



Appendix II

Summary in Dutch (Nederlandse samenvatting)

Het doel van de onderzoeken beschreven in dit proefschrift was om inzicht te krijgen in aandoeningen die zich voordoen bij volwassenen met genetische neuro-ontwikkelingsaandoeningen (genetische syndromen), in het bijzonder het 22q11.2 deletiesyndroom (22q11.2DS). De onderzoeken waren gericht op parkinsonisme, aandoeningen aan de ogen, keel, neus en oren (KNO) en post-traumatische stress. In deze bijlage worden samenvattingen gegeven van de individuele studies.

In **hoofdstuk 1** wordt een algemene introductie gegeven over 22q11.2DS en de onderzoeksonderwerpen. In het kort, de definitie voor een genetisch syndroom, zoals gebruikt in dit proefschrift, is een afwijking van de normale neurologische ontwikkeling van een kind in de sociale, persoonlijke, motorische en/of cognitieve ontwikkeling, in de aanwezigheid van een ziekte veroorzakende erfelijke variant. Een bekend voorbeeld is Downsyndroom, dat voorkomt bij ongeveer 1 op de 800 geboortes. Dit proefschrift focust met name op 22q11.2DS, dat voorkomt bij ongeveer 1 op de 2000 geboortes, waardoor het nog net binnen de groep van zeldzame aandoeningen valt. Mensen met 22q11.2DS hebben een verhoogd risico op een flink aantal gezondheidsproblemen, zoals bijvoorbeeld aangeboren hartaandoeningen, verstandelijke beperking, gehemelteafwijkingen en psychoses, maar de gezondheidsproblemen verschillen sterk per persoon. Eerdere onderzoeken waren voornamelijk gericht op kinderen. Over aandoeningen die voorkomen bij volwassenen met 22q11.2DS is minder bekend. Om deze reden is er in de onderzoeken in dit proefschrift gekeken naar de ziekte van Parkinson, oogheelkundige bevindingen, KNO-problemen en post-traumatische stress bij volwassenen met 22q11.2DS.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van een systematisch literatuuronderzoek naar parkinsonisme bij genetische syndromen. Het wordt steeds meer herkend dat parkinsonisme, een bewegingsstoornis die veroorzaakt kan worden door bepaalde medicatie of de ziekte van Parkinson, kan voorkomen bij mensen met een genetisch syndroom zoals 22q11.2DS. Door verbeterde technieken voor genetische testen, en doordat mensen met genetische syndromen steeds ouder worden door verbeterde zorg, neemt het aantal genetische syndromen met parkinsonisme toe. Door middel van het literatuuronderzoek zijn er meer dan 200 studies gevonden

die 422 mensen beschreven met 69 verschillende genetische syndromen en parkinsonisme. De 5 meest voorkomende genetische syndromen in deze studies waren, van meest naar minst: beta-propeller eiwit-geassocieerde neurodegeneratie, 22q11.2DS, Downsyndroom, cerebrotendineuze xanthomatose en Rett syndroom. Opmerkelijke bevindingen waren de vrijwel gelijke verdeling tussen mannen en vrouwen (in tegenstelling tot de ziekte van Parkinson in de algemene bevolking dat daar vaker voorkomt bij mannen), vroege ontstaan van bewegingsproblemen (gemiddeld op 26-jarige leeftijd), en waarbij rigiditeit (stijfheid van spieren) vaker werd gezien dan een rust tremor (ongewild trillen/schokken van een lichaamsdeel). Resultaten van hersenscans en het effect van anti-Parkinson medicatie waren vaak suggestief voor de ziekte van Parkinson als oorzaak van parkinsonisme. Daarnaast worden er onderliggende mechanismen besproken die mogelijk bijdragen aan zowel de ontwikkelingsstoornissen bij het genetisch syndroom als aan het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson. Dit literatuuronderzoek heeft informatie opgeleverd die relevant kan zijn voor de zorg voor mensen met een genetisch syndroom en parkinsonisme en voor vervolgonderzoek. Het onderzoek laat zien dat veel verschillende genetische syndromen zijn beschreven met parkinsonisme en dat de presentatie van parkinsonisme vaak atypisch is bij mensen met een genetisch syndroom. Daarnaast zouden zorgverleners die patiënten behandelen met parkinsonisme die bekend zijn met zwakbegaafdheid of lichte verstandelijk beperking (of een vermoeden daarop) deze patiënten kunnen testen op de aanwezigheid van een genetische aandoening. Een genetische diagnose kan naast erkenning ook bijdragen aan verbetering van de zorg voor die persoon, begeleiding bij een kinderwens en geeft de mogelijkheid tot lotgenotencontact. Erkenning van genetische syndromen waarbij parkinsonisme voorkomt kan bijdragen aan vervolgonderzoek naar mogelijke onderliggende mechanismen en nieuwe behandelingen, die ook relevant kunnen zijn voor mensen met parkinsonisme zonder genetisch syndroom.

