



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Neurocognitive mechanisms and vulnerability to autism and ADHD symptoms in the 22q11.2 deletion syndrome

Hidding, E.

Citation

Hidding, E. (2015, June 10). *Neurocognitive mechanisms and vulnerability to autism and ADHD symptoms in the 22q11.2 deletion syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/33187>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/33187>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/33187> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Hidding, Elske

Title: Neurocognitive mechanisms and vulnerability to autism and ADHD symptoms in the 22q11.2 deletion syndrome

Issue Date: 2015-06-10

Nederlandse Samenvatting (Summary in Dutch)

Introductie

Neurobiologische ontwikkelingsstoornissen ontstaan vaak al vroeg in de ontwikkeling van een kind. Genetische factoren hebben, in interactie met de omgeving, invloed op de oorsprong, het beloop en de uitingsvormen van deze stoornissen (American Psychiatric Association. 2013). Ten aanzien van een aantal van deze stoornissen bestaat het idee dat een deel van hun genetische basis gedeeld is. Voorbeeld hiervan zijn de autisme spectrum stoornissen (autism spectrum disorder, ASD) en aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) (Rommelse *et al.* 2010; American Psychiatric Association. 2013; Posthuma and Polderman 2013; McCarthy *et al.* 2014). Tot de kernproblemen van ASD behoren de moeite die wordt ervaren met sociale communicatie en interactie en het beperkte en repetitieve repertoire van gedragspatronen, interesses en activiteiten. Beperkingen in het dagelijks functioneren door onoplettendheid, hyperactiviteit en/of impulsiviteit zijn de belangrijkste kenmerken van ADHD (American Psychiatric Association. 2013). De veronderstelde overlap in genetische oorsprong tussen ASD en ADHD geeft aanleiding om de aanwezigheid en ernst van symptomen behorende bij deze stoornissen binnen een genetisch syndroom te bestuderen en zodoende de kennis met betrekking tot de onderliggende mechanismen van deze stoornissen te vergroten (Rutter 1997; Scourfield *et al.* 1999).

Het 22q11.2 deletie syndroom (22q11DS) is een duidelijk voorbeeld van een genetische stoornis waarbij symptomen van ASD en ADHD onderdeel zijn van het gedragsfenotype. Het syndroom dat ook wel bekend is onder de namen velo-cardio-facial syndroom (VCFS) en DiGeorge syndroom komt voor bij ongeveer 1 op de 2.000-4.000 levend geboren. Dit betekent dat in Nederland elk jaar ongeveer 50 kinderen (ongeveer evenveel jongens als meisjes) met dit syndroom worden geboren (Devriendt *et al.* 1998; Oskarsdottir *et al.* 2004; Shprintzen 2008). Het syndroom is autosomaal overdraagbaar wat betekent dat indien een van de ouders het syndroom heeft, de kans 50% is dat een kind het erft. In 90% van de gevallen echter gaat het om een nieuwe mutatie waarbij beide ouders geen drager zijn van het genetisch defect (Shprintzen 2008). Het fenotype van het syndroom is variabel met verschillende fysieke kenmerken. Zo is er vaak sprake van een aangeboren hartafwijking, problemen met het immuunsysteem, afwijkingen aan het gehemelte en hypernasale spraak (Swillen *et al.* 2000; Bassett *et al.* 2011; Cancrini *et al.* 2014). Ook zijn er vaak karakteristieke gelaatskenmerken zoals amandelvormige ogen, een brede neusbrug, kleine en laag ingeplante oren en dunne vingers (Bassett *et al.* 2011). Het neurocognitieve fenotype wordt gekenmerkt door een vertraagde motorische ontwikkeling, spraak-, taal- en leerproblemen. Het cognitieve profiel van mensen met 22q11DS laat veel individuele verschillen zien en kan variëren van een beneden

gemiddeld intelligentieniveau tot een milde of ernstige verstandelijke beperking (De Smedt *et al.* 2007; Niklasson & Gillberg 2010; Philip & Bassett 2011; Duijff *et al.* 2012). Naast ASD en ADHD komen angststoornissen, oppositionele gedragsstoornissen en stemmingsstoornissen veel voor binnen de 22q11DS populatie en ontwikkelt ongeveer 25% van de adolescenten en volwassenen met dit syndroom schizofrenie (Murphy *et al.* 1999; Jolin *et al.* 2009; Baker & Vorstman 2012; Jonas *et al.* 2014; Schneider *et al.* 2014;).

