

# NF special Hersenen 2020



Met proefschrift uit het Erasmus MC

## Beste leden

Soms raakt de postbus van onze vereniging overvol met informatie die wij graag met u willen delen. Zeker op het gebied van hersenonderzoek vindt er in Nederland veel plaats. Wij meenden de voor u beschreven publieksversies eens samen te bundelen en u aan te bieden als bijlage bij ons ledenblad.

Al het verrichte onderzoek en de vaak nog lopende onderzoeksprogramma's zijn natuurlijk maar een weergave van de huidige stand van zaken en er vinden steeds verdere ontwikkelingen plaats.

Wij wensen u veel leesplezier toe,

Met vriendelijke groet,  
Ton Akkermans

## NF2 zorg en onderzoek

### In gesprek met

Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is een expertise centrum voor brughoektumoren dat zich ook toelegt op Neurofibromatose Type 2. Het NF2 team is multidisciplinair en actief betrokken bij onderzoek. Dit onderzoek wordt nu extra gesteund door een donatie van Stichting Kitty\*. De NfVN stelde vijf vragen aan de Leidse artsen en onderzoekers over de zorg en het onderzoek in voor mensen met NF2 in het LUMC:

### Wat maakt een expertisecentrum?

Een expertisecentrum is een ziekenhuis dat zich specifiek toelegt op zorg voor een bepaalde ziekte, vaak met meerdere betrokken medische specialismen. In het LUMC bestaat het NF2 team uit specialisten van de afdelingen Keel-neus-oorheelkunde (KNO), Neurochirurgie, Radiotherapie, Medische Oncologie, Neurologie, Oogheelkunde, Klinische Genetica, Dermatologie en Psychologie. Zij vormen een gezamenlijke werkgroep die in overleg adviseert over de optimale zorg en behandelopties voor NF2 patiënten. Ook is er een speciale poli voor NF2 patiënten, waar zij spreken met specialisten die ervaring hebben met het ziektebeeld NF2. Een gespecialiseerd team heeft zeker bij zeldzame ziekten voordelen: de betrokken specialisten hebben allemaal relatief veel ervaring met het zeldzame ziektebeeld en de zorg kan beter gestroomlijnd worden. Wij proberen vanuit het LUMC ook op landelijk niveau de verschillende academische ziekenhuizen bij elkaar te brengen, bijvoorbeeld door de opzet van een NF2 registratie en door via presentaties meer bekendheid aan NF2 te geven. Daarnaast zijn internationale contacten met andere NF2 centra en betrokkenheid bij onderzoek van belang om zo hopelijk de beste zorg voor patiënten te kunnen bieden.

### Wat zijn de grootste veranderingen in de zorg voor NF2?

Helaas kan NF2 nog niet worden genezen. De meeste vooruitgang vindt plaats op het gebied van medicijnen die de groei of symptomen van tumoren kunnen remmen. Een voorbeeld hiervan is bevacizumab, ook wel Avastin genoemd, een medicijn dat nu sinds enkele jaren beschikbaar is voor NF2 patiënten die ernstige toename van bepaalde tumoren hebben. Een ander voorbeeld is dat er door onderzoek steeds meer bekend wordt over de oorzaak van NF2 (door welke afwijkingen in het DNA, ook wel genmutaties genoemd, NF2 nou precies wordt veroorzaakt, en hoe deze afwijkingen kunnen worden opgespoord). Hierdoor kan nu in sommige gevallen beter voorspeld worden hoe de ziekte zich over de jaren zal gaan uiten.

### Wat is bevacizumab (Avastin) en voor wie is het geschikt?

Bevacizumab (Avastin), is een medicijn dat al langer gebruik wordt bij andere ziektes, maar waarvan in 2010 ontdekt is dat het in een aantal gevallen brughoektumoren bij NF2 en schwannomatose patiënten kan doen verkleinen (vooral als het zogenaamde 'vestibularis schwannomen' zijn). Bevacizumab remt de groei van bloedvaten in tumoren. Met minder bloedvaten heeft de tumor minder voedingsstoffen en zuurstof, waardoor de tumor minder goed groeit. In sommige patiënten nemen de klachten zoals gehoorverlies, weer af. Voor de toediening van het medicijn komen mensen om de twee of drie weken naar het ziekenhuis. Helaas kent het medicijn ook bijwerkingen, zo zorgt het voor schade aan de nieren, een hoge bloeddruk, een slechte wondgezing en is er nog kans op andere bijwerkingen. Het middel werkt niet op elke tumor en ook niet bij elke patiënt even goed. Daarom is het middel helaas niet voor iedereen geschikt.

### Wat zijn de ervaringen met Bevacizumab in het LUMC dusver?

In het LUMC zijn nu een aantal NF2 patiënten met bevacizumab behandeld. De ervaringen zijn wisselend. We zien dat in een aantal gevallen de tumoren krimpen en klachten verbeteren. Als het medicijn goed werkt, dan kunnen vaak andere behandelingen zoals operatie of bestraling uitgesteld worden. Helaas geldt dit niet voor iedereen en zijn er soms ook belastende bijwerkingen voor de patiënt. In het buitenland is meer ervaring met deze behandeling, met name in de Verenigde Staten en in Engeland. Het LUMC heeft goed contact met andere NF2 centra in het buitenland, zodat ervaringen uitgewisseld kunnen worden.

## Wat zijn de plannen voor onderzoek?

We zijn een nationale registratie gestart om beter te weten hoe vaak NF2 nou precies voor komt in Nederland. Daarnaast hopen we een studie te gaan starten waarbij in de toekomst voorafgaand aan de behandeling met bevacizumab al voorspeld kan worden of dit medicijn gaat werken bij een specifieke patiënt. Hiermee kunnen artsen een beter bepalen voor welke patiënten bevacizumab geschikt is. Dit gebeurt door een soort label of 'kleurstof' aan het medicijn toe te voegen. Dit label is radioactief en daardoor zichtbaar op een PET-CT-scan. Voor de start van een volledige behandeling wordt eerst een klein beetje van dit gelabelde medicijn gegeven. Met zo'n PET-CT-scan is dan te zien of het medicijn daadwerkelijk wordt opgenomen in de tumor. We verwachten dat het medicijn niet werkt als het niet in de tumor aankomt. We gaan onderzoeken of we de werking kunnen voorspellen bij mensen waarbij het medicijn goed in de tumor wordt opgenomen. Een persoon waarbij het medicijn niet werkt, wordt zo een aantal maanden behandeling met dit medicijn (en de bijwerkingen ervan) bespaard. Hij of zij zal hierdoor sneller op een andere manier behandeld kunnen worden. Aan de andere kant kunnen we de behandeling met dit medicijn zo gericht mogelijk geven aan de patiënten die er het meeste baat van zullen hebben. Het LUMC is heel blij met de steun van Stichting Kitty voor het mogelijk maken van dit onderzoek.

