

**Neurofibromatose type 1:
Verklaart cognitie het gedragsphenotype?**

Renée A. Geldof
Universiteit Leiden
Child Studies and Education

Student: Renée Geldof (s0512869)
Adres: Breestraat 56a, 2311 CS Leiden
Telefoon: 06-27056557
E-mail: r.a.geldof@umail.leidenuniv.nl
Universiteit: Universiteit Leiden
Afdeling: Child Studies and Education
Specialisatie: Education and Child Studies: Clinical Child and Adolescent Studies

Begeleider: Dr. S. C. J. Huijbregts
Afdeling: Education and Child Studies
E-mail: shuijbregts@fsw.leidenuniv.nl
Tweede lezer: S. Fagel
Plaats en datum: Leiden, 26-06-2013

Inhoudsopgave

Samenvatting	2
Introductie	3
Cognitie	4
Gedrag	6
Huidige studie	7
Methode.....	9
Steekproef.....	9
Procedure.....	9
Meetinstrumenten.....	9
Cognitie.....	9
Gedrag en sociaal functioneren.....	11
Data-inspectie.....	12
Analyse methoden	13
Resultaten	14
Gedrag en sociaal functioneren	16
Cognitief functioneren.....	17
Samenhang cognitie, gedrag en sociaal functioneren	18
Cognitie als covariaat	18
Discussie.....	20
Referenties.....	24

Samenvatting

Neurofibromatose type 1 (NF1) is een autosomaal dominante, multisysteem aandoening met cutane, lichamelijke en neurologische symptomen. In deze studie is onderzoek gedaan naar cognitieve vaardigheden, sociaal functioneren en gedrag bij kinderen met NF1. Daarnaast is onderzocht of gedragsproblemen verklaard kunnen worden door cognitie. 21 kinderen gediagnosticeerd met NF1 en 19 controles, in de leeftijd van 8 tot 19 jaar, werden geïnccludeerd. Kinderen met NF1 hebben significant meer autistische trekken, tekorten in cognitief functioneren en internaliserende en externaliserende problemen. ANCOVA tests wezen uit dat alle sociale- en gedragsverschillen verklaard kunnen worden door cognitie, behalve autistische trekken. Het versterken van de executieve functies zou mogelijk een goede ingang zijn voor behandeling.

Introductie

Neurofibromatose type 1 (NF1) is een autosomaal dominante, multisysteem aandoening die bij ongeveer 1 op de 3.500 mensen voorkomt. NF1 is erfelijk, maar in 30% tot 50% van de gevallen sprake is van een spontane mutatie (Levine, Materek, Abel, O'Donnel & Cutting, 2006). De ziekte is voor het eerst beschreven door Friedrich Daniel von Recklinghausen in 1882, waardoor deze ook bekend is onder naam ziekte van Von Recklinghausen (Boyd, Korf & Theos, 2009). NF1 wordt veroorzaakt door een mutatie in het NF-1 gen wat gelokaliseerd is op chromosoom 17q11.2 en codeert voor het Neurofibromine eiwit. Dit eiwit functioneert als een tumor suppressor (Maertens, et al., 2007; De Schepper, et al., 2008). Er zijn meer dan 300 verschillende mutaties van het NF-1 gen bekend en dit leidt tot grote verschillen in de mate van expressie van Neurofibromine op eiwit niveau. Dit is waarschijnlijk de oorzaak voor de grote diversiteit aan klinische manifestaties die gezien worden bij NF1 (Theos & Korf, 2006).

In 1988 heeft het National Institutes of Health diagnostische criteria opgesteld voor NF1. Voor een diagnose met NF1 moet aan twee of meer van deze criteria voldaan zijn:

- zes of meer café-au-lait plekken (> 5 mm voor de puberteit, >15 mm na de puberteit);
- twee of meer neurofibromen van elk type, of een of meer plexiforme neurofibromen;
- sproeten in de oksel of lies regionen;
- optisch glioom;
- twee of meer Lisch noduli;
- specifieke botlaesie (zoals dysplasia van het wiggenbeen of verdunning van de cortex van de lange pijnbeenderen met of zonder psuedoarthrose);
- eerstegraads familielid met NF1 volgens bovenstaande criteria.

