

Sleep problems in individuals with genetic disorders associated with intellectual disability

Citation for published version (APA):

Maas, A. P. H. M. (2014). *Sleep problems in individuals with genetic disorders associated with intellectual disability*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20140227am>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20140227am](https://doi.org/10.26481/dis.20140227am)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

SUMMARY

Results of several studies show that sleep problems are prevalent in individuals with intellectual disability (ID). Sleep problems may be a phenotypic feature of genetic disorders associated with ID (i.e., genetic syndromes). The prevalence of sleep problems has been assessed in a number of genetic syndromes. However, in the majority of these studies, the study design did not include a standardised sleep questionnaire and an appropriate control group to examine whether any identified sleep problems in individuals with a genetic syndrome were syndrome-specific. Furthermore, types of sleep disturbance, and other variables that might be associated with sleep have not been investigated systematically in individuals with genetic syndromes.

The Sleep Questionnaire by Simonds and Parraga (SQ-SP) is a standardised questionnaire that was adapted for use in individuals with ID. The prevalence of sleep problems (i.e., settling problems, night waking, and/or early waking), behaviours related to sleep, the sleep pattern, the severity of sleep problems, different types of sleep disturbance, and parents' impression of current and past sleep problems, and experiences of their treatment be assessed using this questionnaire. The SQ-SP has been used frequently in sleep studies in individuals with ID and in individuals with a genetic syndrome. However, the psychometric properties of the SQ-SP had not been examined well in samples of individuals with ID.

The aim of this study was to contribute to sleep phenotyping of genetic syndromes. In the first part of this thesis, the psychometric properties of part four of the SQ-SP (regarding behaviours related to sleep) for use in individuals with ID were investigated. In the second part of this thesis the prevalence of sleep problems, types of sleep disturbance, and other variables that might be associated with sleep problems were assessed in three genetic syndromes. The results of the studies are described below.

The psychometric properties of part four of the adapted version of the SQ-SP are described in Chapter 2. The SQ-SP was completed for 345 individuals with ID. Analyses revealed that internal consistency and test-retest reliability were good, while convergent validity was adequate and concurrent validity was satisfactory. Exploratory factor analysis suggested a 5-factor structure (i.e., Snoring, Daytime sleepiness, Complaints related to sleep, Sleep apnoea, and Anxiety related to sleep) and confirmatory factor analysis corroborated this structure. The five factors do not match the six broad categories of sleep disorders of the *International Classification of Sleep Disorders 2nd edition* (American Academy of Sleep Medicine [AASM], 2005) exactly. The SQ-SP provides a general screening for types of sleep disturbance and it is not possible to make a diagnosis of a sleep disorder based on the SQ-SP solely. Furthermore, the Composite Sleep Index (CSI; i.e., a construct that reflects the severity of sleep problems) and the factor scores on

Daytime sleepiness and Complaints related to sleep were able to differentiate the control group from an outpatient sleep clinic group.

Results of the first study on sleep problems in individuals with Jacobsen syndrome (JS) are presented in Chapter 3.1. Parents of 43 individuals with JS completed the adapted version of the SQ-SP. Sleep problems were present in 10 individuals (23%). Settling problems, night waking, and early waking occurred in 2 (4%), 7 (16%), and 2 (6%) of the individuals, respectively. Most notable behaviours related to sleep were restless sleep (60%) and sleeping in an unusual position (54%). Apart from frequent coughs, no significant associations were found between sleep problems and other variables such as demographic factors (e.g., age), medical conditions (e.g., heart defects), sleep hygiene (e.g., having a bed time routine), and daytime activity (e.g., child's type of education) .

In Chapter 3.2, for the first time, sleep in individuals with Cri du Chat syndrome (CDC) was assessed using a standardised sleep questionnaire (i.e., SQ-SP) and compared with two control groups, i.e., individuals with nonsyndromic ID (NS) and individuals with Down syndrome (DS). In each group, 30 individuals participated. Sleep problems were present in 9 individuals with CDC (30%), compared with 7 individuals with NS (23%) and 3 individuals with DS (10%). Night waking was the most prevalent type of sleep problem in individuals with CDC and prevalence of night waking was not statistically different from the two control groups. No settling problems were reported for individuals with CDC and DS, while 4 individuals with NS (13%) showed settling problems. Head banging, need for security object before going to sleep, gagging or choking, and more active during the day were behaviours related to sleep that occurred more often in the CDC group than in the DS group, but not in the NS group. The variables age, frequent coughs and/or colds, underweight, and motor impairment appeared to be associated with sleep problems across diagnostic groups.

