

Syndromic Craniosynostosis: Sleeping with the enemy

Syndromale craniosynostose: Slapen met de vijand

Caroline Driessen

Syndromic Craniosynostosis: Sleeping with the enemy

Syndromale craniosynostose: Slapen met de vijand

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de Erasmus
universiteit Rotterdam

op gezag van de rector magnificus

Prof.dr. H.G. Schmidt

en volgens het besluit van het College voor Promoties.
De openbare verdediging zal plaatsvinden op

vrijdag 1 maart 2013 om 13.30uur
door

Caroline Driessen
geboren te Venlo



Stellingen:

Syndromic Craniosynostosis: Sleeping with the enemy

1. De dynamiek van de diameter van de nervus opticus maakt deze zenuw tot een gevoelige afgeleide van de intracraniele druk (dit proefschrift).
2. De OCT levert de lineaal waarmee we papiloedeem tot op de micrometer kunnen vastleggen (dit proefschrift).
3. Het natuurlijk beloop van OSAS bij kinderen met het syndroom van Apert, Crouzon en Pfeiffer laat zien: *eens OSAS altijd OSAS* (dit proefschrift).
4. De hoge prevalentie van milde OSAS bij het syndroom van Muenke en Saethre Chotzen benadrukt dat we niet alleen naar de buitenkant, maar ook naar de binnenkant moeten kijken (dit proefschrift).
5. Een routinematige decompressie van het foramen magnum bij een Chiari I malfomatie is - op basis van de negatieve slaapstudies – obsoleet (dit proefschrift).

6. Krachttraining van de pharynx musculatuur middels didgeridoo les is de oplossing voor persisterend milde OSAS bij kinderen met syndromale craniosynostose (Puhan MA *BMJ*. 2006 Feb 4; 332(7536): 266-70).

7. Externe prikkels houden de geest wakker: in tegenstelling tot de luiaard in gevangenschap, slaapt de wilde luiaard geen 16 uur maar slechts 9.6 uur per dag (Rattenborg NC *Biol Lett*. 2008 Aug 23; 4(4): 402-5).

8. No pressure, no diamonds.(Mary Case / HPHT synthesis, International Diamond Laboratories)

9. Een beetje vreemd maar wel lekker: een standaard voor schoonheid bestaat niet (Darwin 1871; Kowner R J *Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1996 Jun; 22(3): 662-75).

10. Als *Invention is 93% perspiration, 6% electricity, 4% evaporation, and 2% butterscotch ripple* (Willy Wonka / Roald Dahl) en *Genius is one percent inspiration, ninety nine percent perspiration* (Thomas Edison) dan ben ik liever inventief dan geniaal.

11. Festina lente, 't is nog zoë vruug (Frans Boermans).

Craniosynostose is een aangeboren afwijking waarbij één of meerdere schedelnaden prematuur sluiten. Deze aandoening komt voor bij 1 op de 2100 – 2500 geborenen, waarbij het in 40% deel uitmaakt van een syndroom. In dit proefschrift gaat de aandacht uit naar de kinderen met het syndroom van Apert, Crouzon, Pfeiffer, Muenke en Saethre Chotzen. Daarnaast hebben wij de kinderen geïncludeerd bij wie er tenminste twee schedelnaden zijn aangedaan maar (nog) geen syndroomdiagnose bekend is. Het is bekend dat kinderen met syndromale craniosynostose een risico hebben op verhoogde hersendruk, als gevolg van 1) een disproportie tussen de schedel en het groeiende brein, 2) veneuze hypertensie, 3) hernatie van het cerebellum, 4) hydrocephalus en 5) obstructief slaapapneu syndroom (OSAS). Om deze reden worden in ons craniofaciale centrum alle kinderen met craniosynostose op de leeftijd van 6 tot 9 maanden geopereerd waarbij de schedel wordt verruimd. Door een groter schedelvolumen te creëren wordt ernaar gestreefd de verhoogde hersendruk en de negatieve gevolgen hiervan voor het brein en de oogzenuw te voorkomen. Naast het risico op verhoogde hersendruk komt in een substantieel deel van de kinderen met syndromale craniosynostose OSAS voor. Dit geldt voornamelijk voor de kinderen met het syndroom van Apert, Crouzon of Pfeiffer, vanwege een afwijkende ontwikkeling van de bovenkaak en bovenste luchtwegen. OSAS is geassocieerd met symptomen van slechte slaap. Daarnaast kan het leiden tot oxidatieve stress en inflammatie, wat geassocieerd is met slechte groei,

veranderingen in de aansturing van bijvoorbeeld hartslag en bloeddruk en een verminderd cognitief functioneren. Tot nu toe is er niets bekend over het voorkomen van centraal slaapapneu, wat op zou kunnen treden ten gevolge van een afwijkende aansturing door hersenafwijkingen of ernstig obstructieve pathologie.