Zoals gezegd varieert het klinisch beeld van NF1. Sommige individuen ervaren relatief weinig impact van de ziekte, waar anderen significante gevolgen ondervinden zoals ernstige tumoren, orthopedische handicaps en cognitieve tekorten. In het onderzoek van Levine, et al. (2006) wordt duidelijk dat NF1-patienten academische tekorten hebben; met name op het gebied van wiskunde en lezen. Daarnaast is gebleken dat zij een iets lagere intelligentie hebben en voldoet 30% tot 50% van de kinderen aan de criteria voor ADHD (North, 2000; North, Hyman & Barton, 2002; Ozonoff, 1999). NF1 wordt al sinds lange tijd geassocieerd met een verhoogde kans op leerstoornissen. Ongeveer 30% tot 65% van de kinderen met NF1

laten leerproblemen zien, hetgeen veel hoger is dan de 5% tot 17.5% in de normale populatie (Cutting & Denckla, 2003).

Cognitie

Bij onderzoeken naar het IQ van kinderen met NF1 vergeleken met normgroepen of controlegroepen wordt bij kinderen met NF1 een lager IQ gezien. De meerderheid van de kinderen met NF1 valt echter nog binnen de normale range ($M = 100$, $SD = 15$) van het IQ (Billingsley, Slopis, Swank, Jackson & Moore, 2003; Hyman, Shores & North, 2005; Hyman, Shores & North, 2006; Krab, et al., 2008). Bij kinderen met NF1 heeft 6% tot 7% een IQ wat lager is dan 70 (Hyman, et al., 2005; Hyman, et al., 2006). Er zijn echter ook studies die geen verschillen in IQ hebben gevonden tussen kinderen met NF1 en controle groepen of normgroepen. (Billingsley, et al., 2003; Dilts, et al., 1996; Hofman, Harris, Bryan & Denckla, 1994). Lehtonen, Howie, Trump en Huson (2012) stellen dat dit mogelijkwijs het gevolg is van een kleine steekproef.

Verschillende studies hebben onderzoek gedaan naar de verschillen tussen verbaal IQ (VIQ) en perfoomaal IQ (PIQ). In een onderzoek van Descheemaeker, Ghesquire, Symons, Fryns en Legius (2005) naar het gedragsfenotype van kinderen met NF1 blijkt dat een derde van de kinderen met NF1, significant lager scoren op perfoomaal gebied dan op verbaal gebied, terwijl veel van de overige kinderen een tegenovergesteld intellectueel profiel laten zien waarbij de verbale vaardigheden significant minder ontwikkeld waren. Tegenstrijdige resultaten als deze zijn er meer te vinden. Er zijn studies waaruit blijkt dat VIQ van kinderen met NF1 hoger is dan het PIQ (Legius, Descheemaeker, Spaepen, Casaer & Fryns, 1994; Spaepen, Borghgraef & Fryns, 1992), terwijl Hofman, et al., (1994) een beter ontwikkeld PIQ dan VIQ bij kinderen met NF1 vinden. Daarnaast zijn er ook onderzoeken waarin geen significant verschil gevonden is tussen VIQ en PIQ (North, et al., 1994, De Winter, Moore, Slopis, Ater & Copeland, 1999). Er is dus nog geen consensus bereikt over dit onderwerp.

De Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III^{NL}) is een veelgebruikt instrument voor het meten van het IQ. Op subtestniveau is deze ook bruikbaar om verschillende aspecten van het denken te analyseren. Zo vonden Hyman et al. (2005) en Mazzocco, et al., (1995) dat kinderen met NF1 significant slechter presteerden dan hun broers en zussen op de subtest Woordkennis; dit geeft aan dat zij meer moeite hebben met verbale conceptvorming. Hyman et al., (2005) en Krab et al., (2008) vonden ook dat kinderen op de subtesten Begrijpen en Onvolledige Tekeningen significant lager scoorden dan hun broers en zussen. Kinderen met NF1 hebben mogelijk meer moeite met visuele detailwaarneming.

Mazzocco et al. (1995) vonden dit verschil niet. Op de subtesten Blokpatronen, Symbool vergelijken en Substitutie scoorden kinderen met NF1 ook lager dan hun broers en zussen (Hyman, et al., 2005) Deze taken betreffen alle drie betekenisloze en abstracte visuele stimuli. Mogelijk kunnen kinderen met NF1 hiermee minder goed uit de voeten dan met betekenisvol visueel materiaal.

