

# Leven met een verborgen glimlach

Bijna 150 jaar geleden beschreef de Duitse arts Paul Julius Möbius de aandoening die zijn naam is gaan dragen: het Möbius-syndroom. Mensen met deze ziekte hebben geen gezichtsmimiek. De zesde en zevende hersenzenuw zijn bij hen niet goed aangelegd, waardoor ze de gelaatsspieren niet kunnen aansturen.

Kinderneuroloog Corrie Erasmus: 'Het ontbreken van de mimiek is misschien wel het ergste aan deze ziekte. Mensen worden vaak niet begrepen omdat hun gezicht niets zegt. Ouders die zich afvragen: "Lacht mijn kind nu? Heeft het plezier? Is het verdrietig?". Later wennen ze daar wel aan, zien ze hele subtiele verschillen waaraan ze het kunnen aflezen, een twinkeling in de ogen, een plooi in de lip.'

Mensen met Möbius kampen met meer problemen. Corrie, die als lid van het sliktteam van het Radboudumc mensen met Möbius en hun ouders ondersteunt: 'Het slikken gaat meestal moeilijk en vaak kwijlen ze overmatig. Ze kunnen de ogen niet naar links of rechts draaien en vaak ook niet helemaal sluiten.'

## Verstoorde aanleg

Het Möbius-syndroom wordt veroorzaakt doordat de zesde en zevende hersenzenuw niet of niet goed zijn aangelegd. Beide zenuwen lopen vanuit de hersenstam, die onderaan de hersenen zit, naar het gelaat. De zesde hersenzenuw zorgt voor het naar buiten draaien van de ogen, de zevende zorgt voor de aansturing van de aangezichtsspieren in het gelaat.

Möbius-syndroom is een zeldzame ziekte die het gezicht bevriest. Afgelopen jaar ontdekten onderzoekers van het Radboudumc dat het syndroom ook door genetische foutjes kan worden veroorzaakt. Kennis die mogelijk bijdraagt aan nog betere zorg voor deze kleine patiëntengroep.

Maar wat verstoort de aanleg van die twee hersenzenuwen nou eigenlijk? Op die vraag hebben onderzoekers zich meer dan honderd jaar stukgebeten. Is het een genetisch probleem, dat ontstaat door een mutatie (verandering) in de genen? Of is het een probleem dat ontstaat tijdens de ontwikkeling van het embryo door invloeden van buitenaf? Door een infectie bij de zwangere vrouw of het gebruik van medicijnen of andere middelen?

## Geen genen in het spel?

Hoogleraar moleculaire neurogenetica Hans van Bokhoven: 'Er is heel lang gedacht dat het niets met de genen te maken heeft, dat het gaat om een verstoorde ontwikkeling van de hersenstam van een embryo. Bijvoorbeeld door een periode van zuurstoftekort of een gebrekkige aanleg van bloedvaten waardoor er te weinig zuurstof beschikbaar was om de zesde en zevende hersenzenuw goed aan te leggen.'

Er zijn meer argumenten die tegen een directe genetische bemoeienis pleiten. Kinderen met een Möbius-ouder, hebben de ziekte zelf vrijwel nooit. Bovendien lijken vrouwen die tijdens hun zwangerschap stoffen als misoprostol of cocaïne gebruiken – wat vooral in Zuid-Amerika voorkomt – meer kans heb-

ben om een kind met Möbius te krijgen. Hans: 'Dat verschijnsel zien we in Europa niet of nauwelijks, terwijl er toch ook kinderen met Möbius geboren worden. Daardoor zijn we blijven denken dat er toch ook een genetisch mechanisme in het spel moest zijn. Ook al omdat neuroloog George Padberg, die in 2013 met emeritaat ging, families had opgespoord met erfelijke aangezichtsproblemen. Deze patiënten hadden een genetische mutatie die alleen bij de zevende hersenzenuw tot problemen leidde. Waarom zouden er dan geen genen zijn die zich met de zesde en zevende hersenzenuw bemoeiden?'