Doel en opzet van het onderzoek

De studies beschreven in dit proefschrift hadden tot doel om beter te begrijpen welke mechanismen een rol spelen bij de kwetsbaarheid die kinderen en adolescenten met 22q11DS laten zien voor het ontwikkelen van ASD en ADHD symptomen. Daarbij lag de focus op het onderzoeken van de relatie tussen de kwaliteit van het neurocognitief functioneren en de ernst van de aanwezige ASD en ADHD symptomen.

Neurocognitieve functies reflecteren de complexe mechanismen van onze hersenen en zijn gerelateerd aan specifieke gebieden of netwerken binnen ons brein. Deze functies worden gebruikt om informatie te verwerken en ons gedrag aan te sturen (Swaab *et al.* 2011). Het onderzoeken van de relatie tussen deze neurocognitieve functies en de sociale en gedragsproblemen van kinderen en adolescenten met 22q11DS draagt bij aan het beantwoorden van de vraag of de relatie tussen een genetische component (in dit geval 22q11DS) en de ontwikkeling van problemen op gedragsniveau verklaard kan worden vanuit de mediërende rol van neurocognitieve functies.

De beschreven studies in dit proefschrift vormen een onderdeel van een nationaal onderzoek naar 22q11DS vanuit het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). De 102 kinderen en adolescenten die hebben meegedaan aan ons onderzoek waren 9-18,5 jaar oud op het moment dat zij onderzocht werden. Voor de verschillende studies werden de volgende doelen geformuleerd:

- 1) Het vergroten van de kennis met betrekking tot intelligentieprofielen van kinderen en adolescenten met 22q11DS en het onderzoeken of er een relatie bestaat tussen de sterktes en zwaktes binnen deze profielen en de ernst van aanwezige ASD en ADHD symptomen (Hoofdstuk 2).
- 2) Onderzoeken of er een specifiek profiel van executieve functies (EF) bestaat binnen de 22q11DS populatie en nagaan of de kwaliteit van deze executieve functies samenhangt met de sociale en gedragsproblemen die onderdeel zijn van de ontwikkelingsstoornissen ASD en ADHD (Hoofdstuk 3).
- 3) Onderzoeken van de relatie tussen de kwaliteit van sociaal cognitieve functies en de ernst van de sociale problemen van kinderen en adolescenten met 22q11DS. In het bijzonder een antwoord vinden op de vraag of algemene problemen met visuele informatieverwerking samenhangen met de kwaliteit van vaardigheden op het gebied van gezichtsherkenning en emotieherkenning en of deze algemene problemen de relatie tussen de sociaal cognitieve vaardigheden en de ernst van de ASD en ADHD symptomen mede beïnvloeden (Hoofdstuk 4).

- 4) Eerdere studies hebben aangetoond dat het COMT¹⁵⁸ genotype en de plasma proline waarden in het bloed samen hangen met sociale cognitie in verschillende klinische populaties. De rol van deze factoren in de kwetsbaarheid voor sociaal cognitieve en gedragsproblemen in de 22q11DS populatie is nog niet bekend en vormde het onderwerp van de laatste studie (Hoofdstuk 5).

Onderzoeksbevindingen

Intelligentie en de relatie met autisme en ADHD symptomen binnen het 22q11DS

De bevindingen in hoofdstuk 2 beschrijven de cognitieve sterktes en zwaktes van kinderen en adolescenten met 22q11DS zoals die zich in het intelligentieprofiel laten zien. Verwerkingssnelheid, korte termijn geheugen en alertheid bleken relatief sterke vaardigheden binnen het intelligentieprofiel. Deze bevinding sluit aan bij eerdere studies (Niklasson & Gillberg 2010; Duijff *et al.* 2012). Perceptuele organisatie, volgehouden aandacht, concentratie, woordenschat en lange termijn geheugen zijn relatief minder sterk ontwikkeld binnen onze onderzoeksgroep. Dit profiel van relatieve sterktes en zwaktes in het cognitief functioneren geeft aan dat het belangrijk is om op een meer gedetailleerde manier naar cognitie te kijken om de impact van het syndroom op de ontwikkeling beter te kunnen onderzoeken.