In **hoofdstuk 3** wordt onderzocht hoe vaak de ziekte van Parkinson voorkomt bij volwassenen met 22q11.2DS. Eerder onderzoek liet zien dat de ziekte van Parkinson mogelijk 20 tot 70 keer vaker voorkomt bij mensen met 22q11.2DS vergeleken met mensen uit de algemene bevolking. Deze

resultaten waren echter gebaseerd op onderzoek in een relatief kleine groep van 68 mensen met 22q11.2DS van 35 tot 64 jaar. Het onderzoek, beschreven in dit hoofdstuk, is gedaan bij 856 volwassenen met 22q11.2DS (waarvan 47% man, gemiddelde leeftijd 47 jaar) in vijf klinieken gespecialiseerd in 22q11.2DS, waarvan 2 in Nederland (Maastricht Universitair Medisch Centrum en 's Heeren Loo in Hoofddorp), 1 in België (Universiteitsziekenhuis Leuven, België), 1 in Noord-Amerika (Dalglish Family 22q Clinic, Toronto, Canada) en 1 in Zuid-Amerika (Universiteit van Santiago, Chili). De ziekte van Parkinson moest zijn vastgesteld door een neuroloog en de aanwezigheid van de hoofdkenmerken van de bewegingsstoornis (parkinsonisme) moest zijn beschreven in het medisch dossier. Daarnaast wordt er in dit onderzoek gekeken naar volwassenen met 22q11.2DS bij wie er een verdenking was op de ziekte van Parkinson maar die niet voldeden aan alle criteria voor de ziekte van Parkinson, zoals die in het onderzoek gesteld waren. De resultaten laten zien dat de ziekte van Parkinson werd vastgesteld bij 1.8% van de volwassenen (95% betrouwbaarheidsinterval: 0.9 – 2.6%) en 3.4% (95% betrouwbaarheidsinterval: 2.2 – 4.6%) als volwassenen met verdenking op de ziekte van Parkinson werden meegenomen. Bij volwassenen met 22q11.2DS ouder dan 50 jaar lag het voorkomen van de ziekte van Parkinson zelfs op 11.7%. Oudere leeftijd, maar niet het geslacht, was gerelateerd aan het voorkomen van de ziekte van Parkinson. Op basis van de resultaten wordt geadviseerd om periodiek onderzoek te laten doen door een neuroloog naar parkinsonisme bij volwassenen met 22q11.2DS vanaf de leeftijd van 40 jaar. Volwassenen van alle leeftijden met parkinsonisme als bijwerking van medicatie zouden goed gemonitord moeten worden en verwezen naar een neuroloog indien er twijfel bestaat over de oorzaak van parkinsonisme.