## Tweemaal raak

Lange tijd draaide de zoektocht op niets uit, maar met de introductie van de exoomsequencing, waarbij je in één keer alle genen van iemand in kaart kunt brengen, was het uiteindelijk raak. Hans: 'We hebben acht patiënten helemaal gesequenced en vonden drie verschillende de novo mutaties. Dat zijn veranderingen in het DNA die niet bij de ouders zijn te vinden en dus ontstaan moeten zijn in de zaad- of eicel of heel vroeg na de bevruchting. Bij ongeveer honderd patiënten hebben we vervolgens gekeken of ze die mutaties ook hadden. Eén van de mutaties vonden ►



Hoogleraar moleculaire neurogenetica  
Hans van Bokhoven en kinderneuroloog  
Corrie Erasmus.

## LACHOPERATIE

Sommige Möbiuspatiënten kiezen voor een zenuwtransplantatie om op die manier toch een lach en enige mimiek terug te krijgen. De in Canada en de VS ontwikkelde techniek ('Give people a smile') wordt in Nederland vooral uitgevoerd door hoogleraar plastische chirurgie Paul Werker van het UMCG.



## NAAR TOPLABORATORIUM

Veel van het genetische onderzoek naar Möbius werd uitgevoerd door Laura Tomás Roca. Ze promoveerde 13 juli 2015 op het proefschrift *Normale en pathologische ontwikkeling van de hersenstam*. In december 2015 heeft ze een EMBO fellowship ontvangen om twee jaar verder onderzoek te doen in een toplaboratorium voor hersenonderzoek in Edinburgh.

► we niet terug. De andere twee mutaties wel. Beide mutaties - PLXND1 en REV3L - kwamen uiteindelijk bij drie verschillende patiënten voor.'

Foutjes in beide genen zijn om heel andere redenen eerder in muizen onderzocht. Hans: 'Laura Tomás Roca, die op het onderwerp promoveerde, heeft van beide muismodellen materiaal opgevraagd. En inderdaad vond ze bij deze muizen in de hersenstam bij de zesde en zevende hersenzenuw duidelijk minder cellen dan bij controlemuizen.'

### Breinreizigers

Daarmee was het onderzoek nog niet afgerond. Want wat doen die genen en bijbehorende eiwitten normaal in de hersenen? En waarom gaat het fout als ze door een mutatie hun werk niet goed kunnen doen? Bij de ontwikkeling van de hersenen zijn enorm veel processen betrokken. Hersencellen worden aangemaakt en afgebroken, zenuwcellen leggen en verleggen contacten, hersencellen gaan in het brein op reis om ergens anders actief te worden; het is één en al dynamiek.

Hans: 'Cellen die in de zevende kern zitten en

daar uitgroeien naar de gezichtspieren, zijn afkomstig uit een ander hersengebied. Plexine D1 (PLXND1) helpt bij die migratie van hersencellen. Zit er een mutatie in Plexine D1, dan blijven de meeste cellen tijdens ergens halwege de reis hangen. Er komt dus maar een klein deel aan in de kern waar ze eigenlijk moeten zitten.'

REV3L speelt weer een andere rol, zegt Hans: 'Voordat die cellen in het brein op reis gaan, moeten hun voorlopercellen vermenigvuldigd worden. Anders zijn er gewoonweg te weinig. Dat is precies wat er gebeurt als er een foutje in het REV3L zit: vanwege problemen met de celdeling ontstaat een tekort aan cellen die gaan reizen. Ze komen wel aan, maar zijn vanaf het begin met te weinig om goed te functioneren. In beide gevallen geven de genen een begrijpelijke verklaring voor het syndroom van Möbius. Na bijna honderdvijftig jaar hebben we nu voor het eerst aange-toond dat Möbius soms wel degelijk door een genetische mutatie wordt veroorzaakt.' ■

Reageren?  
redactie@radboudumc.nl



### Corrie Erasmus

Dr. Corrie Erasmus, stafid Neurologie, is gespecialiseerd in de behandeling en begeleiding van kinderen met neuromusculaire aandoeningen, stoornissen in de mondmotoriek (slikstoornissen in het algemeen en in het bijzonder bij neuromusculaire ziekten en cerebrale parese, diagnostiek en behandeling van drooling, kwijlen) het Möbius-syndroom en in renatale neurologie.



