

# **Intranasale insuline bij kinderen met het Phelan-McDermid syndroom**

*Een mixed-methods studie naar de invloed van insuline neusspray op de cognitieve ontwikkeling en adaptieve vaardigheden van kinderen met het Phelan-McDermid syndroom*

Lisa Boels

Studentnummer: S3702855

Begeleidster: Dr. A.M.N. Huyghen

Tweede beoordelaar: Dr. L. Batstra

Opdrachtgever: Autisme Team Noord Nederland (ATN)

Begeleidster ATN: Annemiek Landlust

Masterthesis Pedagogische Wetenschappen

Faculteit Gedrags- en Maatschappijwetenschappen

Rijksuniversiteit Groningen

11-07-2022

Aantal woorden: 8678

## **Voorwoord**

Voor u ligt de masterthesis ‘Intranasale insuline bij kinderen met het Phelan-McDermid syndroom’, welke geschreven is als afsluiting van de opleiding Pedagogische Wetenschappen, aan de Rijksuniversiteit Groningen. In dit voorwoord wil ik graag een aantal mensen bedanken die een bijdrage hebben geleverd aan dit stuk. Allereerst zou ik graag mijn scriptiebegeleidster Anne-Marie Huyghen willen bedanken voor de goede begeleiding tijdens mijn onderzoek. Daarnaast zou ik ook graag Annemiek Landlust van Autisme Team Noord Nederland willen bedanken voor het begeleiden en het delen van haar kennis over het Phelan-McDermid syndroom. Conny van Ravenswaaij-Arts en Boudien Flapper wil ik bedanken voor het regelen en uitleggen van de praktische zaken vanuit het UMCG. Tot slot wil ik de ouders bedanken die mee hebben willen werken aan dit onderzoek. Bedankt voor jullie tijd en voor het delen van jullie ervaringen.

## Samenvatting

Het Phelan-McDermid syndroom (PMS) is een zeldzame genetische aandoening die onder andere wordt gekenmerkt door een algemene ontwikkelingsachterstand, een matige- tot ernstige verstandelijke beperking en een afwezige of ernstige vertraagde spraak (Phelan & McDermid, 2012). Behandeling van het syndroom werd voor een langere tijd belemmerd omdat er geen beschikking was over een middel die de bloed-hersenbarrière kon doorbreken. Uit onderzoek van Born et al. (2002) lijkt een intranasale toediening hier de oplossing voor te zijn. Naar aanleiding hiervan is het Universitair Medisch Centrum Groningen vanuit het experticeentrum *Uniek* een proefbehandeling met insuline neusspray gestart. Het doel van deze studie was om het effect van deze behandeling op de ontwikkeling van kinderen met PMS te onderzoeken. Hiervoor is een mixed-methods onderzoek verricht, waarbij er een kwantitatieve data-analyse is uitgevoerd en semigestructureerde interviews, die zijn afgenomen bij ouders van kinderen met PMS. Uit de onderzoeksresultaten blijkt er op groepsniveau geen effect van de behandeling op de cognitieve ontwikkeling en de adaptieve vaardigheden te zijn. Op individueel niveau wordt er veel individuele variatie gevonden, niet alleen tussen kinderen maar ook binnen de kinderen zelf. Bij één van de kinderen wordt bijvoorbeeld een vooruitgang op de communicatie gezien, terwijl de andere domeinen consistent blijven na de insuline behandeling. Daarnaast wordt er op alle domeinen zowel een vooruitgang en consistentie als achteruitgang gevonden. Uit de interviewstudie met ouders blijkt dat de behandeling effect zou kunnen hebben op de cognitie, de sociale vaardigheden en op de dagelijkse vaardigheden van kinderen met PMS. Aanbevelingen voor vervolgonderzoek zijn daarom onder andere om de Sensory Profile NL en de ESSEON-R af te nemen bij kinderen met PMS, zodat er meer inzicht in het niveau van deze subdomeinen beschikbaar komt en het mogelijke effect van de behandeling hierop verder kan worden onderzocht. Daarnaast is het een aanbeveling voor de praktijk om de behandeling bij kinderen met een kalenderleeftijd van zeven jaar nogmaals af te nemen, aangezien er uit de resultaten van deze studie blijkt dat de ontwikkeling vanaf dan weer vooruit lijkt te gaan.

## **Abstract**

Phelan-McDermid syndrome (PMS) is a rare genetic disorder, characterized by a general developmental delay, intellectual disability and absent or severely delayed speech (Phelan & McDermid, 2012). Treatment of this syndrome has been hindered for a long time because of the lack of a remedy that could reach the blood-brain barrier. Research by Born et al. (2002) showed that an intranasal insulin could be the solution for this. Therefore, the University Medical Centre Groningen has started a trial treatment with intranasal insulin from the expertise center *Unique*. The aim of this study is to investigate the effect of this treatment on the development of children with PMS. Therefore a mixed methods study has been done, which consisted of a quantitative data analysis and semi-structured interviews with parents of children with PMS. The results show that there is no effect of the treatment on group level. On individual level, a lot of individual variation is found. Not only between children, but also within the children themselves. For example, improvement in communication from one of the children is seen, while the other domains remain resistant after the treatment. Progress, consistency and regression as well are found in all domains. The interview study with parents show that the treatment seems to have an effect on the cognition, the social skills and daily skills of children with PMS. Suggestions for follow-up research are to administer the Sensory Profile NL and ESSEON-R to have more insight in the social and cognitive domains. In this way the possible effect of the treatment can be further investigated. Another recommendation is to start the treatment again with children with a calendar age of seven years, because the development seems to be moving forward from then on.

## Inleiding

Phelan-McDermid syndroom (PMS) is een zeldzame genetische aandoening, als gevolg van een mutatie of deletie op chromosoom 22, waarbij het SHANK3 gen onvolledig is (Phelan & McDermid, 2012). Phelan en McDermid beschreven in 2001 de klinische kenmerken van een aantal personen met een 22q13.3 deletie. Sindsdien wordt een 22q13.3 deletie ook wel het Phelan-McDermid syndroom genoemd (Richtlijn 22q13 deletiesyndroom, 2018). Het syndroom wordt gekenmerkt door zowel verschillende somatische problemen als een algemene ontwikkelingsachterstand, matige- tot ernstige verstandelijke beperking, afwezige of ernstig vertraagde spraak, een hoge pijndrempel, warmte-intolerantie en bijzonderheden in het gedrag (Phelan & McDermid, 2012). De gedragsmatige bijzonderheden komen overeen met kenmerken van een autismespectrumstoornis (ASS), zoals problemen in het sociale contact en repetitieve gedragingen (Vogels et al., 2020). Jonge kinderen kunnen bijvoorbeeld oogcontact vermijden, angstig worden in sociale situaties en repetitief gedrag vertonen zoals, klappen met de handen (Phelan & McDermid, 2012).

De achterstand in de taalontwikkeling lijkt relatief groter dan de achterstand binnen andere ontwikkelingsdomeinen (Richtlijn 22q13 deletiesyndroom, 2018). De receptieve taal blijkt hierbij iets sterker te zijn ontwikkeld dan de expressieve taal (Zwanenburg et al., 2016). Peuters met PMS kunnen brabbelen en tot een leeftijd van drie/vier jaar ontwikkelen ze doorgaans een beperkte woordenschat. Na het vierde levensjaar kan er taal verloren gaan. Het is soms mogelijk om via communicatietraining enige woorden te herstellen, maar de taalontwikkeling zal gedurende het hele leven beperkt blijven (Phelan, et al., 2010).

In de literatuur wordt er vanuit verschillende invalshoeken over PMS geschreven. De literatuur over het genotype zegt dat PMS als een genetische stoornis kan worden omschreven als gevolg van een deletie op chromosoom 22 (Phelan & McDermid, 2012). De literatuur over het fenotype beschrijft dat de meeste patiënten met PMS ten minste één uiterlijke eigenschap hebben, maar dat er geen één specifiek voor het syndroom is. Voorbeelden van de meest voorkomende uiterlijke kenmerken zijn grote handen, lange wimpers en een spitse kin (Kolevzon et al., 2014). Tot slot beschrijft de literatuur dat het gedragsfenotype van PMS wordt gekenmerkt door een intellectuele achterstand, hypotonie, vertraagde of afwezige spraak en kenmerken van ASS (Soorya et al., 2013).

Er is niet precies bekend hoe vaak PMS in de Nederlandse bevolking gediagnosticeerd wordt, maar de prevalentie wordt geschat op 1 op de 30.000 geboorten in Nederland. Vanwege deze lage prevalentie valt PMS onder de zeldzame aandoeningen (Richtlijn 22q13 deletiesyndroom, 2018). Hoewel het een zeldzame aandoening is en het waarschijnlijk is dat de

aandoening ondergediagnosticeerd blijft, wordt PMS steeds vaker gevonden door de vooruitgang in genetische diagnostiek (Costales & Kolevzon, 2015). De genetische variaties die bij patiënten met PMS worden waargenomen, variëren van een 22q13.3 deletie tot een ringchromosoom tot een intragene SHANK3 deletie (Leblond et al., 2014). PMS ontstaat doorgaans als een spontane genetische mutatie, waardoor de herhalingskans voor ouders erg klein is (Sarasua, 2014). Onderzoek van Sarasua et al. (2011) suggereert dat de deletiegrootte gerelateerd is aan het ontwikkelingsniveau en gedrag bij kinderen met PMS, waarbij er een grote individuele variabiliteit is.

Kinderen met PMS vertonen verschillende kenmerkende gedragingen, waarbij veel van de ouders/verzorgers of de hele familie wordt gevraagd (Droogmans et al., 2021). Dit kan bijvoorbeeld gedrag voortkomend uit overprikkeling, zelfbeschadigend gedrag of slaapproblemen zijn (Lecavelier et al., 2005). Des te meer zelfstandig mensen met PMS zijn, des te minder ligt de belasting bij de ouders/familie. Adaptieve vaardigheden zijn de basis voor zelfstandigheid (Goldberg et al., 2009). Adaptieve vaardigheden zijn namelijk de vaardigheden die nodig zijn om als individu te kunnen functioneren en om zelfstandig te kunnen zijn in een dagelijkse omgeving (Sparrow et al., 2005). De adaptieve vaardigheden van personen met PMS worden daarnaast in verband gebracht met de mate van opvoedingsstress bij ouders (Droogmans et al., 2021).