\* Stichting Kitty is opgericht door een NF2 patiënte Kitty en haar broer John. De stichting heeft als doel de diagnose en behandeling van NF2 te verbeteren, zodat de ziekte eerder wordt ontdekt en de kwaliteit van leven voor patiënten met NF2 kan worden verbeterd. Meer informatie kan gevonden worden op <https://www.stichtingkitty.nl>.

De bevacizumab PET-CT-studie waarover in dit artikel gesproken wordt, is nog niet van start gegaan in het LUMC. Zoals bij alle studies dient er eerst een medisch-ethische toetsing plaats te vinden. Deze toetsing wordt momenteel verricht.

Auteurs: dr. E.F. Hensen, dr. A.G.L. van der Mey, drs. K.S. Koetsier



Proefschrift met een verzameling van onderzoeken voor NF1 uit het Erasmus MC

# Behavioral Phenotyping Neurofibromatosis Type 1

Fenotypering van gedrag bij neurofibromatose type 1

Proefschrift

door

*André Bernard Rietman*  
geboren te Warnsveld, Nederland

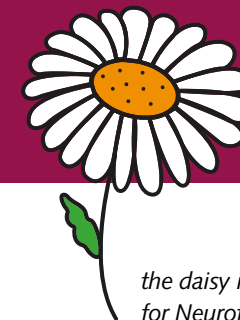
Illustraties

door

*Philip Hopman*

When given the choice between being right  
and being kind, choose kind

- Dr. Wayne W. Dyer  
in R.J. Palacio's 'Wonder'



*Erasmus*  
ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

the daisy is the international symbol  
for Neurofibromatosis type 1

## Samenvatting



Neurofibromatose type 1 (NF1) is een genetische aandoening of syndroom veroorzaakt door veranderingen in het NF1-gen op chromosoom 17q11.2. NF1 komt voor bij 1: 2000 tot 4000 mensen, waarvan ongeveer de helft 'nieuwe mutaties' zijn, wat betekent dat de ouders geen NF1 hebben. NF1 leidt tot symptomen in het uiterlijk van mensen, zoals lichtbruine vlekken op de huid (ook wel café-au-lait-vlekken genoemd), knobbeltjes op of in de huid, maar ook tot een verhoogd risico op goedaardige en kwaadaardige tumoren. Er is een levenslange kans van 7-13% om kwaadaardige perifere zenuwschede-tumoren te ontwikkelen. De meeste symptomen komen voor in het zenuwstelsel, de huid en de botten. Dit leidt tot veel onvoorspelbare en variabele complicaties. Bij volwassenen lijken

geslacht en leeftijd niet samen te hangen met de fysieke ernst van NF1, maar er lijkt wel een verband te bestaan met de algemene kwaliteit van leven. Hoewel de diagnostische criteria grotendeels fysiek zijn en de lichamelijke symptomen ernstig en indrukwekkend zijn, zijn cognitieve en gedragsproblemen de meest voorkomende complicaties van NF1 bij kinderen.

Genotype is een ander woord voor de genetische samenstelling van cellen of van een organisme. Het genotype, samen met andere genetische factoren en omgevingsfactoren, bepaalt iemands fenotype. Het fenotype van een organisme is de combinatie van kenmerken, waaronder uiterlijk en eigenschappen, ontwikkeling en gedrag. Met een gedragsfenotype wordt bedoeld op cognitie, persoonlijkheid en gedrag. Sommige gedragsfenotypes kunnen psychische stoornissen of syndromen zijn. Neurocognitieve en psychosociale diagnostiek kan een profiel van sterke en zwakke punten opleveren, een gedragsfenotype van de cognitieve, zintuiglijke, motorische, educatieve, gedrags-, sociale en emotionele kenmerken van mensen met NF1

### Gedragsfenotype van NF1

Het gemiddelde totale intelligentiequotiënt (IQ) van kinderen met NF1 is ongeveer 10 tot 15 punten lager dan het IQ in de algemene populatie en is ook lager als wordt vergeleken met broers en zussen zonder NF1. Verstandelijke beperking komt tweemaal zo vaak voor bij NF1 en er zijn dus meer mensen met NF1 die een IQ onder 70 hebben. Andere cognitieve problemen bij NF1 hebben te maken met spraak en taal, visueel-ruimtelijke vaardigheden, uitvoerende of 'executieve' functies (inhibitie, planning en flexibiliteit), aandacht en motorische vaardigheden. De meerderheid van de gedragsproblemen bij NF1 betreft emotionele problemen zoals angst, depressie en teruggetrokken gedrag. De meest voorkomende psychische stoornis bij NF1 is ADHD (aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis): ADHD komt voor bij 30 tot 50% van de kinderen met NF1 (in vergelijking met 3 tot 5% van de kinderen in de algemene bevolking). Kinderen met NF1 hebben vaak ook minder goede sociale vaardigheden en er is een verhoogd risico op autismespectrumstoornis (ASS).

### Gevolgen van NF1 in het dagelijks leven

bestaan uit slaapproblemen, leerproblemen en een behoefte aan ondersteuning en behandeling. Zowel de mensen met NF1 zelf als hun ouders en families ervaren hogere niveaus van stress, ook als gevolg van de onzekerheid over het beloop van NF1. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (Quality of Life: QoL) is lager bij kinderen en ouders, vooral als het gaat om (lichamelijke) pijn.

Dit proefschrift heeft tot doel bij te dragen aan de kennis over het gedragsfenotype van NF1 op cognitief, gedragsmatig, emotioneel en sociaal gebied en de gevolgen van dit fenotype op het dagelijkse leven. Door diagnostiek en behandeling te verbeteren kunnen de zorg voor en de kwaliteit van leven van kinderen en volwassenen met NF1 worden verbeterd. De eerste vijf hoofdstukken gaan over motorische, emotionele, gedrags- en cognitieve problemen, vermoeidheid, kwaliteit van leven en participatie (deelname aan het dagelijks leven). Vervolgens wordt deze kennis toegepast in drie studies, de SPOT-studie, de SIMCODA-studie en een kwalitatief onderzoek naar zorgen en zorgbehoeften.

### Hoofdstuk 2

richt zich op motorische problemen van kinderen met NF1 en mogelijke voorspellers van die problemen. Deze studie maakt gebruik van een uitgebreide testbatterij van de motorische vaardigheden bij een relatief grote groep kinderen met NF1. Negenenzestig kinderen met NF1, in de leeftijd van 4 tot 16 jaar, kregen een motorisch, psychologisch en neurologisch onderzoek. Motorische prestaties werden gemeten met de M-ABC: Movement Assessment Battery for



Children. Eenenzestig procent van deze kinderen scoorde in het klinische bereik van de M-ABC en had dus ernstige motorische problemen. Motorische problemen bleken samen te hangen met ADHD, ASS en externaliserende problemen (regeloverschrijdend gedrag en agressie). Motorische vaardigheid werd niet voorspeld door leeftijd, intelligentie, scoliose, hypotonie of hypermobiliteit. De studie concludeert dat motorische problemen een van de meest voorkomende comorbide ontwikkelingsproblemen bij kinderen met NF1 zijn en deze problemen nemen niet af met de leeftijd. Vanwege hun impact op het dagelijks functioneren moeten motorische problemen specifiek worden aangepakt bij de diagnose, follow-up en behandeling van NF1.