Het werkgeheugen van kinderen met NF1 lijkt minder ontwikkeld dan bij gezonde kinderen. Ferner, Hughes en Weinman (1996) onderzochten dit met behulp van de *Sternberg Memory Test* en vonden dat kinderen met NF1 meer fouten maakten in deze test dan de controle kinderen, er was echter geen verschil in reactietijd. Op de CANTAB werkgeheugen taak scoorden kinderen met NF1 ook slechter dan de controlegroep (Ullrich, Ayr, Leaffer, Irons & Rey-Casserly, 2010), net zoals op de werkgeheugen taak van de Amsterdamse Neuropsychologische Taken batterij (ANT) (Huijbregts, Swaab & de Sonnevillie, 2010). Middels de *Tower of London* en de *Children's Category Test* vonden Hymann et al. (2005) dat kinderen met NF1 significant slechter presteerden op het gebied van werkgeheugen dan hun broers en zussen, maar dit was sterk gecorreleerd met het IQ. Nadat er gecorrigeerd was voor het IQ waren de verschillen niet meer significant. Een bewijs dat een beperking in het werkgeheugen een onafhankelijke factor kan zijn werd gevonden door Roy, et al. (2010). Zij vonden dat kinderen met NF1 significant slechter presteren op het gebied van planning en organiseren onafhankelijk van het IQ.

Inhibitie is een ander aspect van executief functioneren. Ferner et al. (1996) vonden dat kinderen met NF1 op de Stroop taak slechter presteren dan gezonde leeftijdgenoten. Uit onderzoeken van Huijbregts, Swaab en de Sonnevillie (2010) en Rowbotham, Pit-ten Cate, Sonuga Barke en Huijbregts (2009) blijkt dat de prestaties op taken die werkgeheugen en inhibitie vragen slechter worden naarmate de cognitieve controle verhoogd werd (getest met taken van de ANT batterij). Tevens maakten kinderen met NF1 meer fouten op de taken wanneer cognitieve flexibiliteit werd gevraagd.

Naast onderzoeken naar het werkgeheugen en inhibitie zijn er ook onderzoeken naar andere aspecten van het executief functioneren gedaan. Pride, et al. (2010) en Payne, Hyman, Shores & North (2011) onderzochten executieve functies met de *Behaviour Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF). Pride et al. (2010) vonden dat kinderen met NF1 slecht scoorden op de sub schalen flexibiliteit, emotieregulatie en gedragsevaluatie; maar ook op de gedragsregulatie index en de totaal score. In het onderzoek van Payne et al. (2011) vond men lagere scores bij kinderen met NF1 op alle sub schalen, de gedragsregulatie index, de metacognitie index en de totaalscore.

Gedrag

Veel ouders van kinderen met NF1 worstelen met gedragsproblemen van hun kind. (Lehtonen, et al., 2012). In verschillende studies wordt de *Child Behavior Checklist* (CBCL) gebruikt om de prevalentie en gedragsproblemen bij kinderen met NF1 te onderzoeken. Uit deze onderzoeken komt naar voren dat kinderen met NF1 significant hoger scoren op de schaal Totale Problemen, in vergelijking met gezonde controle of de normgroepen van de CBCL (Barton & North, 2004; Dilts, et al., 1996; Johnson, Saal, Lovell & Schorry, 1999; Noll, et al., 2007). In het onderzoek van Descheemaeker et al. (2005) viel de gemiddelde score op de CBCL van kinderen met NF1 in de normale range, maar 35% van deze kinderen scoorde in het klinische of borderline gebied, terwijl dit bij de normale populatie 2% is. In de onderzoeken van Barton & North (2004) en Johnson et al. (1999) kwam tevens naar voren dat kinderen met NF1 significant hoger scoren dan de normgroepen op internaliserende-, externaliserende- en denkproblemen. De deelnemende kinderen in een studie van Dilts et al. (1996) scoorden significant hoger dan de vergelijkingsgroepen op de schalen angstig/depressief, internaliserende- en aandachtsproblemen.