Hoofdstuk Een bevat de achtergrondinformatie over syndromale craniosynostose, verhoogde intracraniele druk en OSAS. Het beschrijft waar de hiaten zitten in de huidige kennis en welke hypothesen in dit onderzoek getoetst worden. Sinds het begin van de studie in 2007 zijn er in totaal 188 patiënten geïnccludeerd. Deze groep bestaat uit 95 patiënten die we cross-sectioneel vervolgd hebben en 93 patiënten die jonger waren dan 6 jaar oud op het moment van inclusie die we longitudinaal vervolgen tot hun 18^e. Eenenvijftig patiënten hebben (nog) geen toestemming gegeven tot deelname aan het onderzoek.

Het eerste deel van dit proefschrift beschrijft de toepassing van twee alternatieve manieren om te screenen op verhoogde hersendruk. Op dit moment wordt in ons centrum fundoscopie gebruikt, waarbij er via een verwijde pupil direct naar de oogzenuw wordt gekeken. We hebben ten eerste bekeken of we echografie kunnen gebruiken om de oogzenuw in beeld te brengen en op te meten. Deze techniek en toepassing werd reeds beschreven in het kader van kritisch zieke kinderen waarbij de hersendruk verhoogd is door bijvoorbeeld een trauma of hersenvliesontsteking. Bij deze kinderen werd op echo een toename gezien van de diameter van de oogzenuw. Hoofdstuk Twee beschrijft de toepassing bij kinderen met syndromale craniosynostose overdag.

Onze methode werd eerst getoetst door de metingen te vergelijken met metingen van de oogzenuw van dezelfde kinderen op een CT scan. Vervolgens hebben we 175x van beide oogzenuwen een echo gemaakt. De gemiddelde diameter was 3.1mm en dit is vergelijkbaar met geheel gezonde kinderen. De kinderen met het syndroom van Crouzon -welke het grootste risico hebben op verhoogde hersendruk- hadden de grootste diameter, maar deze waarde kon nog steeds als 'normaal' worden beschouwd. Bij negen kinderen was de diameter vergroot, van wie er twee kinderen ook uiteindelijk een aanvullende schedelverruiming moesten ondergaan wegens verhoogde hersendruk. Bij 125 kinderen was er parallel ook de conventionele fundoscopia verricht. Hierbij zagen we dat als er bij de fundoscopia een afwijkende oogzenuw werd gezien, de diameter op echo ook groter was in vergelijking met de normale oogzenuwen, maar ook hierbij viel op dat de gevonden waardes binnen de grenzen voor een normale diameter vallen. Echografie van de nervus opticus overdag resulteerde al met al in een sensitiviteit van 11%, een specificiteit van 97% en een positief en negatief voorspellende waarde van 40% en 86% respectievelijk.

Om te begrijpen waarom de oogzenuw maar in een klein aantal patiënten overdag vergroot was, hebben we een tweede, nachtelijke studie gestart welke beschreven wordt in Hoofdstuk Drie. In deze pilot-studie hebben we de oogzenuw gemeten van vijf kinderen met craniosynostose. Op basis van klachten en andere oogheelkundig onderzoek waren zij verdacht voor het hebben van verhoogde hersendruk en als ultiem

diagnosticum ondergingen zij een invasieve 24-uurs hersendrukmeting. Tijdens de nacht werd tijdens iedere episode van verhoogde hersendruk een echografische meting verricht van de oogzenuw.

Bij drie van de vijf kinderen was er inderdaad sprake van een verhoogde hersendruk, en de oogzenuw was bij alle drie de kinderen vergroot tijdens de tweede helft van de nacht. In de twee kinderen zonder verhoogde hersendruk waren de echo's niet afwijkend. Wij concluderen dat de diameter van de oogzenuw even dynamisch is als de hersendruk zelf. Het lijkt erop dat de diameter van de oogzenuw samenhangt met verhoogde hersendruk en dat het mogelijk gebruikt kan worden als een niet invasieve manier om meer informatie te verkrijgen over hersendruk bij kinderen met craniosynostose.

Een tweede nieuwe methode om op kwantitatieve, niet invasieve, wijze de hersendruk in te schatten is met behulp van optische coherentie tomografie (OCT) wat staat beschreven in Hoofdstuk Vier. Deze techniek gebruikt een lichtbron die grenst aan het infrarood licht en die is in staat om menselijk weefsel te penetreren zonder schade aan te richten. Dit kan worden toegepast op het netvlies via de pupil. In een groep patiënten met synostose van de pijlnaad en kinderen met het syndroom van Crouzon/ Pfeiffer hebben wij geconstateerd dat het netvlies dikker is op het moment dat er middels fundoscopie zwelling van de oogzenuw wordt gezien.