Wanneer we de intelligentieprofielen van kinderen met en zonder ASD en/of ADHD kenmerken vergeleken vonden we geen verschillen tussen deze groepen. Dit roept de vraag op of het onderscheid op basis van diagnostische criteria zinvol is als het gaat om het begrijpen van cognitieve mechanismen binnen 22q11DS. Het is een klinische realiteit dat kinderen met dit syndroom een verhoogde kwetsbaarheid hebben voor zowel ASD als ADHD symptomatologie. Op basis van dit gegeven lijkt het raadzaam om bij het individuele kind met 22q11DS beide symptoomdomeinen in kaart te brengen om de impact van de stoornis op het functioneren te beschrijven, hoewel het volgens de criteria van het Amerikaanse classificatiesysteem DSM niet gebruikelijk is om zowel ADHD als ASD te diagnosticeren in één individu (American Psychiatric Association, 2013). Het in kaart brengen van de ernst van de symptomen, ongeacht of deze tot een diagnostische classificatie zouden leiden, heeft als voordeel dat men recht doet aan de situatie dat veel kinderen met 22q11DS problemen ervaren binnen beide domeinen, maar dat deze problemen vaak niet ernstig genoeg zijn om binnen de klinische range te vallen op basis van de cutt-off criteria van vragenlijsten en diagnostische criteria. Om zicht te krijgen op de impact van de aandoening voor het dagelijks functioneren hebben wij er voor gekozen om gebruik te maken van continue maten voor het in kaart brengen van de ernst van ASD en ADHD symptomen. Wanneer we keken naar de relaties tussen de prestaties op de verschillende intelligentiedomeinen en de ernst van de ASD en ADHD symptomen, bleken ernstigere ASD symptomen samen te hangen met zwakkere prestaties van de kinderen en adolescenten wanneer een beroep werd gedaan op visueel motorische integratie, visuele informatieverwerking, taalbegrip en verbale expressie. Problemen met

volgehouden aandacht en een snellere afleidbaarheid bleken samen te hangen met meer ADHD symptomen.

Executief functioneren en autisme en ADHD symptomen binnen het 22q11DS

Hoofdstuk 3 in deze studie laat opnieuw zien dat binnen het 22q11DS ernstige beperkingen bestaan in EF waarbij kinderen en adolescenten veel problemen ervaren op het gebied van cognitieve flexibiliteit, inhibitie, volgehouden aandacht, afleidbaarheid, werkgeheugen en planning, met name wat betreft nauwkeurigheid in prestaties. Daarnaast bleken een zwakke cognitieve flexibiliteit en inhibitie en een hoge mate van afleidbaarheid gerelateerd aan ernstiger ASD symptomen. Ook hingen een slechte volgehouden aandacht en een hoge afleidbaarheid samen met ernstiger ADHD symptomen.

Binnen onze studie bleek de impact van de beperkingen in EF verschillend te zijn per leeftijd. Ook in eerdere studies is al aangetoond dat er verschillen zijn in de mate van beperking in EF van kinderen en adolescenten met 22q11DS op verschillende leeftijden (Anstel *et al.* 2010; Stoddard *et al.* 2011). Het is dan ook in het individuele geval van belang om de cognitieve ontwikkeling nauwkeurig te volgen alsmede de impact van deze cognitieve ontwikkeling op de ontwikkelingsperspectieven van individuen met dit syndroom.

