

Genetica en neurobiologische ontwikkelingsstoornissen

K. Vermeulen-Kalk, T. Kleefstra

- Achtergrond** Recente ontwikkelingen binnen genetische diagnostiek maken het mogelijk om bij een groot deel van de patiënten met een neurobiologische ontwikkelingsstoornis (NDD) een onderliggende genetische oorzaak op te sporen, bij zowel degenen met een normaal IQ als degenen met een (lichte) verstandelijke beperking. Deze genetische NDD's worden in toenemende mate gediagnosticeerd en zijn in de psychiatrische praktijk nu nog vaak onderbelicht.
- Doel** Bevorderen van de (vroeg) detectie van het genetisch defect om bij te dragen aan diagnostiek en psychiatrische behandeling, waarbij de nadruk ligt op het verminderen van de mentale kwetsbaarheden per ontwikkelingsfase.
- Methode** Overzicht van de ontwikkelingen aan de hand van de literatuur en richtlijnen.
- Resultaten** Vroege detectie omvat zowel biologische als omgevingsfactoren. Binnen het wetenschappelijk onderzoek biedt translationeel onderzoek mogelijkheden voor gepersonaliseerde behandeling.
- Conclusie** Het is belangrijk om de versnipperde kennis over NDD te bundelen. Daarmee is kennis van de huidige genetische ontwikkelingen van groot belang voor de dagelijkse psychiatrische praktijk.

Neurobiologische ontwikkelingsstoornissen (*neurodevelopmental disorders*, NDD's) vormen een heterogene groep aandoeningen, waaronder onder andere autismespectrumstoornissen (ASS), ADHD en verstandelijke beperkingen vallen (American Psychiatric Association 2013). Door ontwikkelingen in genetische technologieën kan er bij een groot deel van de patiënten met NDD een onderliggende genetische oorzaak opgespoord worden (Willemsen & Kleefstra 2014; Deciphering Developmental Disorders Study 2017). Deze specifieke groep aandoeningen, waarbij er in de regel één onderliggend genetisch defect met evidente fenotypische consequenties wordt aangetoond, wordt ook wel aangeduid als (mono-)genetische NDD's of mendeliaanse syndromen.

Het gaat hier dus om individueel genetisch onderzoek en niet om genoombreed associatieonderzoek (GWAS) binnen een cohort waarbij gekeken wordt naar veelvoorkomende genetische variaties in de bevolking. Omdat de NDD's fenotypisch en genetisch enorm heterogeen zijn, is GWAS-onderzoek niet geschikt voor het vinden van de unieke individuele genetische oorzaken, die wij in dit artikel verder zullen behandelen.

We rapporteerden in dit tijdschrift eerder over de recente ontwikkelingen in de genetische diagnostiek in relatie tot verstandelijke beperkingen (Vermeulen & Vogels 2019), maar zeldzame genetische mutaties als oorzaak voor NDD's komen ook in de groep met zwakke en normale begaafdheid voor (Satterstrom e.a. 2020;

Van Dongen e.a. 2020). Naar schatting wordt 1 op de 50 kinderen geboren met een zeldzame chromosoom- of DNA-variant die een sterke voorspeller is voor ernstige ontwikkelingsproblemen.

Nieuwere technieken

Ontwikkelingen in het genetische onderzoek zijn in het afgelopen decennium verschoven van detectie van chromosoomafwijkingen, *copy number variants* (CNV; stukjes DNA die ontbreken of dubbel aanwezig zijn) of *single nucleotide variants* (afwijking in 1 enkel gen met sequenzen volgens Sanger), naar technieken gericht op het massaal, genoombreed, sequencen.

De nieuwe technieken waarmee bij de individuele patiënt meerdere tot alle 20.000 genen in één test onderzocht kunnen worden, noemt men *next generation sequencing* (NGS). Voor de NDD's wordt *whole exome sequencing*, WES, het meest gebruikt, waarbij enkel de (eiwit)coderende DNA-sequenties worden onderzocht. Deze vormen de exonen ofwel de genen in ons DNA. In toenemende mate combineert men deze methode met analyses gericht op chromosomale afwijkingen: CNV-analyse met WES-data. Een onderzoek middels chromosomale microarray is dan overbodig.

Het is goed om te bedenken dat we met WES niet alle genmutaties kunnen opsporen. Voor varianten in het mitochondrieel DNA en bijvoorbeeld repeatexpansies, zoals van de CGG-repeat in het *FMRI*-gen (fra-

AUTEURS

Karlijn Vermeulen-Kalk, kinder- en jeugdpsychiater, Karakter & Radboudumc, Nijmegen.