### Hoofdstuk 3

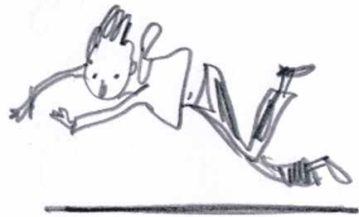
is een longitudinale studie van de ontwikkeling van emotionele en gedragsproblemen bij jonge kinderen met NF1 in samenhang met hun intellectuele en taalontwikkeling. Bij het eerste onderzoek op de peuterleeftijd werd gekeken naar taalvaardigheden, intelligentie en emotionele en gedragsproblemen zoals gerapporteerd door ouders. Het tweede onderzoek op schoolleeftijd keek naar intelligentie en emotionele en gedragsproblemen zoals gerapporteerd door ouders en leraren. Van de 61 kinderen met NF1 (gemiddelde leeftijd 4½ jaar) die meededen aan het eerste onderzoek, kregen 38 kinderen een



tweede onderzoek bij een gemiddelde leeftijd van 8 jaar. Psychische problemen die door de ouders werden gezien (angstig, teruggetrokken en depressief gedrag en/of lichamelijke klachten, zogenaamde 'internaliserende problemen') namen significant toe met de leeftijd bij deze groep. Intelligentie en taalvaardigheid hingen niet samen met deze problemen. De studie concludeert dat internaliserende problemen op kleuterleeftijd mogelijk voorspellend zijn voor het zelfde type problemen op schoolleeftijd.

#### Hoofdstuk 4

is een studie die de emotionele en gedragsproblemen van een grote groep van kinderen en jongeren met NF1 beschrijft. Ouders van 183 kinderen en jongeren met een gemiddelde leeftijd van 11 jaar (van 6 tot 17 jaar) vulden de oudergedragsvragenlijst CBCL in (Child Behavior Checklist). Ook vulden 173 leraren de leerkrachtvragenlijst TRF in (Teacher's Report Form) en 88 jongeren (11 tot 17 jaar) een zelfbeoordelingsvragenlijst (Youth Self Report, YSR). Volgens de ouders had 32% van de kinderen gedrags- en emotionele problemen (vergeleken met 10% in de algemene bevolking). Dit percentage was veel lager volgens de beoordeling door leerkrachten of jongeren zelf. Volgens zowel ouders, leerkrachten en jongeren zelf waren de meeste problemen te zien op de schalen voor lichamelijke klachten, sociale problemen en aandachtsproblemen. Aandachtsproblemen hingen samen met lager verbaal IQ, mannelijk geslacht, jongere leeftijd en ADHD-symptomen. NF1-gerelateerde lichamelijke factoren waren niet voorspellend voor psychische problemen. Omdat de beoordelingen van psychische problemen bij jongeren met NF1 door ouders, leerkrachten en jongeren zelf zulke verschillende resultaten oplevert wordt aanbevolen om steeds informatie in te winnen bij alle drie de informanten.



#### Hoofdstuk 5

beschrijft de nulmeting van het SPOT NF1-onderzoek ('Sociale en Psychologische Ondersteuning van Tieners en twintigers met NF1'), gericht op het vinden van voorspellers voor de mentale kwaliteit van leven van jongeren en jongvolwassenen met NF1. Vanaf 2013 tot 2015 deden in Nederland en België 102 jongeren en jonge volwassenen (16 tot 30 jaar) met NF1 mee aan dit onderzoek. Mentale levenskwaliteit (MQoL) werd gemeten met de Short-Form Health Survey (SF-36). Vitaliteit, omgaan met NF1, concentratie, fysieke activiteit en internaliserende problemen hingen sterk samen met MQoL. Vrouwen rapporteerden een lagere MQoL en meer vermoeidheid dan mannen. Mentale kwaliteit van leven bleek meer aangedaan dan fysieke kwaliteit van leven. Voorspellers van mentale kwaliteit van leven zijn rol-functioneren bij fysieke activiteiten (het kunnen uitvoeren van taken die men bij zijn rol vindt horen), vermoeidheid, internaliserende en sociale problemen. Vermoeidheid heeft grote invloed op de kwaliteit van leven, bij vrouwen meer dan bij mannen.



#### Hoofdstuk 6

beschrijft de resultaten van de gerandomiseerde placebo-gecontroleerde NF1-SIMCODA-studie (Simvastatine voor cognitieve problemen en het functioneren in het dagelijks leven), waarin de werkzaamheid en veiligheid van specifieke medicatie (simvastatine) werd beoordeeld bij een groep schoolgaande kinderen en jongeren met NF1. In eerder onderzoek werd aangetoond dat statines de leerproblemen van muizen met NF1 verminderen, maar de resultaten van een onderzoek bij kinderen waren niet duidelijk. Deelnemers waren kinderen met NF1 in de leeftijd van 8-16 jaar uit twee nationale centra in Nederland en België. Kinderen werden willekeurig toegewezen aan simvastatine-behandeling of placebo gedurende 12 maanden. Onderzoekers, deelnemers en ouders wisten niet in welke groep de kinderen werden geplaatst. Primaire uitkomstmaten waren totale intelligentie (gemeten met een intelligentietest), aandachtsproblemen en internaliserende problemen (beide gemeten met de CBCL). Tussen 2010 en 2012 werden 84 kinderen voor deze trial willekeurig verdeeld over de beide behandelgroepen (43 simvastatine, 41 placebo). Het toedienen van simvastatine gedurende 12 maanden had geen effect op totale intelligentie, aandachtsproblemen of internaliserende problemen. Kinderen in de simvastatine- of de placebogroep hadden beide bijwerkingen, die respectievelijk ernstig waren bij twee en vier kinderen. Simvastatine-behandeling gedurende 12 maanden vermindert niet de cognitieve tekorten of psychische problemen bij kinderen met NF1. Het gebruik van simvastatine voor verbetering van de cognitie bij kinderen met NF1 wordt niet aanbevolen.

#### Hoofdstuk 7

evalueert de cognitieve en gedragsmatige uitkomstmaten die werden gebruikt in de vorige studie om te bepalen hoe goed de keuze van deze instrumenten was. We deden dit door de ernst van de problemen te vergelijken met die van leeftijdsgenoten uit de normgroepen, door te bekijken wat de test-hertest-betrouwbaarheid was en hoe de verschillende instrumenten met elkaar samenhangen.