Sociale cognitie en autisme en ADHD symptomen binnen het 22q11DS

Sociale cognitie als onderliggend mechanisme van sociaal functioneren is een belangrijke factor in het begrijpen van de gedragsproblemen binnen het sociale domein welke vaak worden gerapporteerd bij individuen met 22q11DS. Hoofdstuk 4 beschrijft de beperkingen die gevonden werden op het gebied van gezichtsherkenning en het herkennen van emoties. Kinderen en adolescenten met 22q11DS bleken hier meer moeite mee te hebben in vergelijking met hun leeftijdsgenoten. Ze hadden relatief minder moeite met het herkennen van positieve emoties ten opzichte van negatieve emoties. Daarnaast vonden we ook beperkingen in de verwerking van abstracte visueel ruimtelijke informatie, waarbij de deelnemers vooral moeite hadden met het herkennen van subtiele verschillen in patronen. Deze bevindingen duiden erop dat de moeite die deze groep ervaart met het verwerken van sociale informatie mogelijk ten dele verklaard kan worden door een meer algemene beperking in het verwerken van visuele informatie. Ernstiger problemen met het adequaat herkennen van emoties was gerelateerd aan meer ASD en ADHD symptomen. Echter, de relatie tussen kwaliteit van emotieherkenning en ernst van ADHD symptomen werd verklaard door algemene beperkingen in het verwerken van visuele informatie. De relatie met ASD symptomen werd niet verklaard door deze algemene problemen in het verwerken van visuele informatie. Beperkingen in de verwerking van zowel abstracte als sociale visuele informatie lijken dus onderdeel te zijn van het cognitieve fenotype van 22q11DS en ernstiger beperkingen in sociale cognitie zijn te vinden bij kinderen met meer ASD problematiek.

COMT genotype en plasma proline waarden en variabiliteit in sociale problemen

De 22q11.2 deletie heeft invloed op de uiting van verschillende genetische componenten welke zich op dit chromosoom bevinden. Zo is er van het COMT gen maar één allel aanwezig in plaats van zoals gebruikelijke twee en heeft de deletie ook invloed op het functioneren van het PRODH gen. Aangezien beide genen mogelijk van invloed zijn op sociaal cognitieve en gedragsproblemen onderzochten we de invloed van het COMT genotype en de plasma proline waarden (waar het PRODH gen voor decodeert) op de variabiliteit in expressie van deze problemen. De uitkomsten, in hoofdstuk 5 beschreven, laten zien dat individuen waarbij zowel de COMT^{MET} variant en hoge waarden van de plasma proline waarden aanwezig waren meer sociale gedragsproblemen hebben. Daarnaast bleek bij individuen met de COMT^{MET} variant de kwaliteit van gezichtsherkenning samen te hangen met de ernst van de sociale gedragsproblemen, terwijl dat niet het geval was bij individuen met de COMT^{VAL} variant. De relatie tussen emotieherkenning en sociale problemen bleek onafhankelijk te zijn van het COMT genotype en de plasma proline waarden.

Implicaties

De resultaten van de beschreven studies hebben een aantal implicaties voor zowel de klinische praktijk als voor verder wetenschappelijk onderzoek.

Allereerst geven de gevonden neurocognitieve profielen opnieuw aan dat het binnen deze populatie erg belangrijk is om de cognitieve ontwikkeling van kinderen en adolescenten met 22q11DS nauwkeurig te volgen. Studies tot nu toe beschrijven een uniek profiel van neurocognitieve sterktes en zwaktes welke kenmerkend lijkt te zijn voor de 22q11DS populatie (hoofdstuk 2,3,4 ; Gothelf *et al.* 2007; Antshel *et al.* 2010; Duijff *et al.* 2012). De consequenties van deze kenmerkende cognitieve ontwikkeling voor de verdere ontwikkeling en het functioneren in de volwassenheid zijn nog niet duidelijk in kaart gebracht. Longitudinale studies zijn daarvoor noodzakelijk. Voor het dagelijks leven van deze kinderen is het van belang dat ouders en leerkrachten zich bewust zijn van het risico dat bestaat om de cognitieve capaciteiten van deze kinderen te overschatten, vanwege de specifieke kenmerken van het cognitieve profiel. Aangezien verwerkingssnelheid, alertheid en korte termijn geheugen relatief sterk zijn, kan het zo zijn dat deze kinderen het tempo in de klas lijken bij te kunnen houden. Echter dit tempo zal voor deze kinderen al snel ten koste gaan van de kwaliteit van de overige cognitieve functies welke nodig zijn om informatie goed te verwerken en toe te passen. De gevonden relaties tussen beperkingen in het neurocognitief functioneren en de sociale en gedragsproblemen geven aan dat het belangrijk is om bij bestaande en nieuwe behandelingen en interventies het profiel van cognitieve vaardigheden als uitgangspunt te nemen. Deze aanbeveling wordt ondersteund door de bevindingen van een eerdere studie waarin een cognitief interventie bij adolescenten met 22q11DS effectief bleek te zijn (Harrell *et al.* 2013). Ten tweede vergroten de bevindingen van onze studies het huidige inzicht met betrekking tot de samenhang tussen beperkingen in het neurocognitief functioneren