Tjitske Kleefstra, klinisch geneticus en bijzonder hoogleraar Klinische genetica en psychopathologie van zeldzame syndromen, Radboudumc Nijmegen en Vincent van Gogh, TOPGGz Centrum voor Neuropsychiatrie, Venray.

Correspondentie

Dr. Karlijn Vermeulen-Kalk (K.Vermeulen@karakter.com).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-4-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(5):286-290

giele-X-syndroom), moet nog apart DNA-onderzoek worden verricht. Vanwege de complexiteit en snelle veranderingen in genetische diagnostiek is er een multidisciplinaire richtlijn met handvatten voor de klinische praktijk (Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde 2018).

Genetische NDD's

De NGS-technieken zijn nauwkeurig in het opsporen van nieuwe, de-novo varianten, zeker als deze in een trio-analyse wordt verricht: DNA van het kind wordt samen met dat van de ouders geanalyseerd. Nieuwe spontane mutaties als oorzaak voor een NDD treden op zijn minst bij 1 op de 250 kinderen op en er zijn al meer dan 1000 verschillende genen bekend die ieder voor zich hierbij aangedaan kunnen zijn (Deciphering Developmental Disorders Study 2017). De term 'zeldzame genetische NDD's' is daarom een contradictio in terminis, want collectief hebben deze zeldzame mutaties een hogere prevalentie dan de groep van oudsher bekende genetische NDD's, zoals het downsyndroom en het prader-willisyndroom.

Twee veelvoorkomende gemuteerde genen die een neurobiologische ontwikkelingsstoornis veroorzaken met bijkomende psychiatrische zorgbehoefte zijn het *ARID1B*-gen (het coffin-sirissyndroom) en het *ANKRD11*-gen (KBG-syndroom); elk gevonden bij ongeveer 1% van het genetisch onderzoek met indicatie ontwikkelingsstoornis (Deciphering Developmental Disorders Study 2017). Tevens wordt bij ongeveer 1% van de meisjes bij wie men een genetische NDD vermoedt, een mutatie in het chromosoom X-gebonden *DDX3X*-gen gevonden en dat is daarmee prevalenter dan het, veel bekendere, rettsyndroom (Snijders Blok e.a. 2015). Patiënten met een genetische NDD ziet men waarschijnlijk regelmatig in de dagelijkse psychiatrische praktijk zonder dat bekend is dat zij een dergelijke genetische aandoening hebben. Alertheid hierop kan een wezenlijk verschil maken in de verleende zorg. Veelal is men in de psychiatrische praktijk alert op de bekende genetische syndromen, zoals 22q11-deletiesyndroom, maar een atypisch beeld met bijzondere uiterlijke kenmerken,

een bijzondere levensloop/ontwikkeling of somatische comorbiditeit kan ook duiden op een zeldzamere variant (zie **tabel 1** voor verwijscriteria).

Mutaties in genen (zoals *SETD1A*, *KMT2C* en *SCRAP*) die ontwikkelingsstoornissen op kinderleeftijd veroorzaken, blijken ook geassocieerd met bipolaire stoornissen of schizofrenie op de volwassen leeftijd (Gratten 2016; Singh e.a. 2020; Kummeling e.a. 2021; Rots e.a. 2021; Nishioka e.a. 2021). Naast de vaak complexe cognitieve en gedragsaspecten die met deze syndromen gepaard gaan, komen epilepsie en andere somatische comorbiditeit zoals endocriene afwijkingen en aangeboren hartafwijkingen vaker voor hierbij. Het is dan ook van groot belang om te denken aan de mogelijkheid van onderliggende genetische syndromen en tijdig te verwijzen voor genetisch onderzoek. In dit artikel gaan wij in op de tendensen binnen het diagnostische en wetenschappelijke veld en het verwijzen voor genetisch onderzoek.

De klinische praktijk

Presentatie

Patiënten en/of hun naasten zoeken hulp, omdat zij kunnen vastlopen op de neurobiologische ontwikkelingsstoornis, maar ook op de frequent optredende neuropsychiatrische decompensaties.

Wanneer we kijken naar de ontwikkeling dan zijn er verschillende stadia, waarin zich ook verschillende problemen manifesteren.