Tot nu toe is behandeling bij PMS voornamelijk gericht geweest op symptomen en niet op de biologische oorzaak van PMS (Kolevzon et al., 2014). Behandeling van PMS werd voorheen belemmerd doordat er geen beschikking was over potentiële therapeutische middelen die door de bloed-hersenbarrière heen konden. Het voordeel van een middel die door de bloed-hersenbarrière kan, is dat effecten van het middel op de glucosewaarden in het bloed kunnen worden voorkomen. Een intranasale toediening lijkt dit probleem op te kunnen lossen (Born et al., 2002). In het ontbrekende deel van chromosoom 22 ligt het SHANK3 gen, welke betrokken is bij de ontwikkeling en het functioneren van het zenuwstelsel. Het SHANK3 eiwit is cruciaal voor de communicatie tussen neuronen. Behandeling met insuline kan een stimulerend effect hebben op de signaaloverdracht in de hersenen bij mensen die het SHANK3 eiwit missen. Wanneer de insuline via de reukzenuw wordt toegediend, komt de stof rechtstreeks in het hersenvocht terecht (Zwanenburg et al., 2016).

In 2016 is een clinical trial uitgevoerd waarbij 25 kinderen met PMS verdeeld over drie groepen zijn onderzocht op het effect van intranasale insuline. De kinderen kregen op verschillende momenten insuline voorgeschreven. De eerste groep bij aanvang van het onderzoek, de tweede groep na een half jaar en de derde groep na een jaar. Wanneer de kinderen

geen insuline kregen, maakten zij gebruik van een placebo. Vanaf het moment dat de kinderen de insuline voorgeschreven kregen, keerden zij niet meer terug naar de placebo. Na de clinical trial zijn er enigszins positieve effecten gevonden. De positieve effecten hebben betrekking op een toename in de ontwikkelingsleeftijd, gemeten met de Bayley Scales of Infant and Toddler Development -Third Edition- Nederlandse versie (Bayley-III-NL) of de Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, third edition, Nederlandse versie (WPPSI-III-NL), afhankelijk van de ontwikkelingsleeftijd van het kind. Een soortgelijke bevinding wordt gedaan in het artikel van Schmidt et al. (2009). Zij zagen verbetering in de motorische activiteit, de cognitieve functie, de non-verbale communicatie en de autonomie bij kinderen met PMS die intranasale insuline gebruiken. Daarnaast is gebleken dat mogelijke bijwerkingen van de insuline beperkt zijn. Gerapporteerde bijwerkingen van de intranasale insuline kunnen een bloedneus, irritatie van de neus, bovenste luchtweginfecties of infecties van de darmen zijn. Ernstige bijwerkingen zoals bijvoorbeeld overlijden of letsel hebben zich niet voorgedaan (Zwanenburg et al., 2016). Een aantal ouders van de kinderen die hebben deelgenomen aan de clinical trial leken dermate enthousiast te zijn over de intranasale insuline, dat ze graag door wilden gaan met de behandeling. Deze ouders zagen een noemenswaardig positief effect op de ontwikkeling bij hun kinderen. Ook zijn er nieuwe ouders die zich na de clinical trial hebben aangemeld voor de insuline behandeling (Richtlijn 22q13 deletiesyndroom, 2018). Deze beide groepen ouders participeren in dit vervolgonderzoek.

Het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) is na de clinical trial een goedgekeurde proefbehandeling met insuline neusspray gestart vanuit het expertisecentrum *Uniek* voor zeldzame chromosoomaandoeningen. Voorafgaand aan het voorschrijven van de insuline neusspray binnen de polikliniek van expertisecentrum *Uniek* aan de groep kinderen, is de ontwikkelingsleeftijd gemeten met de Bayley-III-NL of de WPPSI-III-NL, afhankelijk van de ingeschatte ontwikkelingsleeftijd. Daarnaast is de Vineland screener afgenomen bij ouders om het adaptief gedrag te meten net als in de eerdere studie van Zwanenburg et al. (2016). Na zes maanden zijn het ontwikkelingsonderzoek en de screener nog een keer afgenomen bij de kinderen die gestart zijn met de proefbehandeling van het UMCG, om vast te stellen of er sprake is van verandering in de ontwikkeling en het gedrag als gevolg van de insuline-behandeling. De resultaten van de verschillende meetmomenten binnen de proefbehandeling zijn nog niet geanalyseerd, dit zal binnen deze studie worden gedaan. Doordat deze resultaten nog niet met elkaar zijn vergeleken, is er bij het UMCG nog onduidelijkheid over het wel of niet voortzetten van de insuline behandeling. Het is op deze manier namelijk nog niet duidelijk of de insuline een noemenswaardig effect heeft gehad op de ontwikkeling bij de kinderen met PMS of niet.

Daarnaast blijkt dat een toename in de ontwikkelingsleeftijd, op welk domein dan ook, van belang is bij mensen met PMS in het wel of niet werven van bepaalde cruciale vaardigheden (Zwanenburg et al., 2016). Deze vaardigheden zijn van belang vanwege het algemene vaardigheidstekort, maar vooral vanwege de communicatieve mogelijkheden om bijvoorbeeld pijn en ongemak aan te kunnen geven en de autonomie te bevorderen (Denayer et al., 2012). Tot slot is er nog onbekend wat ouders van de insuline behandeling vinden. Het is belangrijk om de ervaring van ouders te onderzoeken, aangezien het opvoeden van een zoon of dochter met een aandoening intensief is voor de ouders (Belsky, 1984).

Gezien deze nog onbekende informatie is het van belang om te onderzoeken welke effecten de behandeling met insuline neusspray kan hebben bij kinderen met PMS. De hoofdvraag die voor dit onderzoek is opgesteld, luidt daarom ook als volgt: *“In hoeverre is er een effect op de ontwikkeling bij kinderen met het Phelan-McDermid syndroom door middel van intranasale insuline behandeling?”* Deze hoofdvraag zal worden beantwoord aan de hand van een aantal deelvragen:

1. In hoeverre is er een effect van de intranasale insuline behandeling op de cognitieve ontwikkeling bij kinderen met PMS?
2. In hoeverre is er een effect van de intranasale insuline behandeling op het adaptief gedrag bij kinderen met PMS?
3. Hoe beoordelen ouders het effect van de intranasale insuline behandeling bij hun kind met PMS?

## **Methode**

### **Onderzoeksdesign**

Om te onderzoeken welk effect behandeling met insuline heeft op de ontwikkeling van kinderen met PMS, is er een combinatie van kwantitatief en kwalitatief onderzoek verricht. Het onderzoek is uitgevoerd aan de hand van instrumenten die de ontwikkeling en het adaptief gedrag meten. De voormeting is gedaan voorafgaand aan het starten van de insuline behandeling. Hierna is de insuline neusspray zes maanden gebruikt en is er een nameting uitgevoerd. Ook is er in dit onderzoek gebruik gemaakt van een semigestructureerd interview.

### **Respondenten**

De doelgroep van dit onderzoek betrof Nederlandse kinderen met PMS en hun ouders bekend bij expertisecentrum Uniek, waarvan de kinderen insuline neusspray als proefbehandeling krijgen. In totaal hebben er tot nu toe 33 kinderen deelgenomen aan de proefbehandeling van het UMCG. Kinderen waarvan er maar van één meting gegevens



beschikbaar waren, zijn binnen dit onderzoek niet geïnccludeerd. Data van kinderen waarvan twee metingen beschikbaar waren, zijn geïnccludeerd in het onderzoek, om zo de resultaten van de verschillende meetmomenten met elkaar te kunnen vergelijken. Dit maakt dat er voor het onderzoek negentien kinderen zijn afgevallen en het totale aantal kinderen hiermee uitkwam op veertien. Echter, waren er niet van iedereen zowel gegevens van de Bayley of WPPSI als de Vineland screener beschikbaar, waardoor het totale aantal kinderen per analyse verschilt. Daarnaast zijn er in totaal 18 ouders benaderd voor deelname aan het interview, waarvan uiteindelijk met twee moeders een interview is afgenomen vanwege beperkte tijd binnen het onderzoek. Allebei de moeders hebben een zoon/dochter met PMS met een leeftijd van acht jaar.

### **Instrumenten**

In deze studie is het effect van behandeling met insuline specifiek op de cognitieve ontwikkeling en het adaptief gedrag bij kinderen met PMS onderzocht. De cognitieve ontwikkeling is gemeten aan de hand van de Bayley-III-NL of de WPPSI-III-NL, afhankelijk van de ingeschatte ontwikkelingsleeftijd.

De Bayley-III-NL is een instrument om de vroegkinderlijke ontwikkeling in kaart te brengen bij kinderen vanaf zestien dagen tot 42 maanden en vijftien dagen. Het bestaat uit een cognitief-, een taal- en een motorisch gedeelte. Ook is er voor ouders de mogelijkheid om vragen in te vullen over de sociaal-emotionele ontwikkeling en het adaptief gedrag (van Baar et al., 2014). De betrouwbaarheid van de Bayley-III-NL is voldoende tot goed (Kerkmeer et al., 2015). Daarnaast blijken er tussen de Bayley-III-NL en WPPSI-III-NL matig sterke (0.30-0.50) tot sterke (>0.50) relaties te zijn, waarmee de convergentie validiteit is onderzocht (Kerkmeer et al., 2015).

De WPPSI-III-NL is een intelligentietest voor kinderen vanaf twee jaar en zes maanden tot en met kinderen van zeven jaar en elf maanden. Het instrument bevat, afhankelijk van de leeftijd, vier tot zeven kernsubtests en daarnaast een aantal aanvullende subtests (Hurks et al., 2010). Een aantal voorbeelden van specifieke cognitieve domeinen die onder andere in de WPPSI-III-NL worden getest, zijn de visuele perceptie, het korte- en langetermijngeheugen, het terughalen van informatie, de snelheid van informatieverwerking, de auditieve verwerking en lees- en schrijfvaardigheden (Horn & Noll, 1997). Bij de betrouwbaarheid van de WPPSI lijkt de Chronbach's alfa op de subtesten te variëren van .73 tot .93. Hiermee kan de betrouwbaarheid van de test voldoende tot goed worden genoemd (Hurks et al., 2010). Daarnaast is de inhoudsvaliditeit gewaarborgd door de correlaties tussen de WPPSI en onder

andere de WISC-III en de SON-R te berekenen. Deze correlaties liggen allemaal boven de 0.5, waarmee de relaties tussen de testen sterk lijken te zijn (Hurks et al., 2010).