De sterkste afwijkingen van de normgroep werden gezien op de schaal voor totale intelligentie, de Rey Complexe Figuur Test-uitgestelde herinnering, aandachtsproblemen en sociale problemen. Test-hertest-betrouwbaarheid over de trial-periode van één jaar was uitstekend voor intelligentietests, maar slecht tot matig voor de neuropsychologische tests en de CBCL-subschalen. De correlatiestructuur gaf twee sterke componenten in de instrumenten te zien: één component voor gedrag en één voor cognitie, zonder correlatie tussen die beide componenten. Scores op psychosociale kwaliteit van leven hingen sterk samen met psychische problemen en minder met cognitieve problemen. Instrumenten voor cognitie en psychische problemen zijn



klaarblijkelijk complementair. Deze analyse geeft aan dat betrouwbare instrumenten nodig zijn die een verscheidenheid van cognitieve en psychische problemen in kaart brengen bij klinische trials voor NF1.

### Hoofdstuk 8

beschrijft de zorgen in het dagelijks leven en de zorgbehoeften van volwassenen met NF1 met behulp van een kwalitatieve studie. Opvolging (follow-up) van volwassenen met NF1 richt zich vaak op tumorgroei, maar de follow-up van cognitieve of sociale problemen en andere NF1-gerelateerde problemen is vaak geen standaard-onderdeel van de zorg. Om optimale zorg te bieden aan mensen met NF1 hebben we de zorgbehoeften van volwassenen met NF1 onderzocht. Er werd kwalitatief onderzoek gedaan met behulp van groepsinterviews waarin zorgen en zorgbehoeften in kaart werden gebracht op lichamelijk, psychologisch en sociaal-economisch gebied, ook gericht op de overgang (transitie) van pediatrische naar volwassen zorg. Er werden sessies gehouden met vier afzonderlijke focusgroepen: jongvolwassen patiënten, patiënten ouder dan 30 jaar en ouders van jongvolwassen patiënten. In totaal namen 30 patiënten en 12 ouders deel. De interviews werden letterlijk vastgelegd en geanalyseerd met behulp van een computerprogramma. Thema's werden georganiseerd met behulp van de World Health Organisatie Internationale Classificatie van Functie, beperking en gezondheid (ICF). Er waren veel en uiteenlopende zorgen en behoeftes aan zorg zowel tijdens de transitie als op volwassen leeftijd op somatisch-, geestelijke gezondheid- en sociaal-economisch gebied. Zorgen kunnen worden onderverdeeld in 13 thema's. Ouders rapporteerden hoge stressniveaus en moeilijkheden bij het vervullen van hun ouderlijke rol. Deelnemers gaven aan behoefte te hebben aan meer informatie, toegang tot NF1-experts, ondersteuning in het dagelijks leven, zorg voor de geestelijke gezondheid en sociaal-economische participatie en betere communicatie tussen zorgverleners. De zorgen en behoeften van patiënten en ouders onderstrepen het belang van multidisciplinaire follow-up en continuïteit van zorg tijdens en na de transitie. Daarnaast verdient ouderlijke stress meer aandacht van zorgverleners.



### Discussie en aanbevelingen

Dit proefschrift wordt afgesloten met een discussie, een samenvatting en een kritische interpretatie van de bevindingen, maar ook met implicaties en aanbevelingen voor toekomstige follow-up, behandeling en onderzoek. Dit proefschrift draagt bij aan het gedragsfenotype van NF1, wat vooral te danken is aan een grotere omvang van de steekproeven, bredere uitkomstmaten, het longitudinale studiedesign en de verbanden tussen fenotype en kwaliteit van leven en participatie.

De belangrijkste aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling zijn:



- Als motorische ontwikkelingsproblemen ernstig zijn, zouden professionals DCD (developmental coordination disorder; ontwikkelingscoördinatiestoornis) als comorbide probleem moeten diagnosticeren in NF1.
- Aangezien zowel cognitie als gedrag belangrijke kenmerken zijn van het gedragsfenotype van NF1, moet psychologische diagnostiek bij NF1 beide aspecten omvatten.
- Vroegtijdige onderkenning van angst en depressie en goede toegang tot geestelijke gezondheidszorg is noodzakelijk om een lagere kwaliteit van leven en late of zelfs te late behandeling van deze ernstige problemen te voorkomen.
- Aandachts- en sociale problemen moeten een aandachtspunt zijn in de follow-up van NF1 omdat deze problemen elkaar kunnen versterken. Kinderen met één of twee van deze problemen lopen het risico op leerproblemen, sociaal isolement en andere comorbide psychopathologie. Vroege en regelmatige screening onderweg naar volwassenheid kan de kans op deze gevolgen verminderen.
- Omdat vermoeidheid een sterke bepalende factor is voor de kwaliteit van het dagelijks leven, moet dit tot uiting komen in diagnostiek en zorg voor NF1.
- Huidige succesvolle symptomatische behandelingsmethoden die worden gebruikt om chronische vermoeidheid te behandelen kunnen effectief zijn bij NF1 en de bruikbaarheid van deze behandelingen voor NF1 moet worden geëvalueerd.
- Het ICF-model van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), een manier om te kijken naar functie, activiteit en participatie, is een nuttig kader om ook te kijken naar de sociaal-economische, persoonlijke en omgevingsinvloeden bij een brede beoordeling van de behoeften van mensen met NF1 en hun families.

**Suggesties voor toekomstig onderzoek zijn:**

- Toekomstige longitudinale en interventiestudies kunnen verduidelijken in welke mate neurologische ontwikkelingsproblemen en problemen van het houdings- en bewegingsapparaat bijdragen tot de ontwikkeling van motorische problemen bij NF1.
- In toekomstig onderzoek kan de oorzaak worden gezocht van taalproblemen bij jonge kinderen met NF1 van wie de ouders ook NF1 hebben.
- Om de ernst van NF1 weer te geven, zou het beter zijn om fysieke, cognitieve, emotionele, sociale en gedragssymptomen niet in één score samen te vatten of te combineren, maar om ze te beschouwen als afzonderlijke voorspellers van kwaliteit van leven en participatie.
- De recent ontwikkelde INF1-QOL-vragenlijst kan worden uitgebreid met een vraag over de effecten van vermoeidheid op het dagelijks leven.
- Toekomstig onderzoek moet zich richten op de ontwikkeling van vermoeidheid in het natuurlijk beloop van NF1 bij kinderen en volwassenen.
- Aangezien vermoeidheid een sterke bepalende factor is voor de kwaliteit van het dagelijks leven, moet toekomstig onderzoek zich richten op voorspellers van vermoeidheid en op studies die de behandeling van vermoeidheid evalueren.
- Syndroom-specifieke door de patiënt zelf in te vullen uitkomstmaten (vragenlijsten, zogenaamde PROM's), ingevuld door grotere groepen patiënten en hun families uit verschillende landen en culturen, kunnen bijdragen aan de kennis over de relaties tussen gedragsfenotype, kwaliteit van leven en deelname aan het dagelijks leven.