### Hans van Bokhoven

Dr. ir. Hans van Bokhoven is sinds 2010 hoogleraar Moleculaire Neurogenetica. Hij studeerde plantenziektenkunde aan de Wageningen Universiteit. In 1993 promoveerde hij, eveneens in Wageningen, op onderzoek naar het mechanisme van de vermenigvuldiging van het RNA genoom bij virussen (RNA replicatie van cowpea mosaic virus).

Jannie Meussen Paul Lagro

## 5 VRAGEN AAN

IN DEZE RUBRIEK STELLEN WE PERSOONLIJKE VRAGEN AAN EEN MEDEWERKER DIE EEN RADBOUDPLUIM HEEFT ONTVANGEN.

Erik Goorman (37), verpleegkundige Spoedeisende Hulp

# 'Je weet nooit wat de dag je zal brengen'

## 1 Wat is het hoogtepunt van je loopbaan?

'Dat ik mijn diploma voor SEH-verpleegkundige heb gehaald. Ik werk nu op de mooiste afdeling van het ziekenhuis. Ik ben nogal impulsief, het onverwachte en acute spreekt mij enorm aan. 's Morgens niet weten wat de dag je zal brengen; van een ingescheurde teennagel tot een neurotrauma. Het zwaarste vind ik een kindereanimatie, met daarna de opvang van de familie.'

## 2 Als je weer 16 was, wat zou je anders doen?

'Direct mijn hart volgen. Ik ben hiervoor jaren timmerman geweest. Mijn ouders vonden de MTS wel iets voor mij. Eigenlijk wist ik toen al dat de zorg mij beter zou liggen.'

## 3 Wat is je favoriete plek hier?

'Balie één, daar vindt de coördinatie plaats van de binnekomende patiënten. Ongeveer twee keer per week doe je daar als verpleegkundige de triage, het beoordelen van de patiënt. Dan moet je creatieve oplossingen zoeken als de hele afdeling vol ligt en er vier nieuwe patiënten in de wachtkamer zitten. Of als er drie ambulances tegelijk komen binnenrijden.'

## 4 Waar ben je trots op?

'Op het vernieuwde ziekenhuisrampenopvangplan, waar ik veel tijd in heb gestoken. Ik heb een simpele werkwijze bedacht, met kleuren. Bij aankomst wordt er een gekleurde kaart op het bed van de patiënt gelegd. Direct is zichtbaar of ze met spoed of minder acuut behandeld moeten worden, of dat iemand langer kan wachten. Ook artsen en verpleegkundigen krijgen een gekleurde badge, zodat ze weten op welke kamer ze staan en wat hun taken zijn. We hebben het in februari voor het eerst kunnen gebruiken, toen er een brand uitbrak in een Nijmeegs woonzorg-complex. Het was een succes!'

## 5 Op welke manier kun je je idealen kwijt in je werk?

'Ik draag graag kennis over. Sommige collega's vinden het bijvoorbeeld moeilijk om hartfilmpjes af te lezen. Ik haal dan alles uit de kast, zodat ze het na mijn uitleg nooit meer vergeten. Humor vind ik ook belangrijk. Door bijvoorbeeld tegen een patiënt bij wie ik een infuusnaald inbreng te zeggen: "Zo, ik ben leerling en doe dit voor de allereerste keer." Met een grap, kun je spanning wegnemen.'

### PERSONALIA

**Naam:** Erik Goorman (37) **Afdeling/functie:** verpleegkundige Spoedeisende Hulp **Pluim verdiend op:** 4 december 2015 **Omdat:** hij het ziekenhuisrampenopvangplan flink heeft verbeterd. De SEH speelt een belangrijke rol bij de opvang van rampenslachtoffers in de regio; op zo'n moment, waarbij het aanbod van patiënten extra groot is, moet de organisatie optimaal draaien.