Een onderdeel van de gedragsproblematiek zijn sociale problemen. In verschillende onderzoeken, gemeten met de CBCL, *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ), *Social Skills Rating Systems* (SSRS) en de *Social Responsivness Scale* (SRS), is naar voren gekomen dat sociale problemen vaak voorkomen bij kinderen met NF1 (Barton & North, 2004; Dilts, et al., 1996; Huijbregts & De Sonnevile, 2011; Johnson, et al., 1999; Noll, et al., 2007). Huijbregts en de Sonnevile (2011) vergeleken 32 kinderen met NF1 met een gezonde controle groep en toonden aan dat kinderen met NF1 problemen hebben met sociale informatieverwerking en dat zij tekortschieten op het gebied van gezichts- en emotieherkenning. De scores op de SDQ, SRS en SSRS lieten groepsverschillen zien in autistische trekken, problemen met leeftijdgenoten, sociale vaardigheden en hyperactiviteit-aandacht tekort. Deze verschillen werden gedeeltelijk verklaard door cognitieve vaardigheden. Barton & North (2004) vonden echter geen verschillen in sociale vaardigheden tussen kinderen met NF1 en hun gezonde broers en zussen. Wel vonden zij dat kinderen met NF1 significant lager scoorden op sociale competentie dan hun broers en zussen. In navolging hierop hebben Garg, et al. (2013) onder andere onderzoek gedaan naar de prevalentie van autisme spectrumstoornissen (ASS) bij 207 kinderen met NF1. Uit de resultaten van een door ouders ingevulde vragenlijst (SRS) bleek dat bijna 30% van de kinderen in de klinische range van ASS symptomen valt, nog een 30% van kinderen laat milde tot matige ASS symptomen zien.

Huidige studie

Onderzoek naar verschillen tussen performale en verbale vaardigheden bij kinderen met NF1 heeft voor inconsistente resultaten gezorgd (Descheemaeker, et al., 2005; Legius, et al., 1994; Hofman, et al., 1994; North, et al., 1994; Spaepen, et al., 1992; De Winter, et al., 1999). Uit subtests analyses van de WISC-III^{NL} blijkt dat kinderen voornamelijk moeite hebben met subtesten die visuele detailwaarneming meten en gebruik maken van betekenisloze abstracte stimuli (Hyman et al. 2005; Krab, et al., 2008; Mazzocco, et al., 1995). Op het gebied van executief functioneren blijkt uit de literatuur dat voornamelijk planning en organiseren (Hyman, et al., 2005, Roy, et al., 2010), werkgeheugen (Ferner, et al., 1996; Huijbregts, et al., 2010; Ullrich, et al., 2010) en inhibitieproblemen (Ferner, et al., 1996) - waar de tekorten groter worden naarmate meer cognitieve controle gevraagd wordt (Huijbregts, et al., 2010; Rowbotham, et al., 2009) - op de voorgrond staan. Uit onderzoeken met de CBCL blijkt dat kinderen met NF1 significant hoger scoren op de schaal Totale Problemen. Er worden voornamelijk significantie gevonden op internaliserende problematiek, maar externaliserende problemen worden in enkele studies ook aangetoond als significant (Barton & North, 2004; Descheemaeker, et al., 2005; Johnson, et al., 1999). In meerdere onderzoeken komt naar voren dat er bij kinderen met NF1 vaak sprake is van sociale problemen (Barton & North, 2004; Dilts, et al., 1996; Johnson, et al., 1999; Huijbregts & De Sonnevile, 2011; Noll, et al., 2007), ook wordt genoemd dat er bij deze doelgroep vaker dan gemiddeld sprake is van autistiforme trekken (Garg, et al., 2013; Huijbregts & De Sonnevile, 2011).

Over cognities, executief functioneren en gedrag bij kinderen met NF1 is al veel bekend maar er is nog weinig onderzoek gedaan naar associaties tussen deze symptomen of problemen. In het onderzoek van Huijbregts en de Sonnevile (2011) waarin onderzocht wordt of cognitieve controle of cognitie in het algemeen een verklaring is voor verschillen in sociaal functioneren en gedrag blijkt dat emotionele problemen van NF1 patiënten verklaard kunnen worden door cognitieve tekorten en dat gedragsproblemen verklaard kunnen worden door tekorten in sociale informatie verwerking. Huijbregts en De Sonnevile (2011) concluderen dat cognitieve tekorten belangrijk lijken te zijn voor het bestaan van sociale- en gedragsproblemen.