en de ontwikkeling van sociale en gedragsproblemen bij kinderen en adolescenten met 22q11DS. De gevonden relatie tussen het cognitieve en gedragsfenotype duidt op een unieke ontwikkeling welke specifiek lijkt te zijn voor 22q11DS. Wanneer we de gevonden relatie tussen het neurocognitief functioneren en de ASD en ADHD symptomen vergelijken met bevindingen binnen ASD en ADHD populaties zonder 22q11DS blijken er verschillen te zijn in de gevonden associaties tussen neurocognitieve beperkingen en ASD en ADHD problematiek. Deze bevindingen ondersteunen ideeën in de literatuur over het bestaan van verschillende ontwikkelingspaden welke leiden tot de sociale gedragsproblemen behorende bij beide neurobiologische ontwikkelingsstoornissen (Durstun *et al.* 2011; de Zeeuw *et al.* 2012). Belangrijk om hier bij op te merken is dat in onze studie niet gekeken is naar mogelijke factoren die van invloed zijn op de relatie tussen neurocognitieve beperkingen en ASD en ADHD problematiek. Daarbij valt te denken aan medische complicaties, effecten van medicatie, cognitieve en gedragsmatige interventies en onderwijs. De bevindingen van de studie beschreven in hoofdstuk 5 suggereren dat bijkomende genetische factoren ook van invloed zijn op deze verschillende ontwikkelingspaden. Het lijkt erop dat naast de 22q11.2 deletie ook andere genetische variatie, waaronder de expressie van het COMT genotype en de plasma proline waarden, van invloed is op de uitkomsten in de ontwikkeling van cognitieve en gedragsproblemen (hoofdstuk 5; Bruining *et al.* 2010). Ten slotte is het van belang dat de gevonden relaties tussen neurocognitief functioneren en de aanwezige sociale en gedragsproblemen worden onderzocht in longitudinale studies en studies die zich richten op meerdere aspecten van de voor 22q11DS kenmerkende psychopathologie. Het is bekend dat het cognitief functioneren een van de factoren is welke invloed heeft op het adaptief kunnen functioneren van volwassenen met 22q11DS (Butcher *et al.* 2012; Schneider *et al.* 2014). Het is dan ook van belang om te onderzoeken wat de invloed is van de cognitieve beperkingen die gezien worden bij kinderen en adolescenten met 22q11DS op hun ontwikkeling en kwaliteit van leven als volwassene.

Conclusie

De resultaten van dit proefschrift laten het belang zien van neurocognitieve profielen binnen het onderzoek naar neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. De bevindingen tonen aan dat kinderen en adolescenten met 22q11DS ernstige beperkingen laten zien op het gebied van neurocognitief functioneren. Daarbij hangen deze beperkingen ook samen met de variabiliteit in expressie van sociale en gedragsproblemen bij deze kinderen. Het is dus van belang om de neurocognitieve ontwikkeling van individuen met 22q11DS goed te volgen en deze, samen met de invloed van de genetische aspecten van het syndroom, te betrekken bij het onderzoek naar neurobiologische ontwikkelingsstoornissen binnen deze populatie. Het beter begrijpen van de mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan, de ernst en de variabiliteit in expressie van sociale en gedragsproblemen kan leiden tot verbetering van de zorg en begeleiding en zal het uiteindelijk ook mogelijk maken om beter te voorspellen wat men kan verwachten van de ontwikkeling van kinderen met een syndroom als 22q11DS.