellen migreert niet en blijft in de ventrikel zitten door een mutatie in filamine A), lissencephalie (gladde hersenen: geen gyri, verdikte cortex, een hypoplasie van het cerebellum. Dit komt door een mutatie van Reln: het Reln netwerk geeft een signaal aan de migrerende cel om te stoppen van binnen naar buiten (door uitschakeling van geactiveerd Reln), zodat bij een mutatie de oude cellen buiten zitten en de jonge binnen.), Cobble Stone lissencephalie (mutatie in glycogeen eiwitten, waardoor de neuronen verder kunnen doorgroeien tot buiten de hersenen).

6. Tangiele migratie is een complexere vorm van migratie. Verstoring zou van invloed zijn op het ontstaan van epilepsie (hierboven genoemde migratie is radiale migratie).
7. Apoptose bepaalt de grootte van neuronale populaties. Overleving van zenuwcellen ontstaat door verbinding met een gebied, indien geen groeiverbinding dan geen groeifactor en dus apoptose.

Hoorcollege 2: Afwijkingen romp en ledematen

Prevalentie bovenste extremiteiten: 1 op 500. Waarschijnlijk zelfs hoger (abortus, spontane abortus, milde afwijkingen). Het komt verder vaker voor met een hogere maternale leeftijd. Etniciteit speelt ook een rol. Bij 50% ook nog sprake van een andere afwijking, en is zelden teratogeen. Ontstaan is dus meestal spontaan.

Trigger duim

- Niet cognitaal, wel verworven maar in de eerste maanden na geboorte al
- Meestal ontdekking na een trauma
- Is anders dan een trigger vinger, dit komt juist vaak bij volwassenen voor en heeft een andere therapie beleid dan bij een kind.

Syndactylie

- Cognitaal, vaak bij apart syndroom
- Kan ook verworven zijn, door bijv. een brandwond
- Falen in apoptose
- Meestal bij een middelvinger-ringvinger, en dan ook vaak gepaard met je 2^{de} en derde teen
- Als het tussen een ringvinger en een pink voorkomt → syndroomaal
- Kan (in) compleet complex/simpel van vorm zijn. Complexe houdt in via bot, simpele houdt in via huid.

Huid apoptose in de handen gaat van distaal naar proximaal. Hierdoor is er ook een incomplete vorm mogelijk. Botapoptose is juist van proximaal naar distaal, hierdoor is dus de complexe vorm mogelijk.

Hoorcollege 3: Spina bifida (neuraalbuisdefecten)

Spina bifida: niet sluiten van de neurale buis

Vormen:

- I. Wervelkolom
 - a. Spina bifida aperta
 - Meningocele
 - Menogomyelocele
 - b. Spina bifida occulta
 - Pathologisch filum terminale
 - Lipomeningomyelocele
 - Diastematomyelie
- II. Cranieel
 - Cranioschisis
 - Anencephalie

- Encephalocoele

Arnold Chiari malformatie: achterhoofdsgat te breed (opening naar ruggenmerg), waardoor druk op de hersenstam door kleine hersenen omdat deze verzakken.

Therapie spina bifida: defect sluiten en bedekken en als het kan zo weinig mogelijk neurale weefsels weghalen.

- Hydrocephalus: drain, liquor richting vrije buikholte die wordt opgenomen door peritoneum, vroeger vaak afvoer in v. cava. Een andere mogelijkheid is een directe verbinding holtes hersenen zodat je bypass maakt

Lange termijn consequenties:

- Neurologisch
 - Hydrocephalus
 - IQ
 - Teethered spinal cord syndroom
 - Arnold Chiari malformatie
- Orthopedisch

Hoorcollege 4: Mentale retardatie

Definitie:

Mentale retardatie (MR) = onvoldoende ontwikkeling van cognitieve en adaptieve functies ontstaan <18^e jaar.

Die diagnose wordt gesteld na een formeel psychologische test, die niet perse door een arts moet worden afgenomen.