Infancy (0-6 jaar). Gedurende de eerste levensjaren kunnen ontwikkelingsproblemen naar voren komen die zich uiten in het vertraagd of niet behalen van ontwikkelingsmijlpalen (denk bijvoorbeeld aan wederkerige interactie of het op gang komen van spraak) en/of met ernstige bioritmeproblemen gepaard gaan (moeite met overgang in voeding, ernstige slaapproblematiek).

Deze problemen kunnen samengaan met en/of leiden tot een verstoorde ouder-kindinteractie, wat ook een kenmerk kan zijn waarmee het kind en verzorgers zich melden. Dit geldt overigens voor alle leeftijden. Ons onderzoek bij ouders van kinderen met een genetische NDD heeft laten zien dat zij een hoge mate van stress

Tabel 1. Vuistregels voor verwijzing genetische diagnostiek

Kinderen < 5 jaar: globale ontwikkelingsachterstand op 2 of meer terreinen	motoriek, spraak-taal, emotioneel of cognitief
Kinderen > 5 jaar: normale intelligentie/zwakbegaafdheid + NDD én 1 van de volgende:	een atypisch uiterlijk (lengte +/- 2 SD, faciale dysmorphieën)
Een (lichte) verstandelijke beperking én 1 van de volgende:	aangeboren afwijkingen (op orgaanniveau, bijv. cardiaal, maar bijvoorbeeld ook een extra vinger/teen) Een sterk afwijkend functioneringsprofiel ten opzichte van leden uit het gezin van herkomst - niet eerder verricht klinisch genetisch onderzoek - of > 5 jaar geleden verricht klinisch genetisch onderzoek*

*De kennis en mogelijkheden van genetisch onderzoek nemen snel toe. Hierdoor kan herevaluatie van eerder onderzoek dat geen oorzaak aantoonde, zinvol zijn.

ervaren. Deze is zelfs hoger dan bij andere chronische aandoeningen van de kindertijd, zoals diabetes mellitus type 1 (Vermeulen e.a. 2021).

Basischoolleeftijd (6-12 jaar). Op deze leeftijd zien we dat door toegenomen eisen aan zelfstandigheid er veelal specifieke punten van uitval in het dagelijks functioneren aan het licht komen, die vaak goed in kaart gebracht kunnen worden met neuropsychologisch onderzoek.

Denk bijvoorbeeld aan zeer trage informatieverwerkingssnelheid of executieve functiestoornissen.

Deze specifieke tekorten kunnen passen bij de ontwikkelingsstoornis, maar kunnen ook leiden tot zowel internaliserende als externaliserende comorbide psychiatrische aandoeningen.

Puberteit/ Jongvolwassenheid (12-25 jaar). Naast de specifieke uitval die in de vorige ontwikkelingsfase is begonnen en die vaak aanwezig blijft of zelfs toeneemt ('*growing into deficit*'), komen er in deze fase ook eerste uitingen van ernstige psychiatrische aandoeningen (EPA) aan het licht. Dit is qua timing vergelijkbaar met de algemene bevolking, maar deze EPA kunnen zich anders uiten.

Een voorbeeld hiervan is regressie in functioneren (verlies van specifieke functies), zoals we dat kennen van het kleefstrasyndroom en het phelan-mcdermid-syndroom (Verhoeven e.a. 2011; Vermeulen e.a. 2017; Mitra e.a. 2017; Kolevzon e.a. 2019). Deze presentatie wordt gekleurd door de onderliggende genetische NDD en is dus per syndroom verschillend.

Belangrijk is dat er een 'knik in ontwikkeling' optreedt, maar dat deze moeilijker te herkennen is omdat de ontwikkeling niet standaard verloopt. Het is daarom zaak het functioneren van jongs af aan te volgen, zodat een dergelijke afwijking snel aan het licht komt door stagnatie of afbuigen van de eigen ontwikkelingslijn.

Het optreden van een plotseling verlies in functioneren (motorisch, sociaal-emotioneel en/of communicatief) moet bij behandelaars alarmbellen doen rinkelen.