In **hoofdstuk 4** worden de bevindingen gepresenteerd van gehoorverlies en KNO-problemen bij volwassenen met 22q11.2DS. Eerdere onderzoeken lieten zien dat gehoorverlies en chronische middenoorinfecties vaker voorkomen bij mensen met 22q11.2DS. Omdat de meeste onderzoeken zijn gebaseerd op kinderen met 22q11.2DS, en er nog weinig bekend was over volwassenen, was het doel van dit onderzoek om het voorkomen van gehoorverlies en KNO-problemen bij volwassenen te onderzoeken. Het onderzoek beschrijft resultaten van 60 volwassenen met 22q11.2DS

(waarvan 42% man, mediane leeftijd 25 (16 tot 74) jaar) die door een KNO-arts en audioloog zijn onderzocht tijdens de 22q11 polikliniek in het Maastricht Universitair Medisch Centrum. De resultaten laten zien dat de meerderheid (78,3%) van de volwassenen gehoorverlies had, voornamelijk in de hoge tonen. Oudere leeftijd en een voorgeschiedenis van chronische middenoorontstekingen waren gerelateerd aan ernstiger gehoorverlies. KNO-problemen die vaker werden vermeld, en waarvan meestal behandeling mogelijk is, waren een gevoel van een brok in de keel (18,3%), soms met slikproblemen, evenwichtsproblemen (16,7%) en obstructief slaapapneu (een slaapstoornis, 8,3%). Gebaseerd op deze resultaten wordt geadviseerd om volwassenen met 22q11.2DS herhaaldelijk te testen op gehoorverlies, inclusief de hoge tonen, en om ten minste eenmaal een KNO-onderzoek te verrichten op jongvolwassen leeftijd.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten gedeeld van een literatuuronderzoek gecombineerd met een onderzoek in meerdere Nederlandse centra naar oogbevindingen bij kinderen en volwassenen met 22q11.2DS. Het literatuuronderzoek bevat 4 studies waarin 270 mensen met 22q11.2DS zijn onderzocht. In de Nederlandse centra zijn oogbevindingen van 132 mensen met 22q11.2DS (45% man, mediane leeftijd 89 jaar (0-56 jaar)) onderzocht. De oogbevindingen die het meest werden gerapporteerd waren kronkeling van de bloedvaatjes in het netvlies (32-78%), posterieur embryotoxon (afwijking bij de iris, 22-50%), overmatig huid boven het oog (20-67%), scheelzien (12-36%), lui oog (2-11%), hangend ooglid (4-6%) en brekingsafwijkingen zoals verziendheid (6-48%) en astigmatisme (3-23%). De gezichtsscherpte was normaal of vrijwel normaal bij de meeste kinderen en volwassenen met 22q11.2DS (91-94%). Op basis van de onderzoeksresultaten wordt zorgverleners geadviseerd rekening te houden met aanwezigheid van brekingsafwijkingen, scheelzien en lui oog bij 22q11.2DS, omdat deze bij voorkeur zo vroeg mogelijk behandeld worden. Het advies is om standaard een oogheelkundige screening te doen bij kinderen met 22q11.2DS op de leeftijd van 3 jaar of bij diagnose, en volwassenen met 22q11.2DS laagdrempelig te verwijzing naar een oogarts bij oogheelkundige klachten.

In **hoofdstuk 6** wordt onderzocht of er verschillen zijn in de zenuwlaagjes en bloedvaatjes van het netvlies tussen volwassenen met 22q11.2DS en controlepersonen, en of er een relatie is met de leeftijd. Het netvlies en hersenweefsel hebben overeenkomsten wat betreft de ontwikkeling, fysiologie en anatomie. Daarom zouden veranderingen van het zenuwweefsel of de bloedvaatjes in het netvlies een voorspellende waarde kunnen hebben voor veranderingen in de hersenen ten gevolge van veroudering of psychiatrische aandoeningen. Geheugenachteruitgang en psychoses komen vaker voor bij mensen met 22q11.2DS, en voorspellende waarden zouden kunnen helpen om mensen met 22q11.2DS die een verhoogd risico hebben op deze aandoeningen intensiever te monitoren en de aandoening vroeg op te sporen. Door middel van oogfoto's (fundoscopie) en scans (optical coherence tomography) van het netvlies zijn de dikte, kronkeling en vertakkingen van de bloedvaatjes en de dikte van zenuwlaagjes van het netvlies gemeten. De resultaten laten zien dat volwassenen met 22q11.2DS meer kronkelingen en vertakkingen hebben van de bloedvaatjes dan de controlepersonen. Daarnaast werd bij volwassenen met 22q11.2DS, maar niet bij controlepersonen, gezien dat de vertakkingen van de bloedvaatjes en de dikte van de zenuwvezellaag afnamen met de leeftijd. Deze resultaten steunen toekomstig onderzoek naar de veranderingen van bloedvaatjes en de zenuwlaagjes van het netvlies als mogelijke voorspellers voor leeftijd gerelateerde aandoeningen bij 22q11.2DS zoals psychoses en geheugenachteruitgang.