Ook bij deze groep werd gezien dat er een dikker netvlies werd gevonden bij kinderen met het syndroom van Crouzon/ Pfeiffer dan de pijlnaad synostose groep. Dit verschil verminderde als we alleen keken naar kinderen met het syndroom van Crouzon zonder afwijkingen bij fundoscopie. Als patiënten een bleke oogzenuw hadden bij fundoscopie, wat vaak gezien wordt enige tijd na het doormaken van verhoogde hersendruk, is het netvlies niet dunner dan bij kinderen met een normale oogzenuw.

In conclusie blijken zowel nachtelijke, echografische metingen van de diameter van de oogzenuw als de netvliesmetingen met behulp van OCT een objectieve manier is om een kwalitatieve afgeleide te geven van de hersendruk.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op het natuurlijke beloop van OSAS en de fundamentele gevolgen. Hoofdstuk Vijf beschrijft het natuurlijk beloop van 97 patiënten die geanalyseerd werden door herhaaldelijke slaapstudies uit te voeren. Allereerst constateerden we dat OSAS een prevalentie heeft van 68% bij kinderen met een vorm van syndromale craniosynostose, dus ook bij de kinderen bij wie de bovenkaak een normale ontwikkeling vertoonde. Bij de kinderen die niet behandeld werden observeerden we een spontane vooruitgang over de tijd. Geen enkele patiënt verslechterde naar ernstig OSAS in de periode dat wij ze vervolgden. De totale groep hebben we onderverdeeld op basis van leeftijd en syndroomdiagnose, en dan blijkt dat de grootste natuurlijke verbetering

wordt bereikt tijdens de eerste drie levensjaren. Uit deze subanalyses blijkt dat OSAS stabiel is bij kinderen met het syndroom van Apert, Crouzon of Pfeiffer. OSAS blijkt voornamelijk van milde ernst te zijn. Er is vrijwel geen bewijs over het effect van de milde OSAS op oxidatieve stress en ontsteking. Deze vraagstelling wordt beantwoord in Hoofdstuk Zes. Hierin beschrijven we de resultaten van een analyse van het bloed van patiënten met een aangeboren craniofaciale afwijking (71% syndromale craniosynostose). Er blijkt geen verband te zijn tussen oxidatieve stress en inflammatie en de slaapstudie parameters. Onafhankelijk van OSAS blijkt er wel in vrijwel de hele populatie een toename te zijn in het niveau van TNF- α . Mogelijk ligt de oorzaak van de milde stijging van het TNF- α niveau in het verlengde van de genetische oorzaak van syndromale craniosynostose.

Het derde deel van dit proefschrift beschrijft centraal slaapapneu. Uit andere populaties zoals kinderen met een myelomeningocele, weten we dat een hernatie van het cerebellum kan leiden tot slaapapneu. Wij hebben in onze patiënten groep geëvalueerd of er ook bij syndromale craniosynostose een toename is in obstructief of centraal slaapapneu ten gevolge van de hernatie van het cerebellum. In Hoofdstuk Zeven beschrijven we 71 patiënten van wie er zowel een slaapstudie als een MRI scan aanwezig was om het brein te beoordelen. De hernatie van het cerebellum zagen we bij 35% van de patiënten, en zelfs in 63% als

we alleen de patiënten met het syndroom van Crouzon/ Pfeiffer in beschouwing nemen. Het is opvallend dat bij geen van de kinderen een toename werd gezien in obstructief of centraal slaapapneu ten gevolge van de hernatie van het cerebellum.

Een extra analyse op basis van de slaapstudie uitkomsten, differentieerde drie groepen. Hierbij was er geen verschil in de verdeling van het hebben van een hernatie van het cerebellum of niet. De drie groepen bleken wel verschillend te zijn op basis van leeftijd. Deze bevinding beschrijven we gedetailleerd in Hoofdstuk Acht. Van alle kinderen in onze studiepopulatie hebben we de eerste slaapstudie geanalyseerd op de aanwezigheid van centrale apneus. Het aantal centrale apneus per uur bleek verhoogd in 3.6% van de patiënten. Hernatie van het cerebellum, OSAS en witte stof afwijkingen bleken niet te leiden tot centraal slaapapneu; jonge leeftijd bleek wel een correlatie te tonen met het hebben van centrale apneus.