Klinisch relevante uitkomstmaten zijn nodig om te beslissen of een behandeling moet worden gegeven aan kinderen met leer- en gedragsproblemen. In een schematisch overzicht worden aanbevelingen geformuleerd met betrekking tot instrumenten die kunnen worden gebruikt in follow-up en toekomstige trials. Onderzoek moet ook gericht zijn op het verzamelen en integreren van kennis over uitkomstmaten om de selectie van neuropsychologische uitkomstmaten in onderzoek bij NF1 te harmoniseren.

**Stellingen**

1. Kinderen met neurofibromatose type 1 (NF1) en ernstige motorische ontwikkelingsproblemen kunnen baat hebben bij een bijkomende comorbide diagnose van ontwikkelingscoördinatiestoornissen (DCD) om de impact van motorische problemen te onderkennen en de verwijzing naar behandeling te vergemakkelijken (dit proefschrift).
2. Aandachtsproblemen van jonge kinderen met NF1 interfereren met de vroege herkenning, beoordeling en behandeling van leerproblemen bij deze kinderen (dit proefschrift).
3. Uitkomstmaten in NF1-trials moeten niet alleen veranderingen in cognitie of gedragsproblemen meten, maar ook een zinvolle verandering in participatie (dit proefschrift).
4. Somatische, cognitieve, emotionele, sociale en gedragssymptomen mogen niet worden opgeteld of gecombineerd in een NF1-ernstschaal, maar moeten worden beschouwd als afzonderlijke voorspellers voor kwaliteit van leven en participatie (dit proefschrift).
5. Vermoeidheid moet worden opgenomen in regelmatige somatische en psychologische beoordeling van personen met NF1 (dit proefschrift).
6. De constatering dat mTOR-remmers het tumorvolume en de frequentie van insulten bij tubereuze sclerose complex (TSC) verminderen, maar niet de cognitieve of gedragsproblemen verminderen bij schoolgaande kinderen, suggereert dat deze problemen op deze leeftijd niet omkeerbaar zijn.

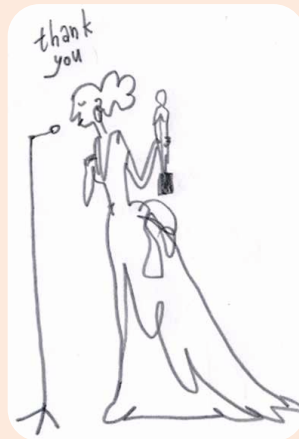
**7.** Computerized adaptive testing (CAT) vergroot de efficiëntie van vragenlijsten en moet worden ingezet bij de constructie van kortere neuropsychologische testinstrumenten.

**8.** De beslissing over het type secundair onderwijs moet worden bepaald door objectieve toetsen van de leervoortgang en van de werkhouding en het subjectieve oordeel van de leraar.

**9.** Psycho-educatie over DSM-classificaties moet bestaan uit: het continue, het arbitraire en het dynamische karakter van een stoornis.

**10.** Omdat problemen in de sensorische informatieverwerking hoogstwaarschijnlijk niet worden 'genezen' door therapie, moet behandeling zich richten op de manier waarop kinderen en hun omgeving met deze problemen omgaan.

**11.** Klinisch werk tijdens een wetenschappelijke loopbaan helpt bij het vinden van relevantie, maar verstoort het vinden van focus.

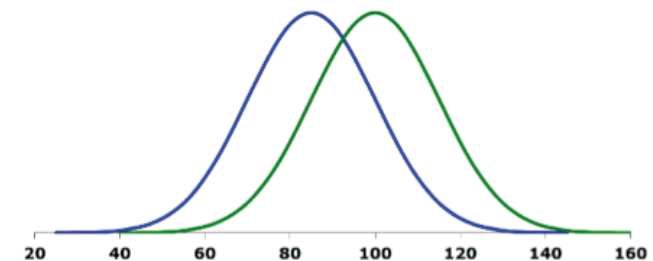


## NF1 in Rotterdam, Erasmus MC

Onderzoek naar NF1 en cognitie – Jesminne Castricum, namens het NF1 ENCORE expertise centrum Erasmus MC.

Het ENCORE NF1 expertisecentrum van het Erasmus MC heeft een lange historie in onderzoek naar de cognitieve problemen die geassocieerd zijn met NF1. In dit artikel geven we een overzicht van de recent afgeronde en de lopende studies.

We hebben recent een studie afgerond waarbij we in een groep van 500 kinderen een gemiddeld IQ vonden van 87. Dit is ook uit eerdere (kleinere) studies gebleken, maar we hadden meetgegevens van zoveel kinderen dat we goed konden kijken naar de spreiding van het IQ. Het bleek dat spreiding van het IQ dezelfde verdeling volgt als de niet-aangedane populatie. Het enige verschil is dat de verdeling 13 punten is opgeschoven (zie de afbeelding). Dit betekent dat als de NF1 mutatie er niet was geweest, het IQ van een individu met NF1 13 IQ punten hoger zou zijn geweest.



Een schematische weergave van de spreiding van het IQ. De groene lijn geeft de spreiding weer van de controle populatie. De blauwe lijn geeft de IQ spreiding weer bij NF1 patiënten. Deze curve heeft dezelfde spreiding, maar is naar links verschoven.



Een belangrijke conclusie uit dit onderzoek is dat de spreiding van het IQ bij NF1 uitsluitend bepaald wordt door de genen die ieder individu meekrijgt, net zoals de spreiding van het IQ bij mensen zonder NF1. We hebben deze conclusie kunnen bevestigen door het IQ van eenige tweelingen met NF1 met elkaar te vergelijken. Een eenige tweeling is genetisch identiek en zou dus theoretisch ook hetzelfde IQ moeten hebben. We vonden bij tweelingen met NF1 inderdaad dat de IQ-scores identiek waren, dus net zoals bij niet-aangedane tweelingen. Waarom is deze vinding opvallend? In de literatuur wordt vaak gesuggereerd dat het IQ bij NF1 patiënten ook beïnvloed wordt door niet-genetische factoren. Een factor waar bijvoorbeeld veel over gespeculeerd wordt, zijn de hyperintensiteiten, die meestal op de MRI-hersenscan van NF1 patiënten waargenomen worden. Maar uit ons onderzoek blijkt nu duidelijk dat zulke factoren waarschijnlijk geen noemenswaardig effect hebben op het IQ van een individu.

Een andere belangrijke vinding van ons onderzoek is dat we bevestigd hebben dat NF1 patiënten met een chromosomale microdeletie sterker aangedaan zijn dan andere patiënten met NF1. De patiënten met een chromosomale micro-deletie hebben een gemiddeld IQ van 73. Bij zo'n microdeletie ontbreekt niet alleen het NF1 gen, maar ook een aantal omliggende genen van chromosoom 17, en die combinatie zorgt samen voor het sterker effect op het IQ. Heeft de NF1 patiënt geen microdeletie maar toch een opmerkelijk laag IQ (lager dan 55) dan adviseren we aanvullend genetisch onderzoek te verrichten om te kijken of er andere redenen zijn die het lage IQ kunnen verklaren.