In de deze studie zal onderzoek gedaan worden naar cognitieve vaardigheden (performale en verbale vaardigheden en executief functioneren), gedrag en sociale vaardigheden bij kinderen en adolescenten met NF1. Het eerste doel van deze studie is te onderzoeken of er sprake is van verschillen tussen de kinderen met NF1 en controles op voornoemde gebieden. Op basis van de literatuur is er voor verschillen tussen performale en

verbale intelligentie geen hypothese opgesteld. Er wordt in ieder geval verwacht dat deelnemers met NF1 lager zullen scoren dan gezonde controles. Betreft executief functioneren, internaliserende problematiek, externaliserende problematiek en sociale vaardigheden wordt verwacht dat kinderen met NF1 hierop zullen verschillen ten opzichte van de kinderen uit de controle groep. Gebaseerd op de resultaten van Huijbregts en De Sonnevile (2011) wordt verwacht dat groepsverschillen op deze gebieden ten dele verklaard kunnen worden door cognitieve verschillen.

Methode

Steekproef

Aan deze studie hebben 21 Nederlandse kinderen en adolescenten (14 jongens en 7 meisjes) deelgenomen, die gediagnostiseerd zijn met Neurofibromatose type 1 (NF1) en voldoen aan de diagnostische criteria voor NF1, zoals opgesteld door “the National Institutes of Health Consensus Conference” (1988). De leeftijd van de participanten ligt tussen de 8;2 en 18;8 jaar ($M= 12;5$, $SD= 2;7$). De patiënten zijn geworven via de Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN), door middel van advertenties in de nieuwsbrief en op de website. De deelnemende families wonen in verschillende gebieden in Nederland.

De controlegroep bestaat uit 8 jongens en 9 meisjes. De leeftijd van de controles ligt tussen 8;7 en 19;1 jaar ($M= 13;3$ $SD= 3;8$). De kinderen en adolescenten voor de controlegroep zijn geworven via vrienden en kennissen van de deelnemende studenten aan dit project. *Informed consent* is verkregen van ouders en patiënten en controles, waarbij de ouders de bereidheid van de kinderen onder de achttien jaar om deel te nemen hebben bevestigd

Procedure

Huidige studie is onderdeel van een grotere studie naar NF1 patiënten en controles aan de Universiteit Leiden, met betrekking tot de relatie tussen het functioneren van de hersenen en cognitieve- en gedragsmatige uitkomsten. Naar aanleiding van de wervende advertenties, konden de participanten contact opnemen met projectleider, via e-mail of per telefoon. Aanvullende informatie betreffende het onderzoek werd de participanten toegestuurd. Als de participanten deel wilden nemen aan het onderzoek, werden er afspraken gemaakt voor een huisbezoek en een deel van de kinderen namen deel aan een MRI-onderzoek. Tijdens het huisbezoek zijn er cognitieve testen bij het kind afgenomen in een stille ruimte en vulden de ouders vragenlijsten in.

Meetinstrumenten

Cognitie

Voor het onderzoeken van het cognitief functioneren is er gebruikt gemaakt van de Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III^{NL}, Wechsler, 2002). Door gebruik te maken van een aantal subtesten van deze intelligentietest is de intelligentie van de deelnemende kinderen en

adolescenten geschat. De COTAN heeft de WISC-III^{NL} voldoende tot goed beoordeeld, alleen de criteriumvaliditeit is onvoldoende beoordeeld. De gebruikte subtesten:

- onvolledige Tekeningen, meet visuele detailwaarneming;
- substitutie, meet visueel associatief geheugen;
- blokpatronen, meet visuele analyse en synthese, patroonwaarneming, visuo-constructieve vaardigheden (abstract/betekenisloos);
- woordkennis, meet woordenschat;
- begrijpen, meet inzicht in (dagelijkse) sociale situaties;
- symbolen vergelijken, meet snelheid van visuele informatieverwerking, visuele matching.

Afname en scoring vonden plaats in overeenstemming met de officiële test handleiding. Ruwe scores zijn omgezet in standaardscores met behulp van bij de leeftijd passende normen, met een gemiddelde van 10, SD3. Een hogere standaard score wijst op een betere prestatie op de subtest, wat een indicatie geeft voor een hoger totaal IQ.

The Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF; Goia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000) is een vragenlijst die executief functioneren op school en thuis beoordeeld. De BRIEF bestaat uit 75 items, verdeeld over acht klinische schalen; Inhibitie (bijv. “staat op verkeerde momenten op van zijn/haar stoel”), Cognitieve flexibiliteit (bijv. “raakt van streek als plannen gewijzigd worden”), Emotie regulatie (bv. “heeft explosieve woedeaanvallen”), Initiatief (bijv. “begint niet uit zichzelf”), Werkgeheugen (bijv. “vergeet wat hij/zij aan het doen was”), Planning en Organisatie (bijv. “raakt overweldigd door grote opgaven”), Ordelijkheid en Netheid (bijv. “heeft een rommelige kamer”) en Gedragsevaluatie (bijv. “kent eigen sterke en zwakke punten niet goed”). De schalen vormen samen de gedragsregulatie index (Inhibitie, Cognitieve Flexibiliteit en Emotieregulatie) en de metacognitie index (Initiatief, Werkgeheugen, Planning en Organisatie, Ordelijkheid en Netheid en Gedragsevaluatie). De globale samengestelde score is het totaal van alle items. Een hoge index- of totaal score kan duiden op problemen in het executief functioneren. De items worden door de ouders beoordeeld op een drie-punts-likert schaal (1= nooit, 2= soms, 3= vaak). De betrouwbaarheid en validiteit worden als acceptabel beschouwd (Gioia et al., 2000). Voor dit onderzoek zullen de gedragsregulatie index, metacognitie index en de totaal score worden gebruikt.

Gedrag en sociaal functioneren

Voor de evaluatie van gedrag is gebruik gemaakt van de meerdere schalen. Om autistiforme trekken te onderzoeken is the *Social Responsiveness Scale* (SRS, Costantino, 2002) gebruikt. De SRS bestaat uit 65 items die door de ouders beoordeeld worden op een vier-punts-likert schaal (1= nooit; 2= soms; 3= vaak; 4 = bijna altijd). Deze items hebben betrekking op vijf schalen die gebaseerd zijn op bekende beperkingen bij kinderen met een autisme spectrumstoornis (ASS), waarmee autistiforme trekken beoordeeld kunnen worden. De schaal 'sociaal bewustzijn' meet receptieve sociale beperkingen en bevat items over bewustzijn van sociale informatie (bijv. "Zijn/haar gezichtsuitdrukkingen stemmen niet overeen met wat hij/zij zegt"). De schaal 'sociale cognitie' meet sociale informatieverwerking (bijv. "Merkt niet wanneer andere van hem/haar misbruik proberen te maken"). De schaal 'sociale communicatie' staat voor de capaciteit voor wederkerige sociale communicatie (bijv. "Is in staat zijn/haar gevoelens naar anderen te communiceren"). De schaal 'sociale motivatie' beoordeelt sociale angst of vermijding (bijv. "Lijkt veel onrustiger in sociale situaties dan wanneer hij/zij alleen is"). De vijfde en laatste schaal is de schaal 'autistische preoccupaties' (bijv. "In stresssituaties vertoont hij/zij rigide of starre gedragspatronen die vreemd lijken"). De SRS genereert een schaalscore die een indicatie geeft voor de ernst van autisme spectrum symptomen. De scores zijn berekend met behulp van de test handleiding van de SRS gebaseerd op T-scores. De COTAN heeft in 2012 de betrouwbaarheid en begripsvaliditeit van de Nederlandse versie van het instrument onvoldoende beoordeeld, daar gegevens over interbeoordelaarsbetrouwbaarheid en test-hertestbetrouwbaarheid ontbreken. De criteriumvaliditeit is goed beoordeeld. De Engelstalige versie is door Bölte, Poutska & Constantino (2008) onderzocht en hieruit bleek dat betrouwbaarheid en validiteit acceptabel zijn.