Volwassenen en ouderen (> 25 jaar). Over volwassenen en ouderen is op dit moment veel minder bekend dan over kinderen en jongeren. Dat komt enerzijds doordat bij een deel van deze populatie in hun jeugd niet een

genetische NDD gediagnosticeerd is, omdat de huidige genetische technieken toen niet beschikbaar waren. Anderzijds komt dit doordat hun dagelijks leven beter is afgestemd op hun genetische NDD. Omdat er minder transities plaatsvinden in deze levensfase, komen patiënten (mogelijk ten onrechte) ook minder vaak in beeld. Desalniettemin kunnen alle psychiatrische stoornissen zich onverminderd voordoen in de volwassenheid bij mensen met een genetische NDD. Ook hierbij ziet men dat er per genetisch syndroom vaak tendensen zijn naar aandoeningen die zich vaker presenteren, zoals bijvoorbeeld ASS en psychotische stoornissen bij het kleefstrasyndroom of het SETD1A-syndroom.

Diagnostiek

Het karakteriseren en volgen van patiënten met genetische NDD gedurende de levensloop op cruciale sleutelleeftijden is van groot belang. Binnen het Expertisecentrum voor Zeldzame Aangeboren Ontwikkelingsstoornissen van het Radboudumc hebben wij dit in multidisciplinair verband ingericht samen met regionale ggz-instellingen (Vincent van Gogh centrum voor neuropsychiatrie en Karakter kinder- en jeugdpsychiatrie). Bij diagnostiek en in onderzoeksverband gebruiken we stelselmatig maten rondom adaptief functioneren (Vine-land-Z en *Adaptive Behavior Assessment System*; ABAS) en neuropsychologisch onderzoek, naast standaardmaten als IQ-onderzoek en semigestructureerde interviews om psychiatrische symptomen in kaart te brengen (bijv. het *Mini PAS-ADD Interview*). Dit dient niet alleen het individuele belang voor de patiënt, maar dient tevens als basis voor onderzoek met n=1-studies, onderzoek binnen een specifiek genetisch syndroom en tussen verschillende genetische syndromen.

Ontwikkelingen in genetische diagnostiek

Door de implementatie van deze genoombrede technieken is er in de afgelopen jaren wereldwijd een enorme toename van nieuwe genetische oorzaken en van nieuw gekarakteriseerde NDD's of mendeliaanse syndromen. Tevens is er door deze *genome-first* benadering bij veel van de deze genetische NDD's sprake van een verbreding

van fenotypische spectra en blijken voorheen klassieke klinische criteria niet altijd van toepassing bij syndromen. Een voorbeeld hiervan is het *MECP2*-gen met klassieke mutaties die leiden tot het rettsyndroom, maar waarbij er ook mutaties zijn die tot niet-rettfenotypen (inclusief minder ernstige beelden) kunnen leiden (Frullanti e.a. 2019).

In **tabel 1** geven wij een overzicht van verwijscriteria voor de psychiatrische praktijk. Dit betreft een samenvoeging van de eerder beschreven criteria, zoals wij die gaven in het themanummer verstandelijke beperkingen (Vermeulen & Vogels 2019), in combinatie met de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Kinderneeskunde (NVvK 2018; Van den Elzen e.a. 2019).

Translationeel onderzoek

Genetische NDD's lenen zich bij uitstek voor preklinisch onderzoek doordat we vanuit het genetisch defect op verschillende niveaus kunnen kijken naar de uitwerking hiervan (translationeel onderzoek). De meerwaarde hiervan is dat we het continuüm tussen genetica en psychiatrie in de volle breedte kunnen meenemen in plaats van alleen te focussen op startpunten (genetische defecten) of eindpunten (psychiatrische aandoeningen). Een genetisch defect resulteert in een alternatieve balans in neurobiologische processen, op verschillende niveaus, en leert ons meer over mechanismen die ten grondslag liggen aan complexe aandoeningen, waaronder psychiatrische aandoeningen (Vermeulen 2018). Maar ook over dwarsverbanden tussen psychiatrische ziekten en somatische comorbiditeit, zoals immunologische en gastro-intestinale aandoeningen. Op deze manier kunnen we in de toekomst meer leren over de samenhang hiertussen.

Een voorbeeld van translationeel onderzoek is onderzoek naar tubereuze sclerose, een syndroom dat wordt veroorzaakt door een mutatie in de genen *TSC1* of *TSC2* en wordt gekenmerkt door goedaardige tumoren in verschillende organen. Mogelijk krijgt tot wel 90% van deze patiënten psychiatrische problemen, die niet direct gerelateerd zijn aan de locatie van de tumor (Curatolo e.a. 2015). Het ontrafelen van de mechanismen van deze genen heeft geleid tot de ontwikkeling van specifieke therapie met de mTor-remmers (immunosuppressiva) sirolimus en everolimus (Leclezio & De Vries 2015). Vervolgens lopen er nu ook onderzoeken naar andere syndromen, waarbij autismspectrumstoornissen (ASS) veel voorkomen en er een abnormale mTor-activatie is (Winden e.a. 2018).