In **hoofdstuk 7** worden de bevindingen besproken met betrekking tot trauma en post-traumatische stress stoornis (PTSS) bij volwassenen met 22q11.2DS. De hypothese achter dit onderzoek was dat het voorkomen van PTSS hoger zou liggen bij volwassenen met 22q11.2DS dan in de algemene bevolking (3,6%). Daarnaast zijn mogelijke bijdragende factoren voor PTSS onderzocht. Het onderzoek vond plaats bij 112 volwassenen met 22q11.2DS (45% man, gemiddelde leeftijd 32,5 jaar) die een van de twee Nederlandse 22q11.2DS poliklinieken voor volwassenen hebben bezocht, namelijk Maastricht Universitair Medisch Centrum en 's Heeren Loo. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat PTSS bij tenminste 8,0% (95% betrouwbaarheidsinterval 3,0% - 13,0%) van de volwassenen met 22q11.2DS werd vastgesteld. Een traumatische gebeurtenis werd

vermeld bij 23 volwassenen (20,5%), voornamelijk ongewenst seksueel gedrag (10,7%) en ernstige verwonding (9,8%). Daarnaast werden er andere gebeurtenissen vermeld die als traumatisch werden ervaren, maar buiten de formele criteria vielen, bij nog eens 17 volwassenen (15,2%), zoals pestgedrag (11,6%) en ziekenhuisopnames en operaties (3,6%). In totaal kregen 20 volwassenen (17,9%) behandeling voor trauma, meestal was dit Eye Movement Desensitization Reprocessing (EMDR, 17,0%) therapie en in enkele gevallen cognitieve gedragstherapie (CGT, 1,8%). Geslacht of de hoogte van het cognitief functioneren, gemeten aan de hand van het laatste IQ, hadden geen relatie tot het voorkomen van PTSS. Op basis van deze resultaten worden zorgverleners geadviseerd om alert te zijn op het voorkomen van traumatische ervaringen en PTSS bij mensen met 22q11.2DS zodat tijdig behandeling kan worden voorgesteld en de nadelige gevolgen op de kwaliteit van leven worden beperkt. Vervolgonderzoek is nodig om het stellen van de diagnose van PTSS en behandeling van trauma bij volwassenen met 22q11.2DS te verbeteren, aangepast aan de cognitieve mogelijkheden en met aandacht voor ogenschijnlijk onschuldige levensgebeurtenissen.

In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van de verschillende onderzoeken in dit proefschrift in bredere context besproken, ook in relatie tot ander wetenschappelijk onderzoek. Een belangrijke bevinding is dat de resultaten van verschillende onderzoeken in dit proefschrift lijken te wijzen op vroegtijdige veroudering bij volwassenen met 22q11.2DS. Daarnaast worden er in dit hoofdstuk aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek, voornamelijk onderzoeken die mensen met 22q11.2DS of een ander genetisch syndroom opvolgen over de tijd en die onderzoeken bij mensen met verschillende genetische syndromen combineren. Dit kan helpen om overlap en verschillen in onderliggende mechanismen beter te begrijpen en kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

In **hoofdstuk 9** wordt de impact van de verschillende onderzoeken besproken op de maatschappij waaronder de zorg, en de wetenschap. Impact heeft met name plaatsgevonden doordat resultaten zijn of zullen worden geïmplementeerd in richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van mensen met 22q11.2DS en door het delen van de aanbevelingen met

brede doelgroepen, waaronder artsen van verschillende specialismen en volwassenen met 22q11.2DS en hun families, zodat de resultaten en adviezen kunnen bijdragen aan het verbeteren van de zorg en de kwaliteit van leven van mensen met 22q11.2DS en andere genetische syndromen.