## Hoe ontstaan leerproblemen in NF1?

Het is bekend dat leerproblemen, problemen met executieve (uitvoerende) functies, aandachtsproblemen en problemen met motoriek veel voorkomen bij patiënten met NF1. Hoe ontstaan de leerproblemen? In muizen hebben we hier veel onderzoek naar gedaan. Plasticiteit van de hersenen is het vermogen om nieuwe of sterkere verbindingen tussen hersencellen te maken tijdens het leerproces. We hebben in NF1 muizen kunnen vaststellen dat plasticiteit verminderd is door dit te meten in hersenplakjes van de muizen. Maar kunnen we verminderde plasticiteit ook in NF1 patiënten aantonen? Wij proberen dat vast te stellen door middel van een veilige hersenstimulatie techniek: Transcraniële Magnetische Stimulatie. De eerste resultaten van het onderzoek wijzen er inderdaad op dat de plasticiteit verschilt tussen volwassenen met en zonder NF1. Magnetische stimulatie van de hersenen zorgt zoals werd verwacht in de controlegroep voor een toename in plasticiteit, maar dit effect is veel kleiner in de volwassenen met NF1. Deze verminderde plasticiteit zou een goede verklaring kunnen zijn dat volwassenen met NF1 soms meer moeite hebben met het aanleren van nieuwe bewegingsvaardigheden en mogelijk ook bij het aanleren van andere vaardigheden. Daarnaast zouden we, door gebruik te maken van deze techniek, snel kunnen vaststellen welke geneesmiddelen de plasticiteit verbeteren.

## NF1-EXCEL

### Klinische trials gericht op cognitie

Eerder werden er door het ENCORE-onderzoeksteam twee klinische trials uitgevoerd om te testen of de medicatie simvastatine een positief effect heeft op cognitie en gedrag van kinderen met NF1. Statines bleken namelijk de plasticiteit en leervermogen van NF1 muizen te kunnen verbeteren. De verschenen resultaten in de Lancet Neurology laten helaas zien dat er geen effect is van statines op cognitie en gedrag bij kinderen met NF1. Op dit moment wordt in een studie, de NF1-EXCEL studie, onderzocht of het medicijn lamotrigine het leervermogen en de geheugenvorming kan verbeteren. In totaal zullen 60 tieners (12-17.5 jaar) met NF1 meedoen aan dit onderzoek. Zij zullen een half jaar lamotrigine of een placebo gebruiken. Een placebo is een pil die in alles lijkt op het echte medicijn, maar die geen werkende stof bevat, een neppil dus. De tieners én onderzoekers weten niet of ze ten tijde van de studie het echte medicijn lamotrigine krijgen of de placebo. Zowel voor als nadat de tieners het studiemedicijn hebben gebruikt, worden er psychologische onderzoeken gedaan zoals een IQ-test. Daarnaast wordt ook plasticiteit met Transcraniële Magnetische Stimulatie gemeten. Dit onderzoek wordt deels gefinancierd door de Stichting Neurofibromatose.

Een onderzoek als de NF1-EXCEL studie is een hele onderneming, maar het is ontzettend belangrijk dat het gebeurt. Door het medicijn op deze manier te testen kan met veel zekerheid worden vastgesteld of het echt werkt of niet. Zo kunnen we steeds verder werken aan een optimale behandeling voor leerproblemen bij NF1. Een behoorlijk aantal patiënten heeft al deelgenomen met deze studie, maar de studie is nog niet vol, en daarom is de NF1-EXCEL studie nu opnieuw geopend voor tieners om mee te doen. Als u meer wilt weten over de studie of misschien mee wilt doen, stuur dan een bericht naar onderstaand e-mailadres.

### Cognitie in volwassenen met NF1

Voor het meeste onderzoek naar NF1 worden kinderen en/of adolescenten gevraagd, maar minder is er bekend over de cognitieve problemen bij volwassenen. We hebben volwassenen met NF1 getest op aandacht en op het aanleren van een nieuwe bewegingstaak in een experimentele omgeving. De resultaten van deze studie toonden geen verschillen tussen volwassenen met en zonder NF1, behalve dat volwassenen met NF1 iets langzamer waren in hun bewegingen tijdens de bewegingstaak. Het is dus mogelijk dat volwassenen hebben geleerd om te compenseren voor de veranderingen in hun hersenen ten gevolge van de NF1-mutatie. Hierbij moet echter wel benadrukt worden dat deze testen in een experimentele omgeving zijn uitgevoerd, waardoor we geen uitspraken kunnen doen over het functioneren in het dagelijks leven of over het effect op vermoeidheid. Als patiënten met NF1 zich meer moeten inspannen om hetzelfde te bereiken als niet-aangedane personen, kan dat leiden tot meer vermoeidheid. Vermoeidheid is een veel gehoorde klacht bij volwassenen met NF1.

Eerder gevonden resultaten zijn specifiek voor het gedeelte van de hersenen dat belangrijk is voor het aanleren van bewegingsvaardigheden. Maar geldt dat ook voor andere delen van het brein? In een nieuw te starten onderzoek kijken wij naar de visuele informatieverwerking bij volwassenen met NF1. Bij dit onderzoek wordt de activiteit in de hersenen gemeten (zogenoemd VEP-onderzoek waarbij 3 eeg-elektrodes op de achterkant van het hoofd worden geplakt) terwijl de proefpersoon naar een veranderende afbeelding kijkt. Daarna voert de proefpersoon een aantal oogtaken uit terwijl we de oogbewegingen meten met een camera. Op deze manier kunnen we mogelijke problemen in visuele informatieverwerking bij volwassenen met NF1 kwantificeren.

Mocht u interesse hebben in deelname aan een van onze onderzoeken, stuur dan een bericht naar Jesminne (j.castricum@erasmusmc.nl).

- De NF1-EXCEL studie: leeftijd 12 - 17.5 jaar
- Het NF1-VEP onderzoek: leeftijd 18 - 55 jaar

### Referentie:

Myrthe J. Ottenhoff, André B. Rietman, Sabine E. Mous, Ellen Plasschaert, Daniela Gawehns, Hilde Brems, Rianne Oostenbrink, ENCORE-NF1 Center, Rick van Minkelen, Mark Nellist, Elizabeth Schorry, Eric Legius, Henriette A. Moll, Ype Elgersma. Examination of the genetic factors underlying the cognitive variability associated with Neurofibromatosis type 1. 2020, Genetics in Medicine, Accepted.