De adaptieve vaardigheden zijn gemeten aan de hand van de Vineland screener. De Vineland screener is een instrument om het adaptief gedrag van kinderen van nul tot en met zes jaar in kaart te brengen en wordt door ouders of verzorgers worden ingevuld (Scholte et al, 2019). De Vineland screener bestaat uit vier verschillende domeinen. Dit zijn de communicatieve vaardigheden, sociale vaardigheden, dagelijkse vaardigheden en motorische vaardigheden. Uit het instrument volgt een uiteindelijke totaalscore welke alle 72 items omvat en daarnaast volgen er ook vier aparte domeinscores (Scholte et al, 2019). Binnen dit onderzoek zijn dezelfde vier domeinen gebruikt om het effect op de adaptieve vaardigheden te kunnen onderzoeken. De betrouwbaarheid van de Vineland Screener is aan de hand van de totaalscore door de COTAN beoordeeld als ‘voldoende’ (COTAN, 2009).

Daarnaast is er onderzocht hoe ouders het effect van de insuline behandeling beoordelen door het afnemen van een semigestructureerd interview, gebaseerd op de literatuur. Er is een kort (online) interview afgenomen met de ouders, waarbij hun ervaring met de insuline behandeling is doorgesproken. De interviews hebben per keer ongeveer tien tot twintig minuten geduurd. Voorafgaand aan het interview zijn de respondenten geïnstrueerd over de werkwijze van het interview, geïnformeerd over hun privacy die in het onderzoek gewaarborgd wordt en is er toestemming gevraagd voor het opnemen van het interview. In het interview is er besproken welke informatie ouders van tevoren hebben ontvangen over de insuline behandeling en wat hierbij de afwegingen zijn geweest om te starten met de behandeling. Daarnaast konden ouders aangeven waarom ze juist wel of niet zijn doorgedaan met de insuline behandeling en waarom. Ook de verschillende domeinen van het adaptief gedrag en de invloed van de insuline behandeling hierop zijn besproken.

De validiteit van het semigestructureerde interview is gewaarborgd door de interviews plaats te laten vinden in een natuurlijke omgeving waar de respondenten zich op hun gemak voelen. Doordat de interviews telefonisch zijn afgenomen, hadden respondenten de mogelijkheid om zelf een ruimte te kiezen waar zij zich prettig voelen om het gesprek te voeren. Hierdoor waren respondenten mogelijk eerlijker in hun antwoorden, waardoor de ecologische validiteit is vergroot. De leidraad van het interview is te vinden in bijlage 1 van deze masterthesis.

## Procedure

Voorafgaand aan het starten van de proefbehandeling zijn ouders geïnformeerd over het onderzoek door middel van informed consent. De gegevens stonden in het elektronisch patiëntendossier van het UMCG. Het interview is online via Google meet afgenomen met moeders van wie hun kinderen PMS hebben. Daarnaast heeft het onderzoek METc ontheffing gekregen en is er toestemming gegeven voor het onderzoek door de Ethische Commissie van de afdeling PedON.

## Analyse

Voorafgaand aan het beantwoorden van de deelvragen is er door middel van beschrijvende statistiek een beeld gevormd van de kinderen van het onderzoek. Dit is gedaan aan de hand van het statistiek programma IBM SPSS Statistics 26. Daarnaast zijn de scores van de verschillende meetmomenten aan de hand van een Wilcoxon toets op groepsniveau geanalyseerd. Dit is apart gedaan voor de tests die de cognitieve ontwikkeling meten en de testen die het adaptief gedrag meten. Tot slot is er ook een analyse gedaan op individueel niveau. Per patiënt is de verschilscore berekend tussen meting één en meting twee en is daarnaast de Reliable Change Index (RCI) berekend. Hiermee zijn de eerste twee deelvragen beantwoord.

Daarnaast zijn de interviews getranscribeerd en gecodeerd in het softwareprogramma Atlas.ti. Hierbij is er een codeboom vooraf opgesteld aan de hand van de literatuur. In Tabel 1 zijn de kernwoorden en zoektermen te vinden waar mee is gewerkt tijdens het zoeken van literatuur. De codeboom is verwerkt in een definitietabel, welke te vinden is in bijlage 2. Tijdens het coderen van de interviews werd er per gegeven antwoord geanalyseerd of de antwoorden relevant waren voor het beantwoorden van de deelvragen. De antwoorden of delen hiervan die relevant waren, zijn vervolgens gecodeerd. Er is inductief te werk gegaan, wat betekent dat er tijdens het proces van coderen nieuwe codes zijn toegevoegd. Deze zijn met een andere kleur aangegeven in de codeboom.

De codes *ordenen* en *regels* met alle bijbehorende subcodes zijn niet terug te zien in de resultaten, omdat dit in het interview niet aan bod is gekomen. De codes *getalbegrip* en *taalbegrip* zijn ook niet terug te zien in de resultaten omdat de code *taalbegrip* overlapping heeft met de code *receptieve taalontwikkeling* en de code *getalbegrip* achteraf niet relevant genoeg bleek voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag.

**Tabel 1***Kernwoorden en Zoektermen Literatuur*

Kernwoorden	Zoektermen
Phelan-McDermid syndrome	Phelan-mcDermid syndrome OR PMS OR 22q13.3 deletion OR 22q13.3 deletionsyndrome
Intranasal insulin	Intranasal insulin
Development	Development OR develop OR developmental OR growth OR progression

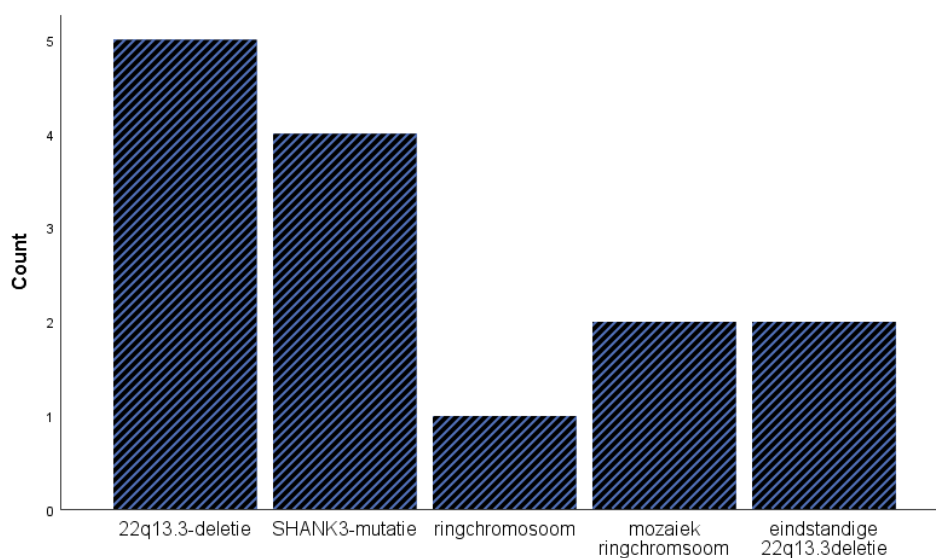
### Resultaten

Hierna zal het kwantitatieve onderzoek van deze studie worden besproken. Hierbij worden de Wilcoxon toetsen op groepsniveau en de RCI's op individueel niveau omschreven om een antwoord te geven op de deelvragen *'In hoeverre is er een effect van de intranasale insuline behandeling op de cognitieve ontwikkeling bij kinderen met PMS?'* en *'In hoeverre is er een effect van de intranasale insuline behandeling op het adaptief gedrag bij kinderen met PMS?'*

### Beschrijvende statistiek

De gemiddelde leeftijd van de 14 kinderen is 7;1 jaar (*Sd* 2.5). Het jongste kind van dit onderzoek is twee jaar oud en het oudste kind elf jaar oud. Er deden zes jongens en acht meisjes mee aan het onderzoek. In Figuur 1 valt de verdeling van de genetische diagnoses van de kinderen af te lezen. De genetische diagnose is van belang vanwege het mogelijke verband tussen de uitkomsten en de verschillende diagnoses. Uit de figuur valt op te maken dat de meeste kinderen uit deze onderzoeksgroep met een 22q13.3 deletie gediagnosticeerd zijn. Een ringchromosoom komt slechts één keer voor.

**Figuur 1**  
*Genetische Diagnose*



### Effect op Cognitieve Ontwikkeling

Tabel 2 geeft de beschrijvende statistiek van de meetmomenten van de cognitieve ontwikkeling weer. De gegevens laten zien dat het gemiddelde verschil tussen de metingen van de Bayley ongeveer drie en half maanden is en tussen de metingen van de WPSSI een halve maand. De tabel geeft de resultaten van de Wilcoxon toets van de cognitieve testen weer. Uit deze toets komt dat er geen statistisch significant verschil is tussen de eerste meting ( $Md= 8$ ,  $n= 7$ ) en de tweede meting ( $Md= 13$ ,  $n= 7$ ) van de Bayley, waarbij  $Z= -1,289$  en  $p=0,179$ . Ook de eerste meting ( $Md= 32,50$ ,  $n= 2$ ) en de tweede meting ( $Md= 32,00$ ,  $n= 2$ ) van de WPSSI geeft geen statistisch significant verschil, waarbij  $Z=-1,000$  en  $p=0,317$ .