The samples of individuals with CDC, JS, DS, and NS were reanalysed to determine whether the severity of sleep problems and the types of sleep disturbance were specific for CDC and/or JS (Chapter 3.3). The types of sleep disturbance were expressed in the five factors described in Chapter 2. Severe sleep problems were present in 1 individual with DS (4%), 3 individuals with CDC (12%), 5 individuals with JS (20%), and 3 individuals with NS (12%). Differences in percentage of individuals with severe sleep problems between diagnostic groups were not statistically significant. This is an indication that sleep problems might not be specific to individuals with CDC and JS. The factor Snoring was the most prevalent type of sleep disturbance in CDC, JS, and DS groups, whereas no type of sleep disturbance was identified as most prevalent in the NS group. Furthermore, the mean score on the factor Complaints related to sleep was remarkably high in the JS group compared with the other three diagnostic groups.

In Chapter 3.4, the results of the first study on sleep disturbances and behavioural

problems in a large sample of adults with genetically confirmed Prader-Willi syndrome (PWS) using standardised questionnaires are presented. From the 79 adults with PWS who participated in the study, 11 adults (15%) had sleep problems, mostly frequent night waking. Excessive daytime sleepiness (EDS) was a severe problem for 26 adults with PWS (33%) and gender and body mass index were found to be associated with EDS. Results of 45 adults with paternal deletion were compared to those of 33 adults with maternal uniparental disomy (mUPD), and differences in prevalence of sleep disturbances appeared not to be statistically significant. Behavioural problems were clinically significant in 17 adults with paternal deletion (38%) and 17 adults with mUPD (52%). Adults with mUPD tended to have higher scores on the Disruptive and Self-Absorbed subscales of the Developmental Behaviour Checklist for Adults compared with adults with paternal deletion. No significant relationships were found between sleep disturbances and behavioural problems.

In a pilot study, temporal characteristics of EDS and severe disruptive behaviour were explored for the first time using scatter plot analysis (Chapter 3.5). Over a period of 28 successive days, 7 adults with PWS and 5 adults with NS were observed by their professional caregivers and/or parents between 9:00 a.m. and 9:00 p.m. The overall prevalence of EDS and severe disruptive behaviour was low in both groups. Adults with PWS generally showed more EDS when there were no scheduled activities compared to when activities were scheduled, specifically in the afternoon and in the evening and on Saturdays. It was not possible to statistically test differences between adults with PWS and adults from the control group because of the low prevalence rates and the small number of participants in both groups.

In Chapter 4, the results of the studies described in this thesis are addressed and we also discussed the methodological considerations and the clinical implications. In conclusion, we described our considerations for future research in individuals with genetic syndromes with a focus on five points: (a) study sample, (b) assessment of prevalence of sleep problems, (c) assessment of associations of sleep problems, (d) exploration of sleep disorders, and (e) treatment of sleep problems.

SAMENVATTING

SAMENVATTING

Resultaten van verschillende wetenschappelijke onderzoeken tonen aan dat slaapproblemen vaak voorkomen bij personen met een verstandelijke beperking (VB). Slaapproblemen kunnen een fenotypisch kenmerk zijn van genetische stoornissen geassocieerd met VB (d.w.z. genetische syndromen). De prevalentie van slaapproblemen is vastgesteld voor een aantal genetische syndromen. In de meerderheid van deze studies werd het onderzoek echter uitgevoerd zonder gestandaardiseerde slaapvragenlijst en zonder passende controlegroep om te onderzoeken of slaapproblemen, die bij personen met een genetisch syndroom zijn vastgesteld, syndroomspecifiek zijn. Verder zijn verschillende typen slaapverstoring en andere variabelen die kunnen samenhangen met slaap tot nu toe niet op een systematische wijze onderzocht bij personen met een genetisch syndroom.

De Vragenlijst Slaapgedrag van Simonds en Parraga (SQ-SP) is een gestandaardiseerde vragenlijst die werd bewerkt voor gebruik bij personen met VB. De prevalentie van slaapproblemen (d.w.z. problemen met inslapen, 's nachts wakker worden en/of vroeg wakker worden), de aan slaap gerelateerde gedragingen, het slaappatroon, de ernst van slaapproblemen, de verschillende typen slaapverstoring, de indruk van ouders over huidige en vroegere slaapproblemen en ervaringen met de behandeling daarvan kunnen met deze vragenlijst worden vastgesteld. De SQ-SP is veelvuldig gebruikt in wetenschappelijk onderzoek naar slapen bij personen met VB en personen met een genetisch syndroom. De psychometrische eigenschappen van de SQ-SP zijn echter nog niet goed onderzocht in steekproeven van personen met VB.