## Hersenonderzoek bij NF1

### De resultaten

Door: Dr. Stephan Huijbregts, Universiteit Leiden

In de afgelopen jaren heeft de NfVn onderzoek ondersteund van Stephan Huijbregts (Universiteit Leiden) in samenwerking met het Leiden Institute for Brain and Cognition. Huijbregts had al eerder, in Engeland en Nederland, onderzoek gedaan naar cognitief en sociaal functioneren bij NF1, en behoorlijk grote verschillen gevonden tussen NF1-patiënten en gezonde leeftijdgenoten. NF1-patiënten bleken bijvoorbeeld, gemiddeld als groep, problemen te hebben met het zogenaamde executive functioneren (bijvoorbeeld plannen, flexibel handelen, impulsen bedwingen), met sociale cognitie (bijvoorbeeld het herkennen van emoties), en met het sociaal functioneren zelf. Zo kwam er vrij vaak gedrag vallend binnen het autismespectrum naar voren. Deze onderzoeksresultaten zijn in verschillende landen en voor patiënten in verschillende leeftijdscategorieën bevestigd.

In het onderzoek waar dit verslag over gaat wilde Huijbregts weten of er hersengebieden te vinden waren die er anders uitzagen bij NF1-patiënten vergeleken met gezonde leeftijdgenoten, en of deze mogelijke 'veranderingen' de cognitieve en sociale problematiek konden verklaren. Bij 'veranderingen' kan bijvoorbeeld worden gedacht aan bepaalde hersengebieden die groter of kleiner zijn dan gemiddeld voor een bepaalde leeftijdsgroep. Omdat NF1 gekenmerkt wordt door het minder goed functioneren van een rem op de celgroei (waardoor ook bijvoorbeeld de neurofibromen ontstaan) werd verwacht dat bepaalde hersengebieden groter zouden zijn bij NF1 en daardoor mogelijk minder 'efficiënt'. Huijbregts was vooral ook geïnteresseerd in de communicatie tussen hersengebieden en vermoedde dat ook deze minder efficiënt zou verlopen bij NF1. Bij de start van het onderzoek hebben we geprobeerd dit enigszins te verduidelijken door de analogie van een verkeersknooppunt op te voeren, waarbij de kruisingen maar ook de

banen tussen de kruisingen in goede staat moesten zijn om het verkeer optimaal te laten doorstromen. Als je dit vertaalt naar de hersenen zijn de kruisingen specifieke hersengebieden en de rijbanen daartussen zijn zenuwbanen, waarlangs neurale en biochemische signalen 'vervoerd' worden. Deze zenuwbanen worden omringd door zogenoemde witte stof (terwijl de specifieke hersengebieden grotendeels bestaan uit grijze stof). In een gezond brein ligt die witte stof mooi glad en egaal om de zenuwbanen heen, waardoor de signalen goed geleid worden. We noemen dit 'witte stof integriteit'. Er zijn verschillende mogelijke oorzaken waardoor deze witte stof integriteit kan worden aangetast. Bij NF1 ligt de oorzaak naar alle waarschijnlijkheid wederom in de afwijkende cellulaire processen.

De meest gebruikte beeldvormende techniek bij hersenonderzoek heet Magnetic Resonance Imaging (MRI). Met MRI kunnen verschillende soorten scans van de hersenen worden gemaakt. Om de witte stof integriteit in kaart te brengen wordt normaalgesproken Diffusion Tensor Imaging (DTI) gebruikt, één van de mogelijkheden die MRI biedt.

De communicatie tussen hersengebieden kan ook nog specifiek met een ander soort scan in kaart worden gebracht, de zogenaamde Resting State scan. De naam zegt het al: in rust zijn er toch altijd bepaalde hersengebieden tegelijkertijd actief. Door de gelijktijdige activiteit wordt aangenomen dat deze hersengebieden deel uitmaken van hetzelfde netwerk. Allerlei cognitieve en sociale handelingen worden ondersteund door zulke netwerken van hersengebieden. Naast deze scans bestaan er nog andere scans zoals de structurele of volumetrische MRI-scan (om de omvang van bepaalde hersengebieden in kaart te brengen, en de witte en grijze stof in het gehele brein) en functionele MRI, waarbij het individu in de scanner taakjes uitvoert en de corresponderende hersenactiviteit in kaart wordt gebracht.

Het Leidse onderzoek, waaraan 16 NF1-patienten met een gemiddelde leeftijd van 12,5 jaar (spreiding 9 tot 18 jaar) en 32 gezonde vrijwilligers hebben meegedaan, omvatte al de bovengenoemde scans. Per stuk duurden ze ongeveer 10 minuten. Alle deelnemers hebben dus zo een 40 minuten in de scanner gelegen. Daarnaast hebben zij een hele serie neuropsychologische tests gedaan om de cognitieve vermogens (o.a. IQ, executief functioneren en sociale informatieverwerking) in kaart te brengen, en zijn er vragenlijsten

ingevuld, met name over sociaal functioneren, maar ook, om een zo volledig mogelijk beeld te krijgen, nog eens over bijvoorbeeld het executieve functioneren. Al met al een flinke opgave, waarvoor de onderzoekers hen nog eens hartelijk willen bedanken. Natuurlijk gaat er wel eens iets mis. Soms beweegt iemand te veel terwijl hij/zij in de scanner ligt, waardoor zelfs na allerlei technische correcties geen goed beeld is verkregen. Soms laat de techniek zelf ons in de steek. Hierdoor is het aantal deelnemers voor vervolganalyse vaak niet hetzelfde als dat er zich in de eerste plaats hadden aangemeld. Toch was het voldoende om drie wetenschappelijke publicaties te schrijven (zie eind van dit verslag voor de referenties), die zijn verschenen in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften. Eén van de publicaties gaat over Resting State-scans die de connectiviteit of communicatie tussen hersengebieden in kaart brengen, een tweede gaat over de volumetrische scans, en een derde over de DTI-scans die de witte stof integriteit in beeld brengen. Bij alle scans is gekeken naar mogelijke verschillen tussen NF1-patienten en gezonde controles en naar de relaties met sociaal en cognitief functioneren.

Bij alle drie de scans vonden we een beeld dat afwijkend was van dat wat we bij gezonde controles zagen. Het duidelijkst waren de mindere witte stof integriteit bij NF1 en de, als verwacht, grotere volumes van bepaalde hersenstructuren bij NF1. We vonden ook dat naarmate de witte stof meer was aangetast er meer sociale en cognitieve problematiek was, en dat naarmate volumes van met name subcorticale structuren groter was er meer cognitieve en sociale problematiek was. Subcorticale structuren liggen in het binnenste van de hersenen (binnen de schors dus). Voorbeelden hiervan zijn de hippocampus (gerelateerd aan geheugenprocessen), de thalamus (vooral van belang voor het matchen van binnenkomende signalen met uitgaande signalen), en de amygdala (vooral van belang voor het verwerken van sociale informatie). Bij een poging om alle scans samen te analyseren om tot één of meerdere netwerken van hersengebieden te komen die in het bijzonder kwetsbaar zijn bij NF1 sprong er ook een netwerk uit waar deze subcorticale gebieden samen met voornamelijk frontale corticale gebieden (in de schors) een belangrijke rol in hebben. De frontale corticale gebieden werden lange tijd beschouwd als de 'bron' van het executieve functioneren (ook gedefinieerd als: het controleren en organiseren van zowel

niet-emotionele als sociaal-emotionele processen): ze worden hier nog steeds sterk mee geassocieerd maar dan als onderdeel van een netwerk van hersengebieden. Omdat dus niet iedere scan bij iedere deelnemer was gelukt hebben deze laatste analyses weinig statistische 'power' (kracht) en moet deze bevinding met de grote voorzichtigheid worden gewogen. De power van een onderzoek neemt toe met het aantal deelnemers. De DTI en volumetrische bevindingen zijn betrouwbaarder, o.a. doordat de groepsverschillen echt fors waren en de relaties met sociaal en cognitief functioneren duidelijk. Ook betrof het een patroon van bevindingen die telkens dezelfde kant uitwezen.

