

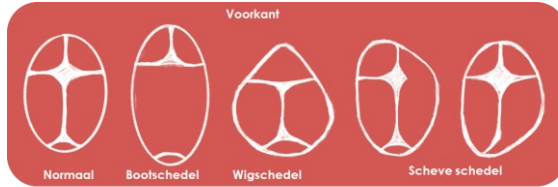


Pathophysiology and Consequences of Craniosynostosis

Linda Gaillard

Introductie

Craniosynostose is een **zeldzame aangeboren aandoening** waarbij één of meer schedelnaaden te vroeg sluiten. Om nadelige effecten van craniosynostose te voorkomen, worden de meeste kinderen met craniosynostose in het eerste levensjaar geopereerd aan de schedel.



Doelen van dit proefschrift

- Bepalen van de opbrengst van genetische diagnostiek bij kinderen met craniosynostose
- Inzicht verkrijgen in het ontstaan van een wigschedel en geassocieerde problemen
- Methode ontwikkelen om de ernst van karakteristieke craniosynostose kenmerken te beoordelen

Doel 1. Opbrengst van genetische diagnostiek

Bij genetisch onderzoek wordt gedetailleerd onderzoek gedaan van het erfelijk materiaal op verschillende niveaus:

- Array** (onderzoek naar chromosomen en de hoeveelheid DNA)
- Gericht genpakket** (gericht op bekende genen voor craniosynostose)
- Open WES** (onderzoek van alle exonen, het DNA dat codeert voor hoe het lichaam functioneert en eruitziet)



Bij meer dan 500 craniosynostose patiënten is genetisch onderzoek verricht in 11 jaar. Ongeveer de helft van deze genetisch onderzochte groep had geïsoleerde craniosynostose en de helft had een syndromale vorm. **De opbrengst van genetisch onderzoek is afhankelijk van het type craniosynostose:**

- Syndromale craniosynostose: **62%** genetische diagnose
- Geïsoleerde craniosynostose: **6%** genetische diagnose

Meestal werd de genetische diagnose gevonden met het **array of genpakket**.

Advies: array en genpakket bij alle patiënten

Genetisch onderzoek heeft een grote opbrengst en moet aangeboden worden aan alle patiënten met craniosynostose

Doel 2. Ontstaan van een wigschedel

De **noodzaak tot opereren bij kinderen met een wigschedel is onduidelijk**. Om dit te onderzoeken, is het belangrijk te begrijpen hoe een wigschedel ontstaat. Dit is nu nog onbekend. Er zijn **twee belangrijke hypothesen:**

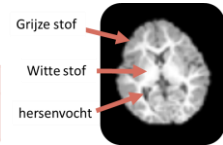
- een **afwijkende schedel** oefent mogelijk een mechanische druk uit op het ontwikkelende brein.
- een **intrinsieke breinafwijking** leidt mogelijk tot een afwijkende schedel.

Twee belangrijke theorieën:



De hersenen bestaan uit **witte** en **grijze stof** en drijven in **hersenvocht**. We hebben volumes van deze structuren bij patiënten met een wigschedel vergeleken met controles. 45 patiënten van 2 jaar of jonger hadden een **kleiner witte stof volume dan gezonde controles**. We vonden geen verschillen in de andere volumes. We hebben ook specifieke eigenschappen van de witte stof onderzocht. We vonden hierbij geen verschil tussen patiënten en gezonde controles. Een verminderd witte stof volume zou kunnen bijdragen aan het vervroegd sluiten van de metopica schedelnaad.

	Witte stof	Grijze stof	Hersenvocht
Patient met wigschedel	↓	=	=

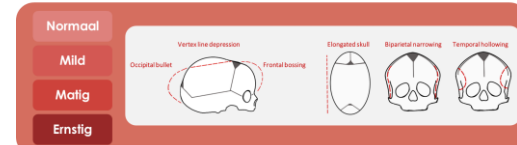
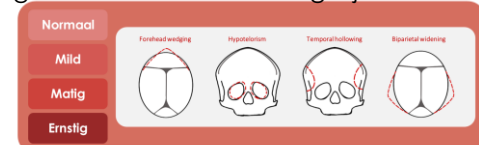


Witte stof volume verlaagd; Witte stof structuur niet afwijkend

Bij een wigschedel is een intrinsieke hersenafwijking waarschijnlijker dan een mechanische beperking van het brein

Doel 3. Fotoscores voor de wigschedel en bootschedel

We hebben samengewerkt met specialisten binnen **ERN CRANIO**, een **Europees referentie netwerk** dat zich specifiek richt op zeldzame en complexe aandoeningen van gezicht en schedel en oor, neus en keel. Het doel van dit netwerk is om uitkomsten van behandelingen tussen centra te vergelijken zodat we kunnen identificeren wat de beste behandeling is voor verschillende typen craniosynostose. We hebben hiervoor een **fotoscore** ontwikkeld voor de wigschedel en bootschedel waarbij de **ernst van specifieke kenmerken** wordt gescoord. Bij beide typen bleek dat experts met elkaar in **overeenstemming** zijn over de ernst van de **algehele presentatie** maar niet over specifieke kenmerken van ieder craniosynostose subtype. Dit is belangrijk om in de toekomst verschillende behandelingen te kunnen vergelijken op internationaal niveau.



Bij een wigschedel en bootschedel kunnen **fotoscores** worden toegepast om de **ernst van het fenotype** te beoordelen en de **schedelvorm** te vergelijken