Ontwikkelingsachterstand (<2.5 jaar, achterstand kan nog ingehaald worden) → psychomotorische achterstand → mentale retardatie (>2.5 jaar) / verstandelijke handicap / beperking (bij volwassen leeftijd)

Vaststellen na formeel psychologische test:

IQ 100 ±15 = normaal

IQ 70-85 = zwak begaafd

IQ < 70 = retardatie:

- IQ 50-70 milde retardatie
- IQ 35-50 matige retardatie
- IQ 20-35 ernstige retardatie
- IQ <20 diepe retardatie

Er bestaan normaalwaarden met daarin ontwikkelingsmijlpalen en een spreiding van de leeftijd waarop het kind deze doorlopen moet hebben. Afhankelijk van de leeftijd van een kind kun je dus zeggen of het achterloopt in de ontwikkeling. We onderscheiden 4 gebieden van mijlpalen: sociale adaptieve functie, fijne motoriek, taal en grove motoriek.

Alarmsignalen: niet halen mijlpalen, stilstand of regressie, niet reageren op geluid, geen oogcontact na 6^{de} week, neurologische verschijnselen: spierzwakte, tonusprobleem, epilepsie, abnormaal contactname (kind dat bijvoorbeeld niet geknuffeld wil worden).

Etiologie (in Nederland):

- 50.000 kinderen volgen speciaal basisonderwijs

- 3% van alle basisschoolleerlingen (1.6 miljoen)
- 60.000 geregistreerde kinderen met IQ <50

Prevalentie:

- 0.8-1% in de algemene bevolking
- lichte verstandelijke handicap (IQ 50-70): 3.9 per 1.000
- matige tot ernstige handicap (IQ <50): 3.8 per 1.000

Oorzaken van mentale retardatie:

- 4-28% chromosomale abnormaliteiten
- 3-7% syndromen
- 3-9% monogenetische aandoeningen
- 7-17% structurele CZS abnormaliteiten
- 2-10% complicaties van prematuriteit
- 5-13% omgevingsfactoren of teratogenen (prenataal: infecties, alcohol, roken → te voorkomen!)
- 3-12% "culturele-familiaire" mentale retardatie
- 1-5% nieuwe "unieke" syndromen
- 1-5% metabole of endocriene oorzaken
- 30-50% oorzaak onbekend

<i>Ernstige MR</i>	<i>Milde MR</i>
55% prenatal	23% prenataal
15% perinataal	18% perinataal
12% postnataal	4% postnataal
18% oorzaak onbekend	55% oorzaak onbekend

Verworven oorzaken voor MR:

- Teratogenen
- FAS (foetaal alcohol syndroom):
 - o Niet dosisafhankelijk, geen minimale veilige dosis bekend
 - o Ook afhankelijk van het metabolisme van de zwangere vrouw en foetus
 - o Zeer gevarieerd spectrum van diverse afwijkingen, soms niet duidelijk → diagnose vaak anamnese afhankelijk
 - o 35-50% van de zwangeren drinkt minimaal 2 glazen alcohol per dag
- Maternale medicatie / metabool defect
- Asfyxie
- Hypoglycemie
- Infecties:
 - o Prenataal: Rubella, CMV, toxoplasmose
 - o Perinataal: Streptococcus, Listeria
 - o Postnataal: meningococci, pneumococci

Genetische oorzaken voor MR:

- Numerieke chromosoomafwijkingen:
 - o numerieke defecten in autosomen of geslachtschromosomen
 - Voorbeelden: trisomie 21, 13 of 18
 - o mozaïcisme voor numerieke afwijkingen
- Structurele defecten van chromosomen:
 - o frequente (4p- Wolf-Hirschhorn (griekse helmgeel), 5p- Cri du Chat)

- gevonden met FISH (VeloCardioFaciaal, Williams)
- gevonden met behulp van MLPA, microarray CGH
- Gendefecten
 - metabole stoornissen
 - ontwikkelingsdefecten (hydrocephalus, holoprosencefalie)
 - genen betrokken bij chromatine structuur, genexpressie, transcriptie, translatie (Rett, Noonan, Angelman)
 - polygene en multifactoriele afwijkingen (spina bifida)
 - genetisch bepaald syndroom door nog onbekend gen (Kabuki syndroom)

Fragiele X syndroom (Martin-Bell syndroom):

- X-linked recessief met anticipatie (CGG repeats in FRAXA gen)
- Prevalentie mutatie → 1:6.000 mannen, 1:8.000 vrouwen
- Prevalentie pre-mutatie → 1:813 mannen, 1:250 vrouwen
- Cave bij pre-mutatie: FXTAS (30%) en POF (13-25%)
- Lichamelijk:
 - lang gelaat
 - grote oren
 - groot hoofd
 - grote testikels (na puberteit)
 - kipeborst
 - scoliose
 - hyperlaxe gewrichten
- gedrag:
 - vriendelijk, maar vladderig
 - vermijden van oogcontact
 - hyperreactiviteit
 - autisme