Desalniettemin kan en moet men zich afvragen wat de implicaties zijn van deze onderzoeksbevindingen. Wat hebben we eraan? Misschien is het niet meteen heel erg tastbaar, maar ten eerste bevestigen de bevindingen dat er wel degelijk iets in de hersenen gebeurt als gevolg van de NF1 wat ten grondslag lijkt te liggen aan sociale en cognitieve problemen. Ten tweede wordt steeds duidelijker wat goede 'biomarkers' zijn voor NF1. Een biomarker kan van alles zijn, de waarde van een bepaald stofje in bloed of speeksel bijvoorbeeld (een aminozuur, een hormoon, een neurotransmitter of het afbraakproduct daarvan), maar ook de activiteit van een netwerk van hersengebieden. Als er nu door training of medicatie wordt geprobeerd het functioneren en welzijn van NF1-patienten te verbeteren, kan er gekeken worden of de onderliggende hersenactiviteit 'mee' verbetert. Dit zou eventueel zelfs structureel te zien kunnen zijn (verkleining en meer efficiënt worden van hersengebieden; verbeterde witte stof integriteit: het is al eerder aangetoond dat de hersenen over een behoorlijke mate van plasticiteit beschikken, zeker gedurende de jongere jaren van iemands leven), maar zeker functioneel: zo zou er een genormaliseerde resting state activiteit kunnen worden waargenomen, of snellere of betere communicatie tussen hersengebieden na training en/of medicatie. Vanzelfsprekend moeten onderzoekers die zich bezighouden met het testen van (nieuwe) medicatie of met ontwikkelen van trainings- of coaching programma's hiervan ook overtuigd raken, en over de middelen beschikken om dusdanige biomarkers in te zetten bij het testen van de werkzaamheid van hun interventies. Het mede door de NFVN mogelijke gemaakte onderzoek toont in ieder geval duidelijke resultaten, en biedt handvatten en aanknopingspunten voor vervolgonderzoek.

Mijn dank gaat uit naar mijn mede-onderzoekers, met name Marisa Loitfelder (na haar huwelijk Marisa Koini), een slimme Oostenrijkse dame die we met een extra subsidie aan het NF1-onderzoek konden binden. Zij was degene met de meeste expertise voor wat betreft de ingewikkelde MRI-analyses. En dank gaat natuurlijk in de grootste mate uit naar de NFVN en de deelnemers aan het Leidse MRI-onderzoek.

Stephan Huijbregts

### Referenties:

Koini, M., Rombouts, S.A., Veer, I.M., Van Buchem, M.A., & Huijbregts, S.C.J. (2017). White matter microstructure of patients with Neurofibromatosis Type 1 and its relation to inhibitory control. *Brain Imaging and Behavior*, 11, 1731-1740.

Huijbregts, S.C.J., Loitfelder, M., Rombouts, S.A., Swaab, H., Verbist, B.M., Arkink, E.B., Van Buchem, M.A. & Veer, I.M. (2015). Cerebral volumetric abnormalities in Neurofibromatosis Type 1: Associations with parent-ratings of social and attention problems, executive dysfunction and autistic mannerisms. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 7, 32.

Loitfelder, M., Huijbregts, S.C.J., Veer, I.M., Swaab, H.S., Van Buchem, M.A., Schmidt, R., & Rombouts, S.A. (2015). Functional connectivity changes and executive and social problems in Neurofibromatosis Type 1. *Brain Connectivity*, 5, 312-320.

### Andere relevante referenties:

Huijbregts, S.C.J. & Jansen, A.C. (2017). Genetic disorders and neurobehavioural phenotypes (Editorial). *Journal of Intellectual Disability Research*, 61, 819-822.

Huijbregts, S.C.J. (2012). Cognitive-behavioral Phenotype or Comorbid Disorder? The Case of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Neurofibromatosis Type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54, 873-874.

Huijbregts, S.C.J. & De Sonneville, L.M.J. (2011). Does cognitive impairment explain behavioural and social problems of children with Neurofibromatosis Type 1? *Behavior Genetics*, 41, 430-436.

Huijbregts, S.C.J., Jahja, R., De Sonneville, L.M.J., De Breij, S. & Swaab-Barneveld, H. (2010). Social information processing in children and adolescents with Neurofibromatosis Type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52, 620-625.

Huijbregts, S.C.J., Swaab-Barneveld, H., & De Sonneville, L.M.J. (2010). Cognitive and motor control in Neurofibromatosis Type 1: Influence of maturation and hyperactivity-inattention. *Developmental Neuropsychology*, 35, 737-751.

Rowbotham, I., Pit-ten Cate, I.M., Sonuga-Barke, E.J.S., & Huijbregts, S.C.J. (2009). Cognitive control in adolescents with Neurofibromatosis Type 1. *Neuropsychology*, 23, 50-60.

Deze NF special wordt u aangeboden met onze eerste editie van ons ledenblad in 2020. NF bestaat in al haar verscheidenheid uit meerdere complexe aandoeningen. Het onderzoek in Nederland naar NF en de hersenen is in deze special uitgelicht. Gelukkig vindt er ook onderzoek plaats naar de andere aspecten van NF.

## **Missie**

De NFVN zet zich in om de belangen van patiënten met NF te dienen, het ideaal streven is gericht op het genezen van NF en in ieder geval op het verhogen van het welbevinden van de NF patiënt. De NFVN wil goede medische zorg stimuleren en daarmee de leer-, werk- en leefomstandigheden van NF-patiënten verbeteren. De NFVN zet zich in op het laten wegnemen of verlichten van lichamelijke, sociale en maatschappelijke belemmeringen, die de zelfontplooiing en het deelnemen aan de maatschappij van de NF-patiënten in de weg staan. Daarnaast wil de NFVN de patiënten en de betrokken familieleden met elkaar in contact brengen zodat ervaringen uitgewisseld en gedeeld kunnen worden en dat zij daardoor elkaar onderling versterken.

## **Neurofibromatose Vereniging Nederland**

Postbus 8152  
3503RD Utrecht  
[www.nfvn.nl](http://www.nfvn.nl)  
[info@neurofibromatose.nl](mailto:info@neurofibromatose.nl)