Een ander voorbeeld is het kleefstrasyndroom, dat wordt veroorzaakt door een microdeletie of intragene mutatie in het *EHMT1*-gen. Dit leidt naast de bekende trias van een ontwikkelingsachterstand, spierzwakte en een typisch gelaat, ook zeer frequent (~100%) tot ASS en tot psychotische decompensaties in de puberteit of de jongvolwassenheid. Middels nieuwe technieken is het mogelijk om huidcellen van de patiënten te bewerken tot geïnduceerde pleuripotente stamcellen. Deze kun-

nen worden gedifferentieerd tot neuronen, gliacellen of tot breinorganoiden. Hiermee kan men verdere precisiegeneeskunde ontwikkelen, bijv. farmacologische testen in laboratoriumsetting en de signaalroutes in de cel, maar ook in het nagebootste brein, te onderzoeken (Frega e.a. 2019).

Kortom, op dit gebied valt veel winst te halen en een versterking van de samenwerking tussen genetici en psychiaters is van groot belang om deze processen beter in kaart te brengen voor een groot aantal zeldzame genetische varianten.

Historisch perspectief

Tot slot een korte blik van verleden naar het heden. Voorheen werd in de neurowetenschappen veelal onderzoek gedaan op ziekte en/of symptoomniveau, bijv. gedragsproblemen (*challenging behavior*) bij mensen met een verstandelijke beperking. Hierbij had men steeds te maken met heterogeniteit van de onderzochte populatie, wat onderzoek bemoeilijkte. Om de heterogeniteit te verminderen werden bijvoorbeeld mensen met een verstandelijke beperking veelal geëxcludeerd uit dergelijke onderzoeken (Feldman e.a. 2014); zij zijn daardoor nu vaak onvoldoende gerepresenteerd in huidige richtlijnen en zorgstandaarden.

Wanneer we patiënten groeperen naar genetische NDD, dan bekijken we een etiologisch homogene populatie en dat stelt ons in staat om zowel het klinisch beeld beter te kunnen begrijpen alsmede meer behandeling op maat te bieden. Hiervoor is een versterking van de samenwerking tussen klinisch genetici en psychiaters noodzakelijk.

Conclusie

Iedere psychiater kan patiënten met een genetische NDD tegen komen. Door ontwikkelingen in genetische technologie is er vaker een genetische oorzaak te vinden voor NDD. Naast de NDD-gerelateerde problematiek kunnen patiënten zich ook melden met comorbide psychiatrische aandoeningen, die zich door biologische of psychologische kwetsbaarheden ontwikkelen.

De kracht van de onderliggende genetische diagnose is dat deze handvatten geeft voor meer gerichte diagnostiek en behandelingen. Neuropsychologisch onderzoek neemt daarbij een belangrijke plek in naast behandelingen, die zich meer specifiek kunnen richten op de gevolgen van biologische defecten.