Diagnose stellen is belangrijk want je kunt problemen voorkomen en behandelen (bijvoorbeeld bij metabole ziekten) en je kunt onderzoek naar beloop van de ziekten en complicaties zodat je aan preventie kan doen (bijvoorbeeld bij bijkomen van hart- of nierafwijkingen). Daarbij is het ook belangrijk voor een eventueel herhalingsrisico.

Onderzoek bij mentale retardatie (NVK richtlijnen):

1. 1^e fase:

- uitvoerige (familie) anamnese
- lichamelijk onderzoek (incl. neurologisch onderzoek)
- audiologisch / audiometrisch onderzoek
- oogheelkundig onderzoek

2. 2^e fase:

- eventueel consult andere disciplines (derma, neuro, klinisch geneticus)
- aanvullend onderzoek (DNA, MRI, EEG, lab genetisch etc)

Anamnese:

- zwangerschap en geboorte
- geslacht (MR komt vaker voor bij mannen)
- niveau van MR → psychologische test
- familie geschiedenis

- epileptische consulten
- afwijkend gedrag
- fluctuatie van symptomen → denk aan stofwisselingsprobleem

Dystrophia Myotonica (ziekte van Steiniert):

- Skeletspier: myotonie, zwakte
- Oog: cataract
- Hart: aritmieën
- Endocrien: infertiliteit, testis atrofie, diabetes, hypothyreoidie
- CZS: mentale retardatie
- Zwangerschap: obstetrische risico's
- Autosomaal dominante aandoening met anticipatie
- Oorzaak: CTG trinucleotide repeat expansie in het DMPK gen
- Milde: 50-150 repeats, klassiek: 100-1000/1500 repeats, congenitaal: >1000->2000 repeats

Syndroom van Soltos:

- Macrosomie en macrocefalie
- Hypertelorisme
- Grote handen en voeten
- Vooruitlopende skeletleeftijd

Algemene regels voor lichamelijk onderzoek bij kinderen:

- stop
- kijk
- luister
- gebruik je zintuigen (ook ruiken)

Lichamelijk onderzoek:

- hoofdomvang: normaal, groot, klein, verandering in tijd, altijd schedelomtrek meten
- ogen: abnormale bewegingen, optisch atrofie, retina afwijkingen, fundus onderzoek
- gelaat: dysmorfe kenmerken, spierzwakte
- haar: kleur en textuur
- huid: pigmentatie (te veel of te weinig, gegeneraliseerd of plaatselijk)
- ledematen: hypotonie, hypertonie, dystonie, ataxie, bewegelijkheid van de gewrichten

Wolff-Hirschhorn syndroom ((partiële) monosomie 4p):

- Microcefalie en korte lengte
- Minor anomalies:
 - preauriculaire fistel
 - afwijkende handlijnen links
 - glandulaire hypospadie
- Diepe MR, epilepsie
- Interstitiële Microdeletie 4p16.3 (submicroscopische)/ Microscopische 4p- deletie

Syndroom van Angelman:

- Geen spraak ontwikkeling
- Hyperactief gedrag, lijkt vrolijk

- Slaapstoornis en Epilepsie
- Houterige motoriek met brede gangspoor
- Rand-microcefalie
- Globaal ontwikkelingsachterstand, autisme
- Fladderige handbewegingen bij spanning
- Faciale dysmorphieën
- Oorzaken: Mutatie maternaal gen chromosoom 15q11 (indien paternaal= Pradar-willi syndroom)
 1. Microdeletion (FISH) 70%
 2. UPD 7%
 3. Imprinting defect 3%
 4. **UBE3A** mutation 10%
 5. cause unknown 10%

Classificatie belangrijk om verschil te maken tussen op elkaar lijkende syndromen zoals Angelman, Mowat-Wilson en Pitt-Hopkins syndroom.