**Tabel 2**  
*Beschrijvende Statistiek & Wilcoxon Toets Cognitieve Ontwikkeling*

	N	Meting 1	Meting 2	Mediaan 1	Mediaan 2	Z	Sig. (2-tailed)
Bayley-III-NL	6	13,50( <i>Sd</i> 12,55)	17,14 ( <i>Sd</i> 14,33)	8	13	-1,289	,197
WPSSI	2	32,50( <i>Sd</i> 0,71)	32,00 ( <i>Sd</i> 0,00)	32,50	32	-1,000	,317

*Noot.* Meting 1 = voorafgaand aan behandeling, meting 2 = ± half jaar na start behandeling

Daarnaast is er ook op individueel niveau getoetst om te kijken of er sprake is van een statistisch significante verandering tussen beide meetmomenten. Hiervoor zijn de verschillen en de Reliable Change Index (RCI) berekend. Tabel 3 geeft de gegevens hiervan weer, waarin de RCI die een vooruitgang aangeven dikgedrukt zijn. Te zien is dat er op individueel niveau over het algemeen geen sprake is van vooruitgang aangezien de meeste RCI's beneden de 1.64 liggen. Opvallend zijn de resultaten van patiënt F waarbij op de cognitieve en taalschaal vrij ver boven de 1.96 wordt gescoord, wat inhoudt dat er sprake is van een sterke vooruitgang (Van Yperen et al., 2017). Echter, is er bij deze patiënt op de motoriekschaal dan weer sprake van een sterke achteruitgang. Tabel 4 geeft de verschillen en RCI's van de WPSSI weer. Ook lijkt geen statistisch significante verandering te zijn tussen beide meetmomenten. Er valt op deze test bij beide patiënten helemaal geen verandering te zien, aangezien beide RCI's tussen de 1.64 en -1.64 liggen.

**Tabel 3**  
*Verschillen en RCI Bayley-III-NL*

Patiënt	Cognitie		Taalbegrip		Taalproductie		Fijne motoriek		Grove motoriek	
	Vershil	RCI	Vershil	RCI	Vershil	RCI	Vershil	RCI	Vershil	RCI
A	0	0	0	0	-1	-0,73	1	0,56	0	0
B	0	0	-3	-1,54	2	1,11	1	0,59	3	<b>3,33</b>
C	-2	-1,49								
D	16	<b>11,94</b>								
E	-5	-4,10	11	<b>9,17</b>	7	<b>6,48</b>				
F	6	<b>4,25</b>	11	<b>5,47</b>	5	<b>2,67</b>	0	0	-3	-1,97

*Noot.* RCI >1.96: sterke vooruitgang, RCI 1.65 tot 1.96: kleine vooruitgang, RCI 1.64 tot -1.64: geen verandering, RCI -1.65 tot -1.96: kleine vermindering, RCI >-1.96: sterke vermindering.

**Tabel 4***Verschilcores en RCI WPPSI-III-NL*

Patiënt	TIQ	
	Vershil	RCI
G	0	0,00
H	-1	-0,30

*Noot.* RCI >1.96: sterke vooruitgang, RCI 1.65 tot 1.96: kleine vooruitgang, RCI 1.64 tot -1.64: geen verandering, RCI -1.65 tot -1.96: kleine vermindering, RCI >-1.96: sterke vermindering

**Effect op Adaptief Gedrag**

Tabel 5 geeft de beschrijvende statistieken van de meetmomenten van de test van het adaptief gedrag weer. Het gemiddelde verschil tussen de twee metingen van de Vineland screener is één maand. De tabel geeft ook de resultaten van de Wilcoxon toets weer. Uit deze resultaten volgt dat er geen statistisch significant verschil op groepsniveau is tussen de eerste meting ( $Md= 24, n= 5$ ) en de tweede meting ( $Md= 28, n= 5$ ), waarbij  $Z= -1,089$  en  $p=0,276$ .

**Tabel 5***Beschrijvende Statistiek en Wilcoxon Toets Vineland Screener*

	<i>N</i>	Meting 1	Meting 2	Mediaan 1	Mediaan 2	<i>Z</i>	Sig. (2-tailed)
Vineland Screener	6	23,00 ( <i>Sd</i> 16,51)	24,00 ( <i>Sd</i> 18,64)	24	28	-1.089	,276

*Noot.* Meting 1 = voorafgaand aan behandeling, meting 2 = ± halfjaar na start behandeling

De verschilcores en de RCI's zijn ook berekend op individueel niveau voor de scores van de Vineland screener. Tabel 6 geeft de gegevens hiervan weer. Hieruit valt op te merken dat er veel individuele variatie is tussen de kinderen. Wat bijvoorbeeld opvalt is dat er bij patiënt D op de domeinen sociaal, dagelijks en motoriek helemaal geen verschil te zien is, maar op het domein communicatie juist wel een sterke vooruitgang (RCI=4,67). Daarnaast valt ook patiënt F op, welke op elk domein een kleine tot sterke achteruitgang laat zien na de behandeling.

**Tabel 6***Verschilscores en RCI Vineland Screener*

Patiënt	Communicatie		Sociaal		Dagelijks		Motoriek	
	Verschil	RCI	Verschil	RCI	Verschil	RCI	Verschil	RCI
A	5	<b>2</b>	0	0	7	<b>3,8</b>	3	<b>1,67</b>
B	0	0	-4	-1,82	-4	-1,43	-3	-1
C	2	0,71	4	<b>1,67</b>	4	<b>1,67</b>		
D	14	<b>4,67</b>	0	0	0	0	0	0
E	4	1,54	1	0,46	5	<b>2,27</b>	0	0
F	2	0,90	-4	-1,82	2	0,83	2	0,59

*Noot.* RCI >1.96: sterke vooruitgang, RCI 1.65 tot 1.96: kleine vooruitgang, RCI 1.64 tot -1.64: geen verandering, RCI -1.65 tot -1.96: kleine vermindering, RCI >-1.96: sterke vermindering.

### **Effect Volgens Ouders**

Hierna zullen de interviews, welke gehouden zijn met twee moeders van kinderen met PMS, worden besproken. Hierbij worden de thema's behandeling, effect op de cognitie en effect op het adaptief gedrag besproken. De deelvraag *‘‘Hoe beoordelen ouders het effect van de intranasale insuline behandeling bij hun kind met PMS?’’* wordt hiermee beantwoord.

### **Behandeling**

Binnen dit thema is besproken wat de verwachting van de ouders was van de insuline behandeling, wat de eventuele bijwerkingen zijn geweest en wat voor soort informatie de ouders over de behandeling van tevoren hebben ontvangen. Eén van de moeders vond dat zij achteraf te weinig informatie had ontvangen. Beide ouders vonden echter wel dat er een heldere uitleg is gegeven over de werking van de behandeling:

*‘Nou, we zijn er sinds kort een beetje achter gekomen dat we niet vrij volledige informatie hadden gekregen. [...] Hij heeft wel de werking ervan uitgelegd, dat was opzich heel duidelijk.’*

Daarnaast hadden beide respondenten een andere verwachting/hoop van wat de behandeling hen zou opleveren. Eén van de moeders hoopte vooral dat de taalvaardigheden van haar dochter zouden verbeteren, waardoor de communicatie beter zou worden:



*‘..maar ja het was voor ons vooral het doel, als het praten gewoon wat beter lukt, dan lukt communiceren natuurlijk ook beter. Dat was eigenlijk ons hoofddoel.’*

De andere moeder hoopte voornamelijk dat haar zoon zijn sociale vaardigheden zouden toenemen, zodat hij zich meer zou gaan open stellen en meer contact zou gaan zoeken:

*‘...maar het echt open worden, dus het open zijn naar ons toe en het contact zoeken zou toch echt wel heel fijn zijn als we dat zouden kunnen bereiken.’*

Tot slot beschreven beide moeders een verschil in de bijwerkingen van de behandeling. Eén van de moeders vertelde dat haar dochter last kreeg van bloedneuzen en korstjes in de neus en dat dit ook voor hen een motief was om te stoppen met de behandeling. De andere respondent meldde eigenlijk geen bijwerkingen te zien en had dan ook een andere reden om te stoppen met de behandeling. Het idee was om tijdelijk te stoppen, omdat hun zoon een drukke periode tegemoet ging. Toen de ouders tijdens de pauzeperiode hun zoon zagen opbloeien, besloten ze om definitief te stoppen:

*‘Want we zagen dat hij al aardig geprikkeld was. Dus we dachten we stoppen nu voor dit moment even en dan pakken we het zo weer op. [...] En omdat het nu zo goed gaat, omdat hij zich nu zo mooi ontvouwt, hadden we zoiets van nou laat maar.’*

### **Cognitie**

Op het gebied van cognitie is er met name gesproken over de prikkelverwerking van de kinderen, geheugenfuncties en verbanden leggen. Bij één moeder kwam voornamelijk het niet direct kunnen verwerken van prikkels naar voren. De periode rond Sinterklaas en kerst lijkt net zoals bij andere kinderen druk te zijn en prikkels op te wekken. De moeder noemt dat deze prikkels echter niet direct bij hun zoon zelf binnenkomen, maar dat hij de prikkels vooral indirect opvangt door het gedrag van andere kinderen:

*‘Dus als een ander kind druk is omdat Sinterklaas in het land is, dan voelt hij die prikkels van die andere kinderen weer.’*

Deze respondent meldt ook dat de insuline behandeling ervoor zorgt dat prikkels wél directer bij hem zelf binnenkomen, waardoor hij zich bewuster wordt van wat er in zijn omgeving afspeelt:

*‘Die insuline neusspray zorgt er dus voor dat hij die prikkels beter binnenkrijgt.’*

Daarnaast wordt er door één van de moeders genoemd dat ze het idee heeft dat bepaalde gedragingen beter gaan na de behandeling met de insuline neusspray, zolang dit maar voorkomt in combinatie met herhaling, want *‘dingen moeten vaker voorkomen, voordat het ook weer sneller weggaat’*. Hierbij geeft ze een voorbeeld van wat ze bedoelt:

*‘Want als hij een filmpje had op YouTube bijvoorbeeld en daar kwam reclame tussendoor, nou sowieso dat dan de iPad dan door de kamer heen vloog. [...] Geleidelijk aan ging dat beter. Nu kan hij de reclame zelf wegklikken, dus kun je nagaan.’*

De andere moeder zegt dat haar dochter moeite heeft met de executieve functies. Zo vindt haar dochter het moeilijk om handelingen als één geheel te zien. Een handeling wordt als meerdere kleine gedeeltes gezien, waardoor het voor haar lastiger is om iets te leren. De moeder zegt dat ze hier geen verbetering in heeft gezien na de behandeling met insuline neusspray:

*‘Dat zijn ook weer stukjes; wij doen de schoolslag in één keer en voor (...) zijn het drie handelingen zo ongeveer en dan ook nog met benen en met voeten dus dat is wel allemaal gewoon heel moeilijk. Maar we moeten zeggen nu ze gestopt is eigenlijk ook daar geen verschil in zien.’*