Het doel van deze studie was om bij te dragen aan fenotypering van de slaap bij genetische syndromen. In het eerste deel van dit proefschrift, werden de psychometrische eigenschappen onderzocht van deel vier van de SQ-SP (met betrekking tot de aan slaap gerelateerde gedragingen) voor gebruik bij personen met VB. In het tweede deel van dit proefschrift werden de prevalentie van slaapproblemen, de typen slaapverstoring en andere variabelen die mogelijk samenhangen met slaapproblemen vastgesteld bij drie genetische syndromen. De resultaten worden hieronder per onderzoek beschreven.

De psychometrische eigenschappen van deel vier van de bewerkte versie van de SQ-SP zijn beschreven in Hoofdstuk 2. De SQ-SP werd ingevuld over 345 personen met VB. De analyses toonden aan dat de interne consistentie en de test-hertest betrouwbaarheid goed waren, terwijl de convergente validiteit voldoende was en de concurrente validiteit toereikend was. Exploratieve factoranalyse wees op een structuur met vijf factoren (d.w.z. Snurken, Slaperigheid overdag, Klachten gerelateerd aan slaap, Slaapapneu en Angst gerelateerd aan slaap) en confirmatieve factoranalyse bevestigde deze structuur. De vijf factoren komen niet precies overeen met de zes brede categorieën met slaapproblemen van de *International Classification of Sleep Disorders 2nd edition* (American Academy of Sleep Medicine [AASM], 2005). De SQ-SP is een algemeen

instrument om te screenen op typen slaapverstoring. Het is niet mogelijk om een diagnose van een specifieke slaapstoornis te stellen op basis van de SQ-SP alleen. Verder bleek dat er onderscheid kon worden gemaakt tussen de controlegroep en de groep van de slaappolikliniek op basis van de Samengestelde Slaap Index (CSI; d.w.z. een construct dat de ernst van de slaapproblemen weergeeft) en de scores op de factoren Slaperigheid overdag en Klachten gerelateerd aan slaap.

Resultaten van het eerste wetenschappelijke onderzoek naar slaapproblemen bij personen met het Jacobsen syndroom (JS) zijn weergegeven in Hoofdstuk 3.1. Ouders van 43 personen met JS hebben de bewerkte versie van de SQ-SP ingevuld. Tien personen (23%) hadden slaapproblemen. Problemen met inslapen, 's nachts wakker worden en vroeg wakker worden kwamen voor bij respectievelijk 2 (4%), 7 (16%) en 2 (6%) personen. De gedragingen gerelateerd aan slapen die het meest opvielen waren rusteloze slaap (60%) en slapen in een ongewone houding (54%). Behalve vaak hoesten werden geen significante verbanden gevonden tussen slaapproblemen en andere variabelen zoals demografische factoren (bv. leeftijd), medische aandoeningen (bv. hartproblemen), slaaphygiëne (bv. een bedtijdroutine hebben) en activiteiten overdag (bv. type onderwijs dat het kind volgt).

In Hoofdstuk 3.2 werden de slaapproblemen van personen met het Cri du Chat syndroom (CDC) voor het eerst met een gestandaardiseerde slaapvragenlijst (d.w.z. SQ-SP) in kaart gebracht en vergeleken met twee controlegroepen, d.w.z. met personen met VB zonder genetisch syndroom (NS) en personen met Down syndroom (DS). In elke groep deden 30 personen mee aan het onderzoek. Negen personen met CDC (30%) hadden slaapproblemen, in vergelijking met zeven personen met NS (23%) en drie personen met DS (10%). 's Nachts wakker worden kwam het vaakst voor bij personen met CDC en de prevalentie van 's nachts wakker worden was statistisch gezien niet afwijkend van de twee controlegroepen. Bij personen met CDC en DS werden geen problemen met inslapen gemeld, terwijl 4 personen met NS (13%) problemen met inslapen toonden. Hoofdbonken, behoefte aan een voorwerp voor het slapen gaan, kokhalzen of verslikken en overdag actiever zijn dan andere kinderen waren gedragingen gerelateerd aan slapen die vaker voorkwamen in de groep met CDC dan in de groep met DS, maar niet in de groep met NS. Na het samenvoegen van de gegevens van de drie groepen bleken de variabelen leeftijd, vaak hoesten en/of verkouden zijn, ondergewicht en motorische beperking samen te hangen met slaapproblemen.

