

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het doel van dit proefschrift is om bij te dragen tot een beter begrip en verbetering van onze kennis over het 22q11.2 deletie syndroom. We onderzochten een specifieke subgroep van dit syndroom waarvan informatie rondom het fenotype en de pathologische mechanismen ontbreekt.

Hoofdstuk 1

In dit inleidende hoofdstuk geven we informatie over het 22q11.2 deletie syndroom (22q11DS). Aan bod komen de geschiedenis, de genetische achtergrond, fysieke en psychische kenmerken en de bijbehorende cognitieve problemen. De rationale en de methodes die we in dit proefschrift gehanteerd hebben worden besproken. De algemene doelstelling van dit proefschrift is om meer kennis op te doen rondom het fenomeen intellectuele achteruitgang bij het 22q11DS en welke factoren hieraan kunnen bijdragen.

Hoofdstuk 2

Dit hoofdstuk bestaat uit twee case studies. Het eerste artikel beschrijft een casus, welke in feite de inspiratie was van de onderzoeken beschreven in dit proefschrift. De beschreven patiënt was bekend met een grote aangeboren hartafwijking (tetralogie van Fallot) en andere typische 22q11DS kenmerken, autistische kenmerken en een algemene cognitieve achteruitgang. Het tweede deel in dit hoofdstuk beschrijft een reeks patiënten die allen functioneren op een laag niveau (matig tot zeer ernstig verstandelijke beperkt) ten gevolge van een achteruitgang, of omdat zij altijd op dat lage niveau gefunctioneerd hebben.

Hoofdstuk 3

In dit hoofdstuk beschrijven we gedrags- en psychiatrische kenmerken van 33 volwassenen met het 22q11DS en een totaal IQ onder 55. De deelnemers werden verdeeld in twee groepen: een groep met een $IQ \leq 55$, waarvan de mensen voorheen op een beduidend hoger intellectueel niveau functioneerden ($n = 21$) en één groep met een $IQ \leq 55$, waarvan de mensen altijd al op dit niveau hadden gefunctioneerd ($n = 12$). We vonden hoge scores op psychopathologie sub-schalen voor beide subgroepen. 22q11DS patiënten met een verstandelijke achteruitgang vertoonden veel co-morbide psychopathologie, met name psychoses. Psychose en het intellectuele verval waren positief met elkaar gecorreleerd. Dit is het eerst verschenen onderzoek dat volwassen patiënten met het 22q11DS en een matige tot ernstige verstandelijke beperking beschrijft. In het algemeen zagen we dat veel patiënten psychopathologie vertoonden waarbij patiënten uit de intellectuele achteruitgang groep meer psychopathologie lieten zien. Of patiënten gedurende hun leven psychotisch waren geweest leek samen te hangen met de geobserveerde achteruitgang.

Hoofdstuk 4

In dit hoofdstuk onderzochten we of de lengte van de deletie was gerelateerd aan het intellectuele niveau en psychotische symptomatologie gedurende het leven. Twee verschillende MLPA kits werden gebruikt en de gevonden resultaten met behulp van deze van deze twee verschillende methoden vergeleken.

Hoofdstuk 5

Hier analyseerden we perifere spiegels van serotonerge, dopaminerge en noradrenerge markers bij 67 volwassenen met het 22q11DS. De spiegels van serotonine en de catecholamine metaboliet homovanillinezuur waren significant lager in de 22q11DS proefpersonen vergeleken met gezonde controles. Binnen de 22q11DS groep, waren de spiegels van dopamine, homovanillinezuur, norepinefrine, vanillyl amandelzuur en serotonine positief gecorreleerd met het totale IQ. Deze resultaten suggereren dat cognitieve gebreken bij het 22q11DS geassocieerd zijn met abnormale functie van verscheidene neurotransmitters.

Hoofdstuk 6

Het onderzoek naar de relatie tussen plasma spiegels van proline, glutamaat en glutamine en leeftijd, intelligentie en psychose bij 64 volwassenen met het 22q11DS wordt in dit hoofdstuk gepresenteerd. Hyperprolinemie werd gevonden bij 31,3% van de proefpersonen met het 22q11DS. Een relatie tussen glutamine, glutamaat, proline, en de aanwezigheid van psychose werd niet aangetoond. Regressie-analyse liet een positieve relatie zien tussen de plasma spiegels van glutamaat en leeftijd, een positieve relatie van glutamaat met antipsychotica, een relatie van glutamine en geslacht, en een positieve relatie tussen glutamine en stemming stabilisatoren, en een negatieve relatie van de verhouding glutamine/glutamaat en leeftijd. De groep met een relatief lager IQ hadden hogere niveaus glutamaat in vergelijking met de groep met een relatief hogere IQ. Onze resultaten suggereren dat 22q11DS gepaard gaat met afwijkingen in het glutamaterge metabolisme. Het is van belang in de nabije toekomst op basis van longitudinale studies het glutamaterge systeem bij 22q11DS patiënten en de invloed hiervan op de ontwikkeling van cognitieve problemen en psychopathologie verder te onderzoeken.

Hoofdstuk 7

Het algemene doel van de in dit proefschrift beschreven onderzoeken was om meer kennis te vergaren rondom het fenomeen intellectuele achteruitgang bij het 22q11DS en welke factoren hieraan kunnen bijdragen. We concludeerden dat psychopathologie vaak voor komt bij mensen met 22q11DS, die op een laag intellectueel niveau functioneerden en dat psychose gerelateerd is aan intellectuele achteruitgang. Bovendien constateerden we een abnormale werking van neurotransmitters en aminozuren. Deze bevindingen werden in een breder perspectief geplaatst en vergeleken met eerdere bevindingen uit de literatuur. Tot slot komen sterke en zwakke punten en van dit proefschrift aan de orde met aansluitend enkele suggesties voor toekomstig onderzoek.