### **Adaptief gedrag**

Voor het adaptief gedrag zijn de binnen dit onderzoek bekende vier domeinen besproken met de respondenten. Dit zijn de communicatieve-, sociale-, dagelijkse-, en motorische vaardigheden. Deze domeinen zullen alle vier apart worden beschreven. Door beide respondenten wordt over de communicatie gezegd dat de receptieve taalvaardigheden eigenlijk vrij goed zijn, maar dat de expressieve vaardigheden wat lager liggen. Eén moeder ziet naar aanleiding van de insuline behandeling geen duidelijke vooruitgang wat betreft communicatie:

*‘Maar wat wij zien, (...) praat niet en dat verwachten wij ook echt niet meer.’*

De andere respondent ziet wel vooruitgang in de expressieve vaardigheden, maar vindt het lastig om te beoordelen of dit door de insuline behandeling komt. Dit aangezien het traject bij de logopedie een andere wending heeft gekregen. Het traject is nu meer gericht op het vormen van de mond en niet meer zozeer op de woordenschat:

*‘Dus nu kan ze echt die ‘P’. [...] Nu zijn ze aan het oefenen om ‘opa’ en ‘papa’ na elkaar te zeggen, zodat het voor (...) geautomatiseerd wordt.’*

De sociale vaardigheden lijken bij beide kinderen naar aanleiding van de behandeling te zijn verbeterd. Eén van de moeders valt het op dat haar dochter vooral vrijer wordt in het spelen met andere kinderen. Voorheen speelde ze vooral alleen, maar ze lijkt steeds meer interesse te tonen in het spelen met anderen:

*‘Ze wil ook wel met andere kindjes spelen, ze wordt wat vrijer als hier een keer een vriendje speelt van onze zoon, dan gaat ze wel mee spelen. Dus dat wordt wel beter.’*

De andere respondent ziet op sociaal vlak vooral verbetering in het contact maken met anderen. Er wordt gezegd dat hun zoon ‘*zich ontvouwt*’ en hij ‘*ineens helemaal aan het opbloeien*’ was:

*‘Hij ging je aankijken, hij maakte contact, hij zocht je op, hij ging op schoot zitten. En niet alleen bij ons maar ook op school bij de leiders. Dus we hadden echt zoiets van ‘wow wat is dit.’*

Wat betreft de dagelijkse vaardigheden lijken ook beide kinderen na de behandeling vooruitgang te hebben geboekt, al is er wel een verschil in welke mate. Voor één moeder is dit het domein waarop ze het meeste verschil ziet. Zo was haar dochter een maand na het starten van de behandeling overdag volledig zindelijk, terwijl ze dit voorheen niet was. Daarnaast hebben deze ouders, na het stoppen van de behandeling, opgemerkt dat de behandeling invloed heeft gehad op de slaapontwikkeling van hun dochter:

*‘Waar we voorheen echt wel een uur ‘s avonds bezig waren om haar in slaap te krijgen, kon ze zelf in slaap vallen en als ze dan ‘s nachts moest plassen, dan kwam ze bij ons liggen. [...] Maar blijkbaar heeft de behandeling daar dus heel veel gedaan.’*

De andere moeder geeft aan dat er op het gebied van zelfredzaamheid enigszins vooruitgang is geboekt. Zo brengt haar zoon nu zelf zijn bord naar de keuken als hij zijn brood op heeft. Daarnaast heeft haar zoon zichzelf leren uitkleden:

*‘Vooruitgang is vooruitgang, ook al is het geen leuke vooruitgang. Want hij heeft zich nu ook leren uitkleden. Dus nu doet hij ’s nachts zijn pyjama uit, maar dus ook zijn luier.’*

Tot slot wordt er wat betreft motoriek naar aanleiding van de insuline behandeling niet echt een vooruitgang gezien. Eén van de respondenten noemt dat zij wel verbetering ziet in de fijne motoriek van haar dochter, maar ze vindt het lastig om te beoordelen of dit een gevolg is van de insuline behandeling of niet. Het onderwijs van haar dochter is namelijk sinds kort gericht op schrijf- en leesvaardigheden, waardoor haar fijne motoriek ook verbeterd zou kunnen zijn:

*‘Dus dat vind ik wel heel moeilijk om te beoordelen, omdat ze eigenlijk echt sinds dit jaar in een nieuwe klas zit, waarbij ze de schrijfvaardigheden en het lezen erbij hebben gepakt.’*

De grove motoriek van haar dochter is goed, *‘want dat lukt net als ieder ander kind gewoon allemaal zeg maar’*. De andere respondent vertelt juist dat de fijne motorische vaardigheden van haar zoon goed zijn, maar dat zijn grove motoriek wat achterloopt. Deze moeder heeft echter niet het idee dat de insuline behandeling invloed heeft gehad op de motorische vaardigheden:

*‘Ik kan nou niet zeggen dat (...) zijn motoriek verbeterd is door de neusspray.’*

Daarnaast vertelt één van de respondenten dat haar dochter moeite heeft met de mondmotoriek. Ze vindt het lastig om te weten hoe ze haar mond moet vormen als ze een bepaalde letter wil uitspreken:

*‘Haar mond weet dus gewoon letterlijk niet ‘hoe moet ik mij nou vormen om die juiste letter te zeggen’. Het lijkt een beetje op verbale dyspraxie.’*

In de loop van de tijd is de mondmotoriek wel beter geworden laat deze respondent weten. Bepaalde moeilijke letters kunnen steeds beter worden uitgesproken. Deze moeder heeft alleen

het idee dat dit vooral komt door de vele oefeningen die hier voor zijn gedaan en dat dit dus niet zozeer een gevolg is van de insuline behandeling:

*‘Met het oefenen van moeilijke letters zoals de P en de K zijn ze dit schooljaar heel ver gekomen. [...] daar heeft (...) ook wel echt veel oefeningen voor gedaan.’*

Als samenvatting valt er in Tabel 7 een overzicht te vinden op welk domein er per ouder een effect wordt gezien naar aanleiding van de insuline behandeling. Beide moeders hebben geen achteruitgang gerapporteerd als gevolg van de insuline behandeling.

**Tabel 7**  
*Overzicht Effect Volgens Ouders*

<b>Domein</b>	<b>Ouder 1</b>	<b>Ouder 2</b>
Cognitie	/	+
Communicatie	/	/
Sociaal	+	+
Dagelijks	+	+
Motoriek	/	/

*Noot.* / = geen effect, + = wel effect

### **Conclusie & Discussie**

In dit onderzoek is gezocht naar een antwoord op de vraag ‘*In hoeverre is er een effect op de ontwikkeling bij personen met het Phelan-McDermid syndroom door middel van intranasale insuline behandeling?*’. Om deze vraag te beantwoorden is een combinatie van kwantitatief en kwalitatief onderzoek verricht, waarmee het effect van de behandeling op de cognitieve ontwikkeling en de adaptieve vaardigheden is onderzocht.

Op groepsniveau zijn er geen statistisch significante verschillen gevonden op de cognitieve ontwikkeling en de adaptieve vaardigheden. De individuele analyses hebben echter uitgewezen dat er grote verschillen tussen de kinderen zijn. Individuele verschillen worden vaker gerapporteerd bij kinderen met PMS (Phillipe, 2008). Hierdoor zal in het verdere verloop van de conclusie en discussie op de individuele toetsing en interviews worden ingegaan.

### **Cognitie**

Bij vier van de zes patiënten is er op de cognitieve schaal van de Bayley een achteruitgang te zien, ondanks de behandeling met insuline neusspray. Na het analyseren van de beschikbare gegevens kan er worden geconcludeerd dat de kinderen mogelijk achteruit zijn

gegaan op cognitief gebied door de insuline. Volgens Jean Piaget verloopt de normale cognitieve ontwikkeling van een kind in vier verschillende stadia (Babakr et al., 2019). Bij kinderen met PMS verloopt de ontwikkeling ongeveer tot een jaar of drie volgens de gebruikelijke opeenvolgende stadia, al is het vertraagd. Vanaf drie jaar begint de ontwikkeling af te vlakken (Richtlijn 22q13 deletiesyndroom, 2018). Binnen de resultaten van dit onderzoek komt dit ook naar voren.

Vanuit de interviewstudie kan worden geconcludeerd dat er wellicht een indirect effect is op de cognitie door de insuline behandeling. Uit de interviews blijkt namelijk dat het zo zou kunnen zijn dat de behandeling ervoor zorgt dat prikkels beter kunnen worden verwerkt. Uit de interviewstudie met ouders is gebleken dat de kinderen deelnemende aan de insuline behandeling moeite hebben met het verwerken van prikkels. Dit komt met de literatuur. Phelan (2008) omschrijft namelijk dat sommige kinderen met het syndroom moeite hebben met de informatieverwerking van prikkels die via verschillende zintuigen binnenkomen. Daarnaast meldden ouders dat de insuline behandeling in combinatie met herhaling maakt dat het voor de kinderen beter lukt om bepaalde dingen te leren, zoals bijvoorbeeld het reguleren van emoties. Uit de literatuur blijkt ook dat kinderen met PMS vaardigheden moeten blijven herhalen, om vaardigheden te blijven gebruiken (Phelan, 2008).

## **Taal**

Van vier patiënten waren gegevens beschikbaar over de taalontwikkeling. Twee van deze patiënten laten na het gebruik van insuline neusspray een sterke vooruitgang zien op het taaldomein van de Bayley. Bij beide patiënten is de vooruitgang op het taalbegrip hoger dan op de taalproductie. Deze bevinding komt overeen met de literatuur, waaruit bekend is dat de receptieve taalvaardigheden bij personen met PMS doorgaans iets sterker zijn dan de expressieve taalvaardigheden (Phelan & McDermid, 2012).