2^e fase aanvullend onderzoek:

(klinisch geneticus, metabole kinderarts, (kinder)neuroloog)

- neuroradiologisch (MRI) → indicaties:
 - o microcephalie of macrocephalie
 - o abnormale schedel
 - o neurologische symptomen: epilepsie, spasticiteit, dystonie, ataxie
 - o met MRI + ¹H-MRS spectroscopie kun je een aantal hersenmetaboliëten kwantificeren/meten.
- neurofysiologisch onderzoek (EEG) → bij epilepsie
- moleculair onderzoek:
 - o karyogram: tegenwoordig vaak microarray gedaan
 - microdeletie onderzoek
 - subtelomeren onderzoek
 - o DNA onderzoek:
 - Fra-X onderzoek
 - o Metabool/endocrien onderzoek:
 - Kans om iets te vinden is slechts een paar procent
 - Belang van het onderzoek is de mogelijkheid van behandeling als er een stofwisselingsziekte gevonden is.

Hoorcollege 5 : Een kind met Downsyndroom
--

Incidentie: circa 1-2/1000

Circa 200-300 per jaar in NL

Trisomie 21:

- Niet-erfelijke vorm (94%)
 - Non-disjunction
 - Risico neemt toe met leeftijd moeder
- Erfelijke vorm van translocatie (5%)
- Mozaïcisme (1%)

Mortaliteit 1^e jaar <15%

Levensverwachting >50 jaar >50%

Uitwendige kenmerken bij syndroom van Down:

- gelaat:
 - o epicanthusplooï
 - o upslant oogspleet
 - o vlak gelaat / smal midface
 - o grote fontanellen
 - o grote tong (macroglossie)
 - o kleine oren en mond
 - o bracyocephalie, korte nek
- handen:
 - o 4-vingerlijn
 - o Brachydactylie
 - o Clinodactylie
 - o Syndactylie (meestal tussen dig 3 en 4)
- Voeten:
 - o gap tussen dig 1 en 2 (sandal gap)
- Groei:
 - o kleiner t.o.v. peers
 - o hypotonie

Aangeboren afwijkingen bij syndroom van Down:

- Ogen:
 - o Myopie (bijziendheid)/ strabisme
 - o Cataract
- Cardiaal:
 - o AVSD/VSD/ASD/PDA
- Luchtwegen:
 - o Nauwe en slappe (malacie) trachea / bronchi
 - o Vaker luchtweginfecties
- Intestinaal:
 - o Oesophagus / duodenum / dunne darm / anus atresie
 - o Morbus Hirschsprung
 - o Pancreas annulaire
 - o Voedingsproblemen
 - o Coeliakie
 - o GER
 - o obstipatie
- Nieren:
 - o UPJ-stenose
 - o Urethralekten
- KNO/luchtwegen
 - o Otiden/ slechthorendheid
 - o Tonsil- endenoidhypertrofie
 - o Recidiverende (B)LWI's
 - o OSAS (obstructief slaapapnoe syndroom)
- Tandheelkundige problemen
- Hematologisch
 - o Polycythaemie
 - o Transiente leukemie/ALL/AML/MDS
- Endocrien
 - o Kleinere lengte
 - o Schildklierproblemen
 - o DM
- Immunologisch

- Recidiverende infecties
- Auto-immuun aandoeningen, vitiligo, alopecia, JIA
- Obesitas
- Skelet
 - Atlanto-axiale instabiliteit (niet in botsauto, hoofd niet naar achteren voor bijvoorbeeld anesthesiologie)
 - Heup/patella-luxatie/perthes
 - Pes planes

Syndroom van Down overige aandoeningen:

- Neurologisch
 - Ontwikkelingsachterstand
 - Epilepsie (Syndroom van West → steeds zelfde patroon van een beweging)
 - Dementie
- Gedrag
 - Koppig, impulsief, snel afgeleid, veel aandacht vragend
 - Autisme, ADHD (5-10%)

Hoorcollege 6 : gezondheidszorg verstandelijke handicap
--

Belangrijkste verhoogde risico's:

- Motorische beperkingen
 - Spasticiteit, contracturen, scoliose, osteoporose, artrose
 - Verslikken → longproblemen
- Obstipatie, GER
- Epilepsie (50% bij alle verstandelijke handicaps, loopt op tot 75% in de zwaar gehandicapte patiëntenpopulatie)
- Visuele en gehoorsstoornissen
- Psychiatrische en gedragsproblemen (autisme spectrum, ADHD, depressie, angst, agressie (ook automutulatie))
- Gebrek aan lichaamsbeweging
- Overgewicht