Ook doen zich binnen wetenschappelijke kaders unieke mogelijkheden voor om translationeel onderzoek te doen en daarmee mogelijkheden te bieden voor meer gepersonaliseerde behandelingen. Daarbij is het uitbouwen van de samenwerking tussen genetici en psychiaters van groot belang.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Neurodevelopmental disorders. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). American Psychiatric Publishing; 2013: p. 31.
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015;14: 733-45.
- Deciphering Developmental Disorders. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature* 2017; 542: 433-8.
- Dongen LCM van, Wingbermühle E, Dingemans AJM, e.a. Behavior and cognitive functioning in Witteveen-Kolk syndrome. *Am J Med Genet A* 2020; 182: 2384-90.
- Elzen APM van den, Kleefstra T, de Man SA. Richtlijn diagnostiek bij ontwikkelingsachterstand/verstandelijke beperking. *Praktische Pedagogie*. 2019;13(1).
- Feldman MA, Bossett J, Collet C, e.a. Where are persons with intellectual disabilities in medical research? A survey of published clinical trials. *J Intellect Disabil Res* 2014; 58: 800-9.
- Frega M, Linda K, Keller JM, e.a. Neuronal network dysfunction in a model for Kleefstra syndrome mediated by enhanced NMDAR signaling. *Nat Commun* 2019; 10: 4928.
- Frullanti E, Papa FT, Grillo E, e.a. Analysis of the phenotypes in the Rett Networked Database. *Int J Genomics* 2019; 2019: 6956934.
- Gratten J. Rare variants are common in schizophrenia. *Nat Neurosci* 2016; 19: 1426-8.
- Kolevzon A, Delaby E, Berry-Kravis E, e.a. Neuropsychiatric decompensation in adolescents and adults with Phelan-McDermid syndrome: a systematic review of the literature. *Mol Autism* 2019; 10: 50.
- Kummeling J, Stremmelar DE, Raun N, e.a. Characterization of SETD1A haploinsufficiency in humans and Drosophila defines a novel neurodevelopmental syndrome. *Mol Psychiatry* 2021; 26: 2013-24.
- Leclezio L, de Vries PJ. Advances in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28: 113-20.
- Mitra AK, Dodge J, Van Ness J, e.a. A de novo splice site mutation in EHMT1 resulting in Kleefstra syndrome with pharmacogenomics screening and behavior therapy for regressive behaviors. *Mol Genet Genomic Med* 2017; 5: 130-40.
- Nishioka M, Kazuno AA, Nakamura T, e.a. Systematic analysis of exonic germline and postzygotic de novo mutations in bipolar disorder. *Nat Commun* 2021; 12: 3750.
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVvK). Richtlijn voor de etiologische diagnostiek bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand/verstandelijke beperking. Utrecht: NVvK; 2018.
- Rots D, Chater-Diehl E, Dingemans AJM, e.a. Truncating SRCAP variants outside the Floating-Harbor syndrome locus cause a distinct neurodevelopmental disorder with a specific DNA methylation signature. *Am J Hum Genet* 2021; 108: 1053-68.
- Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, e.a. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell* 2020; 180: 568-84.e23.
- Singh T, Neale BM, Daly MJ, e.a. Exome sequencing identifies rare coding variants in 10 genes which confer substantial risk for schizophrenia. [Preprint]. medRxiv 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.18.20192815>
- Snijders Blok L, Madsen E, Juusola J, e.a. Mutations in DDX3X are a common cause of unexplained intellectual disability with gender-specific effects on Wnt signaling. *Am J Hum Genet* 2015; 97: 343-52.
- Verhoeven WM, Egger JI, Vermeulen K, e.a. Kleefstra syndrome in three adult patients: further delineation of the behavioral and neurological phenotype shows aspects of a neurodegenerative course. *Am J Med Genet* 2011; 155A: 2409-15.
- Vermeulen K. Psychiatry and neurocognition in genetic developmental disorders: The emblematic case of Kleefstra syndrome. Nijmegen: Radboud University; 2018.
- Vermeulen K, Staal WG, Janzing JG, e.a. Sleep disturbance as a precursor of severe regression in Kleefstra syndrome suggests a need for firm and rapid pharmacological treatment. *Clin Neuropharmacol* 2017; 40: 185-8.
- Vermeulen K, Vogels A. Gedragsfenotypes en recente ontwikkelingen in het genetisch onderzoek. *Tijdschr Psychiatr* 2019; 61: 779-85.
- Vermeulen K, Kleefstra T, Janzing JGE, e.a. The impact of rare genetic disorders on family functioning. *Med Res Arch* 2021; 9(11).
- Willemsen MH, Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet* 2014; 85: 101-10.
- Winden KD, Ebrahimi-Fakhari D, Sahin M. Abnormal mTOR activation in autism. *Annu Rev Neurosci* 2018; 41: 1-23.

SUMMARY

Genetics and neurodevelopmental disorders

K. Vermeulen-Kalk, T. Kleefstra

- Background** Current developments in genetic strategies result in tracing an underlying genetic defect in the majority of neurodevelopmental disorders (NDD) patients, including those with normal functioning as well as intellectual disabilities. These genetic NDD are increasingly detected and still often underexposed in psychiatric practice.
- Aim** To improve (early) detection of these genetic NDD to contribute to psychiatric diagnostics and treatment, with the emphasis on reducing the mental vulnerabilities per developmental stage.
- Method** Overview of developments based on literature and guidelines.
- Results** Early detection includes both biological and environmental factors and provides tools for specific diagnostic procedures and treatment strategies. Within scientific research there is a tendency to translational research, which includes all levels from cell to the entire organism. This offers new insights and possibilities for personalized treatment.
- Conclusion** The current fragmented knowledge on these rare disorders needs to be bundled in the upcoming years. There is a lot of ground to be gained for psychiatric practice in this area.