Kijkend naar de resultaten van de communicatieschaal van de Vineland, heeft de helft van de patiënten een vooruitgang geboekt en de helft een achteruitgang. Opvallend hierbij is dat de patiënten met een vooruitgang zeven jaar of ouder zijn en de patiënten met een achteruitgang tussen de vier en zeven jaar. Dit is opvallend gezien het feit dat de ontwikkeling vanaf drie jaar normaliter begint af te vlakken (Richtlijn 22q13 deletiesyndroom, 2018). Na de insuline behandeling laten kinderen vanaf zeven jaar dus verbetering zien in hun communicatie. Uit de literatuur blijkt ook dat de taal- en spraakproblemen bij kinderen met PMS zorgen voor beperkingen in de communicatie (Richtlijn 22q13 deletiesyndroom, 2018).

Daarnaast lijkt de moeite met communicatie voor kinderen met PMS een oorzaak te zijn van problemen in het adaptieve gedrag (Zwanenburg et al., 2016B).

De interviewstudie impliceert dat de insuline behandeling op het gebied van taal geen effect heeft gehad. Wel blijkt uit de interviews dat er sprake is van individuele variatie tussen beide kinderen op het gebied van communicatie. Dit aangezien één van de kinderen non-verbaal lijkt te zijn en dus niet praat en de ander wel klanken en bepaalde letters kan uitspreken. Echter, is er bij beide kinderen op zowel expressieve- als receptieve taalontwikkeling na de behandeling geen vooruitgang gezien. Dit komt overeen met het onderzoek van Philippe (2008), waar ook een individuele variatie is gevonden tussen kinderen met PMS op het gebied van communicatie.

## **Sociaal**

Bij het analyseren van de gegevens van de Vineland screener, valt op dat er één patiënt is die een sterke vooruitgang laat zien na de behandeling op sociaal gebied en dat de andere patiënten geen verandering of een vermindering laten zien. Wat verder opvalt is dat de twee patiënten die de grootste achteruitgang (-1.82) laten zien, net over de leeftijd van drie jaar heen zijn, net zoals bij het taaldomein het geval is.

Na de interviewstudie is gebleken dat het zou kunnen dat de behandeling wel effect heeft gehad op de sociale ontwikkeling. Zo komt naar voren dat beide kinderen moeite hebben met het maken van contact en erg op zichzelf zijn. Dit komt overeen met de literatuur, waaruit blijkt dat kinderen met PMS problemen hebben met sociaal contact, waarbij ze bijvoorbeeld moeite hebben met het maken van oogcontact (Phelan, 2008). Na het gebruik van de insuline neusspray zijn beide kinderen meer open en zoeken ze meer toenadering naar zowel ouders, groepsleiders als andere kinderen.

## **Dagelijkse vaardigheden**

De gegevens van de Vineland screener uit deze studie laten zien dat één helft van de kinderen een sterke vooruitgang heeft op de dagelijkse vaardigheden en de andere helft een kleine vermindering. Opvallend hierbij is dat de kinderen met een vooruitgang een leeftijd vanaf zeven jaar hebben, net zoals bij het taal- en sociale domein het geval is. Uit de gegevens van deze studie lijkt de ontwikkeling na drie jaar dus eerst achteruit te gaan en vanaf een kalenderleeftijd van zeven jaar lijkt de ontwikkeling weer vooruit te gaan.

Binnen de interviews van dit onderzoek wordt duidelijk dat het zo zou kunnen zijn dat de insuline behandeling een positief effect heeft gehad op de dagelijkse vaardigheden. Zo is het na de behandeling mogelijk dat het kind zelfstandig in slaapt valt en dat er in de nacht

doorgeslapen wordt. Slaapproblemen komen bij een deel van de kinderen met PMS voor. Dit kunnen zowel inslaap- als doorslaapproblemen zijn (Bro et al., 2017). Daarnaast blijkt uit de interviews dat de insuline neusspray mogelijk een positief effect heeft gehad op de zindelijkheid. Eén van de kinderen is na de behandeling namelijk overdag volledig zindelijk. Uit de literatuur blijkt dat kinderen met PMS moeite hebben met zindelijkheid (Unique, 2019). Tot slot blijkt dat de behandeling mogelijk een positief effect heeft gehad op het aan-en uitkleden. Na gebruik van de insuline neusspray is het voor één van de kinderen namelijk mogelijk om zelfstandig te kunnen uitkleden. Vanwege de vaak aanwezige hypotonie is het voor kinderen met PMS lastig om zich aan- en uit te kleden (Unique, 2019).

### **Motoriek**

Bij het analyseren van de gegevens van zowel de Bayley als de Vineland screener blijkt dat er bij de motorische vaardigheden geen vooruitgang te zien is na de behandeling, op twee keer een enkeling na. Alle patiënten hebben een kalenderleeftijd van boven de drie jaar. De ontwikkelingsleeftijd van deze patiënten ligt echter tussen 1 en 33 maanden. Dit houdt in dat deze kinderen volgens de theorie van Piaget behoren tot de sensomotorische fase. In deze fase leert het kind door zijn zintuigen te gebruiken en door te bewegen, de motoriek te gebruiken (Leman et al., 2012). Uit de resultaten blijkt echter dat vrijwel alle patiënten achteruit zijn gegaan op het gebied van motoriek.

De geïnterviewde ouders zien geen noemenswaardig effect van de behandeling op vooruitgang in de motorische vaardigheden bij hun kinderen. De meeste kinderen met PMS lopen vertraging op in hun motorische ontwikkeling vanwege de vaak aanwezige hypotonie (Unique, 2019). Uit de interviews die zijn gehouden blijkt dan ook dat beide kinderen moeite hebben met motorische vaardigheden, hetzij met de fijne- of grove motoriek. Hierbij lukt het kinderen met PMS vaak nog wel om uiteindelijk te lopen, rennen en springen (Unique, 2019). Ook dit wordt bevestigd vanuit de interviews.

### **Sterkte Punten en Limitaties**

Dit onderzoek heeft zowel een aantal sterke punten als een aantal beperkingen, welke dienen te worden meegenomen bij de interpretatie van de resultaten.

Een sterk punt van dit onderzoek is dat er gebruik is gemaakt van valide en gestandaardiseerde instrumenten. Het voordeel van dergelijke instrumenten is dat het gebruikt kan worden in verschillende situaties, door verschillende personen. Daarnaast bevatten



dergelijke instrumenten voor iedereen dezelfde vragen, waardoor vergelijkingen tussen de kinderen met PMS mogelijk is. Dit draagt bij aan de consistentie van het onderzoek.

Een ander sterk punt is het gebruik van een semigestructureerd interview. Hierdoor is er sprake geweest van gelijkheid onder de respondenten, wat bijdraagt aan de validiteit van het onderzoek. Daarnaast zijn beide interviews online afgenomen, wat bijdraagt aan de consistentie. Een ander sterk punt is dat alle thema's binnen het interview zijn opgedeeld in deelconstructen. Op deze manier zijn voorafgaand alle belangrijke punten die besproken moesten worden al op papier gezet, waardoor er geen thema is vergeten tijdens het houden van de interviews. Tevens is deze interviewleidraad gebaseerd op wetenschappelijke literatuur. Dit heeft er voor gezorgd dat de literatuur kan worden vergeleken met de praktijk, waardoor onder andere de derde deelvraag goed beantwoord kon worden.

Naast de sterke kanten, zijn er ook een aantal limitaties binnen dit onderzoek. Ten eerste is dit de grootte van de onderzoeksgroep. Dit ten eerste te wijten aan dat PMS een zeldzame aandoening betreft en de prevalentie hierdoor laag ligt. Ook is dit te wijten aan dat er voor dit onderzoek ten minste twee verschillende metingen nodig waren. Niet bij alle kinderen is bij de voor- en nameting dezelfde test gebruikt, waardoor de onderzoeksgroep klein is. Ook het aantal ouders dat is geïnterviewd is minimaal. Dit is te wijten aan beperkte tijd gedurende het onderzoek. Doordat er maar twee ouders zijn geïnterviewd, kunnen de resultaten moeilijker gegeneraliseerd worden.

Een andere beperking van het onderzoek is dat tijdens de interviews niet alle onderwerpen even goed zijn uitgediept als gevolg van weinig ervaring van de onderzoeker in het interviewen, waardoor er mogelijk over sommige thema's informatie verloren is gegaan.

## **Aanbevelingen**

Een aanbeveling voor de praktijk is dat professionals nauwgezet het onderzoeksprotocol uitvoeren in de klinische praktijk, zodat er meer gegevens van kinderen beschikbaar komen waarbij er twee metingen van dezelfde test voor handen zijn. Op deze manier is er een grotere onderzoeksgroep beschikbaar en kunnen resultaten beter gegeneraliseerd worden.

Aangezien kinderen met PMS zowel een communicatieve beperking als een motorische achterstand hebben (Richtlijn 22q13 deletiesyndroom, 2018), zou het een aanbeveling zijn om in het vervolg ook de Bayley-III-NL Special Needs Addition (SNA) af te nemen als aanvulling op de Bayley-III-NL. Het voordeel hiervan is dat de doelgroep van deze speciale test kinderen met taal- en spraakproblemen en beperkingen in de motoriek zijn en daarnaast dat de test de mogelijkheid heeft om extra informatie over de cognitieve ontwikkeling te verzamelen van het

kind (Visser et al., 2014). Door deze extra informatie wordt er een completer beeld gevormd van de ontwikkeling en kan er mogelijk specifieker worden gekeken naar eventuele groei.

Daarnaast blijkt uit de resultaten dat de insuline behandeling mogelijk invloed heeft op het gebied van sensoriek. Er lijkt bijvoorbeeld een effect te zijn op de prikkelverwerking van kinderen met PMS. Na de insuline behandeling lijken de kinderen informatie vanuit hun omgeving beter op te nemen. Binnen deze studie is er geen instrument afgenomen die de sensorische prikkelverwerking meet. Daarom zou een aanbeveling zijn om in vervolgonderzoek naar de invloed van de insuline behandeling ook de Sensory Profile NL (SP-NL) af te nemen. Deze test meet in welke mate kinderen sensorische informatie kunnen verwerken en is bedoeld voor kinderen van vier tot twaalf jaar (Dunn & Rietman, 2013).