De steekproeven van personen met CDC, JS, DS en NS werden opnieuw geanalyseerd om te bepalen of de ernst van de slaapproblemen en de typen slaapverstoring specifiek waren voor CDC en/of JS (Hoofdstuk 3.3). De typen slaapverstoring werden uitgedrukt in de vijf factoren die beschreven staan in Hoofdstuk 2. Drie personen met CDC (12%), vijf personen met JS (20%), een persoon met DS (4%), en drie personen met NS (12%) hadden ernstige slaapproblemen. De verschillen in het percentage van personen met ernstige slaapproblemen tussen de diagnosegroepen waren niet statistisch significant. Dit is een aanwijzing dat

slaapproblemen waarschijnlijk niet specifiek zijn voor personen met CDC en JS. De factor Snurken was het type slaapverstoring dat het vaakst voorkwam in de groepen met CDC, JS en DS, terwijl geen enkel type slaapverstoring als vaakst voorkomend kon worden geïdentificeerd in de groep met NS. Verder was in de groep met JS de gemiddelde score op de factor Klachten gerelateerd aan slaap opvallend hoog in vergelijking met de andere groepen.

De resultaten van het eerste wetenschappelijke onderzoek dat slaapproblemen en gedragsproblemen met gestandaardiseerde vragenlijsten in kaart bracht bij volwassenen met PWS van wie de diagnose bevestigd was met genetisch onderzoek, zijn weergegeven in Hoofdstuk 3.4. Van de 79 volwassenen met PWS die deelnamen aan het onderzoek, hadden er 11 (15%) slaapproblemen, voornamelijk in de vorm van 's nachts wakker worden. Excessieve slaperigheid overdag (EDS) was een ernstig probleem voor 26 volwassenen met PWS (33%) en de variabelen geslacht en body mass index hingen samen met EDS. Resultaten van 45 volwassenen met een paternale deletie werden vergeleken met die van 33 volwassenen met een maternale uniparentele disomie (mUPD). Verschillen in de prevalentie van slaapproblemen bleken niet statistisch significant te zijn. Gedragsproblemen waren klinisch significant bij 17 volwassenen met een paternale deletie (38%) en 17 volwassenen met mUPD (52%). Volwassenen met mUPD hadden in vergelijking met volwassenen met een paternale deletie de neiging om hogere scores te behalen op de subschalen Storend (Disruptive) en In zichzelf gekeerd (Self-Absorbed) van de Vragenlijst over Ontwikkeling en Gedrag voor Volwassenen (Developmental Behaviour Checklist for Adults). Er werden geen significante verbanden gevonden tussen slaapproblemen en gedragsproblemen.

In een pilotonderzoek werden de temporele kenmerken van EDS en ernstig storend gedrag voor het eerst aan de hand van patroonanalyse (scatter plot) verkend (Hoofdstuk 3.5). Gedurende een periode van 28 opeenvolgende dagen werden 7 volwassenen met PWS en 5 volwassenen met NS tussen 9:00 en 21:00 uur geobserveerd door hun begeleiders en/of ouders. De prevalentie van EDS en ernstig storend gedrag was in beide groepen laag. Volwassenen met PWS toonden over het algemeen meer EDS wanneer er geen activiteiten waren gepland dan wanneer er wel activiteiten waren gepland, vooral 's middags en 's avonds en op zaterdag. Vanwege de lage prevalentiecijfers en het kleine aantal deelnemers in beide groepen was het niet mogelijk om de verschillen tussen volwassenen met PWS en volwassenen uit de controlegroep statistisch te toetsen.

In Hoofdstuk 4 werden de resultaten van de onderzoeken die in dit proefschrift zijn beschreven aan de orde gesteld. Tevens werden de methodologische beperkingen en klinische implicaties behandeld. Ten slotte werden in vijf aandachtspunten aanbevelingen beschreven voor toekomstig onderzoek bij personen met een genetisch syndroom: (a) de steekproef voor onderzoek, (b) vaststellen van de prevalentie van slaapproblemen, (c) vaststellen van variabelen die samenhangen met slaapproblemen, (d) verkennen van slaapproblemen en (e) behandeling van slaapproblemen.