Deze risico's zijn verhoogd door:

- Hersenschade
- Syndroom-gebonden
- Schade aan gehoororganen/ogen
- Emotionele + sociale problemen (misbruik/traumatische ervaringen)
- Ongezonde leeftijd
- Geen atypische klacht, niet-optimale communicatie
- Onvoldoende kunnen meewerken bij diagnostiek en behandeling

Diagnostiek verbeteren bij handicap: aangepaste diagnostische methoden:

1. Gezichtsscherpte kaarten:
 - Met matching
 - Minder symbolen tegelijk
2. Fluisterkaart
3. Longfunctie op basis van rustig doorademen

Hoe communiceert een verstandelijk gehandicapte patiënt?

- Soms niet op hun gemak
- Minder goed onder woorden kunnen brengen
- praat moeilijk verstaanbaar

- korte zinnen
- Tijd nodig om na te denken
- In de war of overdonderd als er teveel tegelijkertijd gebeurt
- Soms angstige of geëmotioneerde reacties
- weet naam en geboortedatum
- weet waar hij/zij woont en werkt (vaag)
- praat op niveau van een kind van ... jaar
- noemt mensen met ernstige verstandelijke beperkingen "kleine kinderen"

Hoe moet een arts praten met een verstandelijk gehandicapte patiënt?

- rustige en vriendelijke houding
- stelt de patiënt op zijn gemak door iets te vragen over huis of werk
- zegt of vraag één ding tegelijk
- spreekt in kalm tempo
- gewone woorden en korte zinnen
- geeft patiënt de tijd om na te denken
- herhaalt zo nodig in andere woorden
- kijkt steeds goed

HC 8: Inleiding op kinderpsychiatrische ziektebeelden

Componenten van ontwikkeling:

Biologisch

- Cognitief
- Emotioneel
- Sociaal

Sturende mechanismen van binnenuit van ontwikkeling; maturatie en van de omgeving; leren (aanleren en afleren).

Ontwikkeling denkprocessen: Piaget stadia

- Sensorimotorisch
- Pre-operationeel (egocentrische(voor de gek houden))
- Concreet-operationeel (wel rekenen enz.)
- Formeel operationeel (al abstract kunnen denken)

Leertheorie:

- Ongeconditioneerde reflexen
- Klassieke conditionering (Pavlov, Watson)
- Operante conditionering
 - Bekrachtiging: positief/negatief
- Observationeel leren

De ontwikkeling gedurende de eerste twee levensjaren:

- Attachement
 - Lachen
 - Angst voor vreemden → ontwikkeling geheugen (je moet ouders onthouden om vreemden te herkennen)
 - separatie
- Motoriek
- Slaap

- Taal

De ontwikkeling gedurende peuter/kleuterjaren (3-5 jaar)

- Koppigheid/ambivalentie (zowel van iemand houden, maar ook vervelend vinden)
- Zindelijkheid
- Motoriek
- Spel (spelen alsof; boefje spelen etc.)
- Angst (bijvoorbeeld voor donker)

Ontwikkeling van 6 tot 18 jaar

- Schoolleeftijd
 - Leren
 - Pre-operationeel naar concreet operationeel
 - Verbreding sociale relaties

Morele ontwikkeling:

- Psychoanalytisch: Superego (schuldgevoel)
- Cognitief: afname egocentrisme
 - Preconventioneel (straf)
 - Conventioneel (groepsnorm)
 - Postconventioneel (eigen verantwoordelijkheid)

Gezin (invloed op gedrag; 60% genetisch bepaald):

	Accepterend-reponsief kind-gericht	Afwijkend niet-responsief ouder-gericht
Eisend controlerend	Structurerend-reciproke; veel tweerichtingsverkeer in de communicatie	Autoritair; gericht op machtsuitoefening
Niet-eisend weinig controle	Toegeeflijk (permissief)	Verwaarlozend-negerend; onverschillig niet-betrokken

Agressiebevordende gezinnen:

Moeder geeft opdracht/verbod → kind weigert, schreeuwt, huilt → moeder geeft op en trekt opdracht/verbod in → negatieve bekrachtiging van gedrag → kind weigert, schreeuwt, huilt
Het is belangrijk vast te houden aan een eis.