Binnen PMS is er weinig bekend over de sociaal-emotionele ontwikkeling (Landlust et al., 2022). Echter, lijkt de insuline behandeling wel veel te doen op sociaal-emotioneel gebied. Zo lijkt de behandeling een effect te hebben op het maken van contact met anderen en het spelen met leeftijdsgenootjes. Een suggestie is daarom om de ESSEON-R af te nemen bij vervolgonderzoek. Dit instrument meet het niveau van de sociaal-emotionele ontwikkeling van kinderen en volwassenen met een ontwikkelingsleeftijd van 0 tot 14 jaar. De doelgroepen van dit instrument zijn onder andere kinderen met een verstandelijke beperking, een communicatieve beperking en (een vermoeden van) een sociaal-emotionele ontwikkelingsachterstand (Hoekman et al., 2020). Hierdoor is de ESSEON-R geschikt voor kinderen met PMS. Door de ESSEON-R voor en na de behandeling met insuline neusspray af te nemen, kan het effect op sociaal gebied verder worden onderzocht.

In de literatuur over PMS is er nog niet veel bekend over de slaapontwikkeling. Echter lijkt de insuline behandeling wel een positief effect te hebben op de slaapontwikkeling. Volgens Bro et al. (2017) kunnen slaapproblemen (bij kinderen met PMS) een indirect gevolg zijn van bijvoorbeeld omgevingsfactoren, somatische processen of mentale processen zoals stress. Daarnaast is er enig bewijs dat aanpassingen in de omgeving of het gedrag de slaap kunnen verbeteren (van de Wouw et al., 2012). Daarom zou het een aanbeveling zijn om in vervolgstudie onderzoek te doen naar de slaapontwikkeling en mogelijke achterliggende factoren. Dit zou kunnen worden gedaan aan de hand van de Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ). Op deze manier kan er verder worden onderzocht of de behandeling daadwerkelijk een effect heeft gehad of dat er andere achterliggende factoren een effect hebben.

Tevens lijkt het volgens de resultaten van dit onderzoek zo te zijn dat de ontwikkeling vanaf zeven jaar over het algemeen weer vooruitgaat. Daarom zou het een aanbeveling zijn voor de praktijk om de insuline behandeling bij kinderen vanaf een kalenderleeftijd van zeven

jaar nogmaals uit te voeren om te onderzoeken of er dan sprake is van een vooruitgang. Binnen deze studie is van vooruitgang uitgegaan vanaf een RCI-waarde van boven de 1.64. Aangezien de ontwikkeling bij kinderen met PMS doorgaans vanaf drie jaar begint af te zwakken (Richtlijn 22q13 deletiesyndroom, 2018), zou consistentie in de ontwikkeling ook al een winst zijn voor kinderen met PMS. Een aanbeveling zou daarom kunnen zijn om in vervolgonderzoek niet de RCI-grenzen van Van Yperen (2017) aan te houden, maar consistentie al als vooruitgang te zien.

### **Slot**

Dit huidige onderzoek draagt bij aan kennis over het effect van de insuline behandeling bij kinderen met PMS. Daarnaast geeft het inzicht in het oordeel van ouders over de behandeling en in suggesties voor verder onderzoek met de insuline neusspray.

## Literatuur

- Babakr, Z. H., Mohamedamin, P., & Kakamed, K. (2019). Piaget's Cognitive Developmental Theory: Critical Review. *Education Quarterly Reviews*, 2(3), 517-524.
- Belsky, J. (1984). The Determinants of Parenting: A Process Model. *Child Development*, 55(1), 83-94. doi: <https://doi-org.proxy-ub.rug.nl/10.2307/1129836.babacostkermkollLec>.
- Beoordeling - COTAN Documentatie*. (2009). COTAN. Geraadpleegd op 9 mei 2022, van <https://www.cotandocumentatie.nl/beoordelingen/b/14494/vineland-screener-0-6/>
- Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, G. P., Bickel, U. & Fehm, H. L. (2002). Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience*, 5(5), 14-516.
- Bro, D., O'Hara, R., Primeau, M., Hanson-Kahn, A., Hallmayer, J. & Bernstein, J. A. (2017). Sleep Disturbances in Individuals With Phelan-McDermid Syndrome: Correlation With Caregivers' Sleep Quality and Daytime Functioning. *Sleep*, 1;40(2).
- Costales, J. L., & Kolevzon, A. (2015). Phelan-McDermid syndrome and SHANK3: Implications for treatment. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(3), 620-630. doi:<https://doi.org/10.1007/s13311-015-0352-z>.
- Denayer, A., Van Esch, H., de Ravel, T., Frijns, J. P., Van Buggenhout, G., Vogels, A., Devriendt, K., Geutjens, J., Thiry, P. & Swillen, A. (2012). Neuropsychopathology in 7 Patients with the 22q13 Deletion Syndrome: Presence of Bipolar Disorder and Progressive Loss of Skills. *Molecular Syndromology*, 3(1):14-20.
- Droogmans, G., Vergaelen, E., Van Bruggenhout, G., & Swillen, A. (2021). Stressed Parents, Happy Parents. An Assessment of Parenting Stress and Family Quality of Life in Families with a Child with Phelan-McDermid Syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 34(4), 1076-1088.
- Dunn, W., & Rietman, A. (2013). SP-NL: Sensory Profile, herziene Nederlandse editie. Amsterdam, Nederland: Pearson Benelux B.V.
- Goldberg, M. R., Dill, C. A., Shin, J. Y., & Nhan, N. V. (2009). Reliability and validity of the Vietnamese Vineland Adaptive Behavior Scales with preschool-age children. *Research in Development Disabilities*, 30, 592-602. doi:10.1016/j.ridd.
- Hoekman, J., Miedema, A., Otten, B. & Gielen, J. (2020). ESSEON-R: Schaal voor het sociaal-emotioneel ontwikkelingsniveau. Handleiding. Hogrefe Uitgevers B.V., Amsterdam, The Netherlands.
- Horn, J. L., & Noll, J. (1997). Human cognitive capabilities: Gf-Gc theory. In: D.P. Flanagan, J.L. Genshaft, & P.L. Harrison (red.), Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues (53-91). New York: Guilford Press.
- Hurks, P. P. M., Hendriksen, J., Dek, J. E., & Kooij, A. P. (2010). De nieuwe Wechsler kleuterintelligentietest voor 2:6-7:11 jarigen. *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, 2, 40-51.

- Kerkmeer, M., Zijlstra, J., & Dek., J. (2015). White paper Bayley-III-NL psychometrische eigenschappen. Pearson Assessment & information BV.
- Kolevzon, A., Angarita, B., Bush, L., Wang, A. T., Frank, Y., Yang, A., Rapaport, R., Saland, J., Srivastava, S., Farrell, C., Edelman, L., & Buxbaum, J. (2014). Phelan-McDermid syndrome: A review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *Journal of Neurodevelopment Disorders* 6:39. doi:10.1186/1866-1955-6-39.
- Landlust, A.M., Visser, L., Flapper, B.C.T., Ruiter, S.A.J., Zwanenburg, R.J., van Ravenswaaij-Arts, C.M.A., & van Balkom, I.D.C. (2022). Understanding Behavior in Phelan-McDermid Syndrome. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.836807>.
- Leblond, C. S., Nava, C., Polge, A., Gauthier, J., Huguet., G., Lumbroso, S., Giuliano, F., Stordeur, C., Depienne, C., Mouzat, K., Pinto, D., Howe, J., Lemièrre, N., Durand, C.M., Guibert, J., Ey, E., Toro, R., Peyre, H., Mathieu, A., (...) Bourgeron, T. (2014). Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: a gradient of severity in cognitive impairments. *PLoS Genetics*, 10(9):e1004580. doi: 10.1371/journal.pgen.1004580.
- Lecavelier, L., Leone, S., & Wiltz, J. (2005). The impact of behavior problems on caregiver stress in young people with autism spectrum disorders. *Journal of Intellectual Disability Research*, 50(3), 172-183. doi: <https://doi-org.proxy-ub.rug.nl/10.1111/j.1365-2788.2005.00732.x>
- Leman, P., Bremner, A., Parke, R. D., & Gaivain, M. (2012). *Developmental psychology* (1e ed.). McGraw-Hill Education.
- Phelan, K., & McDermid H. E. (2012). The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Molecular Syndromology*, 2:186–201.
- Phelan, M. C. Deletion 22q13.3 syndrome. *Orphanet Journal of Rare Disorders* 3, 14 (2008). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-14>.
- Phelan-McDermid syndroom: 22q13 deleties. Unique: Understanding Chromosome & Gene Disorders (2019).
- Philippe, A., Boddaert, N., Vaivre-Douret, L., Robel, L., Danon-Boileau, L., Malan, V., de Blois, M. C., Heron, D., Colleaux, L., Golse, B., Zilbovicius, M., & Munnich, A. (2008). Neurobehavioral Profile and Brain Imaging Study of the 22q13.3 Deletion Syndrome in Childhood. *Pediatrics*, 122(2), e376–e382. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2584>
- Richtlijn 22q13 deletiesyndroom (Phelan-McDermid syndroom). (2018).
- Sarasua, S. M., Boccuto, L., Sharp, J. L., Dwivedi, A., Chen, C. F., Rollins, J. D., Rogers, C. R., Phelan, K., & Dupont, B. R. (2014). Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Human Genetics*, 133(7), 847–59. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1423-7>.

- Sarsua, S. M., Dwivedi, A., Boccutto, L., Rollins, J. D., Chen, C. F., Rogers, R. C., et al. (2011). Association between deletion size and important phenotypes expands the genomic region of interest in PhelanMcDermid syndrome (22q13 deletion syndrome). *Journal of Medical Genetics*, *48*, 61-6. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100225.
- Schmidt, H., Kern, W., Giese, R., Hallschmid, M., & Enders A. (2009). Intranasal insulin to Improve developmental delay in children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial. *Journal of Medical Genetics*, *46*(4), 2 17–22.
- Scholte, E. M., van Duijn, G., Dijkxhoorn, Y., Noens, I., & van Berchelaer-Onnes, I. A. (2019). Handleiding Vineland Screener 0-6 jaar. Hogrefe Uitgevers B.V., Amsterdam, The Netherlands.
- Soorya, L., Kolevzon, A., Zweifach, J., Lim, T., Dobry, Y., Schwartz, L., Frank, Y., Wang, A. T., Cai, G., Parkhomenko, E., Halpern, D., Grodberg, D., Angarita, B., Willner, J. P., Yang, A., Canitano, R., Chaplin, W., Betancur, C., & Buxbaum, J. D. (2013). Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Molecular Autism*, *4*(1):18. doi: 10.1186/2040-2392-4-18.
- Sparrow, S. S., Cicchetti, D., & Balla, D. A. (2005). *Vineland Adaptive Behavior Scales-2nd edition manual*. Minneapolis: NCS Pearson Inc.
- van Baar, A. L., Steenis, L. J. P., Verhoeven, M. & Hessen, D. J. (2014). Bayley-III- NL Technische Handleiding. *Universiteit Utrecht*.
- van de Wouw, E., Evenhuis, H. M., Echteld, M. A. (2012). Prevalence, associated factors and treatment of sleep problems in adults with intellectual disability: a systematic review. *Research in Developmental Disabilities*, *33*(4):1310-32. doi: 10.1016/j.ridd.2012.03.003.
- van Yperen, T.A., J., Veerman., W. & B. Bijl. (2017). *Zicht op effectiviteit: Handboek resultaatgerichte ontwikkeling interventies in de jeugdsector*. Lemniscaat.
- Visser, L., Ruiter, S., van der Meulen, B., Ruijsenaars, W., & Timmerman, M. (2014). De Bayley-III-NL Special Needs Addition (SNA): Eigenschappen en onderzoek. *Orthopedagogiek: Onderzoek en Praktijk*, *53*(12), 493-505.
- Vogels, A., Droogmans, G., Vergaelen, E., Van Buggenhout, G., & Swillen, A. (2020). Recent developments in Phelan–McDermid syndrome research: an update on cognitive development, communication and psychiatric disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, *34*(2). Doi: <https://doi.org/10.1097/ycp.0000000000000672>
- Zwanenburg, R. J., Bocca, G., Ruiter, S. A. J., Dillingh, J. H., Flapper, B. C. T., van den Heuvel, E. R., & van Ravenswaaij-Arts, C. M. A. (2016A). Is there an effect of Intranasal insulin on development and behaviour in Phelan-McDermid syndrome? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Human Genetics*, *8*(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s11689-016-9150-0>.

Zwanenburg, R. J., Ruiters, S. A. J., Van den Heuvel, E. R., Flapper, B. C. T., & Van Ravenswaaij- Arts, C. M. .A. (2016B) Developmental phenotype in Phelan-McDermid (22q13.3 deletion) syndrome: a systematic and prospective study in 34 children. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 8(1):16.

## Bijlagen

### Bijlage 1: interviewleidraad

#### Introductie

Allereerst wil ik u bedanken dat u wilt bijdragen aan het onderzoek naar de invloed van insuline neusspray op de ontwikkeling van personen met het Phelan-McDermid syndroom. Voordat we beginnen met het interview zou ik u graag willen vertellen dat ik het interview graag zou willen opnemen zodat ik het later nog eens kan terug luisteren zodra ik bezig ga met het verwerken ervan.

Bij deze dus de vraag: Bent u akkoord met het opnemen van dit interview? Ja/Nee

Ik zal mijzelf eerst even voorstellen. Ik ben Lisa Boels en ik volg de master Orthopedagogiek aan de Rijksuniversiteit in Groningen. Ik schrijf op dit moment mijn masterscriptie over de invloed van intranasale insuline op de ontwikkeling bij kinderen met het Phelan-McDermid syndroom. Het doel van dit interview is om naast de onderzoeksdata ook van u als ouder te horen wat uw ervaring is met de insuline behandeling.

U mag ten allen tijde stoppen met het interview, zonder daar een geldige reden voor op te geven. Indien u behoefte heeft aan een pauze of ergens een vraag over heeft, mag u dit gerust aangeven. Het is de bedoeling dat het interview ongeveer een kwartier gaat duren

Ik zal straks beginnen met het stellen van een aantal algemene vragen, welke ook enigszins over uzelf als ouder zullen gaan. Dit is bedoeld om een beeld te kunnen vormen van de participanten van het onderzoek. De gegevens zullen niet herleidbaar zijn naar u en zullen alleen voor dit onderzoek worden gebruikt. Heeft u van te voren nog vragen? Zo niet, dan zullen we zo van start gaan met het interview

#### Algemeen

Ik zal u nu eerst een aantal algemene vragen gaan stellen. Deze zullen grotendeels over uw kind gaan, maar ook enigszins over uzelf als ouder. Zo krijgen we een beetje een beeld van jullie gezin.

Man/vrouw

1. Wat is de leeftijd van uw zoon/dochter?  
Wanneer is uw zoon/dochter gediagnosticeerd met PMS?
2. Wanneer is uw zoon/dochter gestart met de insuline behandeling?  
→ Wat voor informatie over de insuline behandeling heeft u van te voren ontvangen?  
→ Wat waren aan de hand daarvan uw overwegingen om wel of niet te starten met de insuline behandeling?
3. Neemt uw zoon/dochter op dit moment nog steeds deel aan de proefbehandeling?  
→ Zou u iets meer kunnen vertellen over waarom u nog steeds deel neemt/waarom u bent gestopt?

#### Effect van de behandeling

Dan zullen we nu verder gaan met een aantal vragen over het effect van de insuline behandeling.

4. Wat hoopte u dat de insuline behandeling u en uw kind zou opleveren?
5. Hebben er zich bijwerkingen voor gedaan na het starten van de insuline behandeling?  
→ Zo ja, wat voor bijwerkingen?



6. Ziet u na het starten van de behandeling vooruitgang bij uw zoon/dochter?
  - ➔ Op welke gebieden ziet u vooruitgang?
  - ➔ Kunt u een voorbeeld geven over wat u dan ziet aan vooruitgang? (bijvoorbeeld: vooruitgang op gebied van taal, maar hoe uit zich dit specifiek? Beter begrip van taal of zichzelf beter kunnen uiten dmv taal?)
7. Zijn er ook punten waarbij uw kind op achteruit ziet gaan na het starten van de behandeling?
  - ➔ Hoe uit zich dat specifiek, kunt u daar een voorbeeld van geven?

### **Adaptief functioneren**

Een van de domeinen waarop het effect van de insuline specifiek wordt onderzocht is het adaptief gedrag. De volgende vragen zullen gaan over het adaptief functioneren van uw zoon/dochter.

8. Kunt u een voorbeeld geven van het niveau van de communicatieve vaardigheden (taalgebruik, begrijpen, lezen & schrijven) van uw zoon/dochter?
  - ➔ Ziet u op dit gebied na het gebruik van de insuline behandeling verbetering? In welk opzicht?
9. Kunt u een voorbeeld geven van het niveau van de sociale vaardigheden (contact met een ander, samen spelen, begrijpen/houden aan regels) van uw zoon/dochter?
  - ➔ Ziet u op dit gebied na het gebruik van de insuline behandeling verbetering? In welk opzicht?
10. Kunt u een voorbeeld geven van het niveau van de dagelijkse vaardigheden (zelfredzaamheid, maatschappelijke vaardigheden, zindelijkheid) van uw zoon/dochter?
  - ➔ Ziet u op dit gebied na het gebruik van de insuline behandeling verbetering? In welk opzicht?
11. Kunt u een voorbeeld geven van de motorische vaardigheden ( grove/fijne motoriek) van uw zoon/dochter?
  - ➔ Ziet u op dit gebied na het gebruik van de insuline behandeling verbetering? In welk opzicht?

### **Afsluiting**

Dan zijn we nu tegen het einde van dit interview gekomen.

- Ik zou u nog willen vragen of u nog iets wil noemen of bespreken wat binnen dit interview nog niet aan bod is gekomen?

Mocht u verder niks meer willen bespreken:

- Zou ik u nog willen vragen of ik u nog een keer mag benaderen als er naderhand toch nog iets onduidelijk is Ja/Nee
  - Telefoonnummer:
  - Email:
  -

En wil ik u bij deze hartelijk danken voor uw deelname aan dit interview en daarmee voor uw deelname aan het onderzoek naar de insuline behandeling bij PMS.

Mocht u de resultaten van het onderzoek graag willen ontvangen, zou ik u deze via de mail kunnen toe sturen.

## Bijlage 2: Codeboom

Code	Definitie	Subcode
COGNITIE	Omschreven in onderstaande factoren	
Sensorische informatie-verwerking	De manier waarop informatie via de zintuigen wordt opgenomen, verwerkt en omgezet in reacties	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prikkelverwerking</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> <li>○ Algemeen</li> <li>○ Secundair</li> </ul> </li> </ul>
Geheugen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Onthouden</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Herkennen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Herhaling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> </ul>
Problemen oplossen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oorzaak-gevolg</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Ordenen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> </ul>
Intelligentie		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Getalbegrip</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Taalbegrip</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> </ul>
ADAPTIEF GEDRAG	Omschreven in onderstaande factoren	
Communicatieve vaardigheden	De vaardigheden voor het begrijpen van taal en voor het spreken.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Receptieve taalontwikkeling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Expressieve taalontwikkeling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> </ul>

Sociale vaardigheden	De vaardigheden die betrekking hebben op de omgang met anderen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Omgang</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Spelen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Regels</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> </ul>
Dagelijkse vaardigheden	De mate waarin het kind dingen zelfstandig doet.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eten/drinken</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Zindelijkheid</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Omkleden</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Zelfredzaamheid</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Slapen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> </ul>
Motorische vaardigheden	De vaardigheden nodig voor het bewegen en het uitvoeren van handelingen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Grove motoriek</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Fijne motoriek</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Handelingen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> <li>• <b>Mondmotoriek</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toename</li> <li>○ Constant</li> <li>○ Afname</li> </ul> </li> </ul>
BEHANDELING	Omschreven in onderstaande factoren	
Verwachting		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ouderverwachting</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Positief</li> <li>○ Negatief</li> <li>○ Communicatie</li> </ul> </li> </ul>

	○ Sociaal
Bijwerking	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neus <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Positief</li> <li>○ Negatief</li> </ul> </li> <li>• Longen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Positief</li> <li>○ Negatief</li> </ul> </li> <li>• Darmen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Positief</li> <li>○ Negatief</li> </ul> </li> </ul>
Informatie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informatie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Positief</li> <li>○ Negatief</li> <li>○ Werking</li> </ul> </li> <li>• Stoppen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reden</li> </ul> </li> </ul>

Rood = vooropgesteld aan de hand van literatuur

Groen = open codering tijdens eerste interview