De *Child Behavior Checklist* 6-18 (CBCL; Achenbach & Rescorla 2001) is een vragenlijst waarmee gedrag- en emotionele problemen en vaardigheden bij kinderen van 6-18 jaar beoordeeld kunnen worden. De CBCL bestaat uit 113 items die door ouders op een driepunts-likert schaal (0= nooit; 1= soms; 2= vaak) worden aangegeven. De items zijn verdeeld over negen syndroomschalen: Angstig/Depressief, Teruggetrokken/Depressief, Somatische Klachten (vormen samen Internaliserende Problematiek), Normafwijkend Gedrag, Agressief Gedrag (vormen samen Externaliserende Problematiek), Sociale Problemen, Denkproblemen, Aandachtsproblemen en Overige Problemen. Alle items tezamen vormen de schaal totale problemen. De items kunnen ook verdeeld worden over zes op de Diagnostic Statistical Manual georiënteerde schalen: Affectieve Problemen, Angstproblemen, Somatische

Problemen, Aandachtstekort/Hyperactiviteitsproblemen, Oppositioneel Opstandige Problemen en Gedragsproblemen. Een hogere score op een schaal indiceert meer probleemgedrag in dat specifieke domein. Scores kunnen vergeleken worden met normgroepen. Voor dit onderzoek zullen de schalen Internaliserende en Externaliserende Problematiek en de schaal Totale problemen worden gebruikt. De COTAN heeft de CBCL in 2013 beoordeeld en hebben geconcludeerd dat de normen en betrouwbaarheid onvoldoende zijn. Begrips- en criteriumvaliditeit zijn wel voldoende beoordeeld.

De *Social Skills Rating System* (SSRS; Gresham & Elliot, 1990) wordt in dit onderzoek gebruikt om sociaal gedrag te beoordelen. De SSRS bestrijkt twee domeinen: sociale vaardigheden en probleem gedrag. In de huidige studie is alleen het domein sociale vaardigheden gebruikt en ingevuld door de ouders. De oudervragenlijst bestaat uit vier schalen. De *Cooperation* schaal omvat gedragingen zoals helpen en delen (bijv. “Biedt uit zichzelf aan met taakjes te helpen”). De *Assertion* schaal omvat het initiëren van gedrag (bijv. “Neemt uit zichzelf deel aan groepsactiviteiten”). De *Responsibility* schaal bestaat uit items die betrekking hebben op de communicatie met volwassenen en aandacht voor het huishouden of werk (bijv. “Bespreekt onredelijke huisregels op een passende manier”). De schaal *Self-Control* bestaat uit items die gedragingen beschrijven die van toepassing zijn op zelfbeheersing in conflict en niet-conflict situaties (bijv. “Kan de rust bewaren in een conflictsituatie”). De vragenlijst bestaat uit 38 items, die op een drie-punt likert schaal beoordeeld worden (1 = Nooit; 2 = Soms; 3 = Vaak). Ouders voltooiden de vragenlijst in ongeveer 10 minuten. Een hoge totaal score op de SSRS geeft hogere sociale vaardigheden aan bij kinderen. De score kan vergeleken worden met gemiddelde score van de normgroep. De betrouwbaarheid en validiteit van de SSRS zijn voldoende (Diperna & Volpe, 2005).

Data-inspectie

Bij de univariatie data-inspectie worden de variabelen apart onderzocht. Allereerst zijn de algemene karakteristieken, het gemiddelde, de standaarddeviatie, het minimum en maximum, de gestandaardiseerde scheefheid en kurtosis geanalyseerd. Vervolgens zijn voor de numerieke variabelen verschillende grafische overzichten geanalyseerd. Normaliteit voor de variabelen is gecontroleerd door middel van histogrammen en Q-Q plots en een normaliteitstest. Er is beoordeeld of de gestandaardiseerde scheefheid en kurtosis binnen drie 3 standaardafwijkingen liggen. De missende waarden binnen de dataset zijn ook geanalyseerd. Er is gecontroleerd of er variabelen zijn met meer dan 5% missende waarden en vervolgens is

daar de Missing Value Analysis (MVA) op uitgevoerd. Als laatste is de dataset gecontroleerd op mogelijke uitbuiters; analyses zijn vervolgens met en zonder uitbijters uitgevoerd. Hieruit bleek dat een van de controle een zeer lage score heeft behaald op alle subtesten van de WISC-III^{NL}, dit is waarschijnlijk te wijten aan een typefout. De data van deze proefpersoon is uit de dataset verwijderd, om de verdeling te normaliseren.

Hierna is de samenhang van de variabelen geanalyseerd, evenals de verdeling van de variabelen met behulp van scatterplots/boxplots. Er is gecontroleerd of er aan de aannames is voldaan; het toetsen of er een lineaire relatie is tussen de variabelen en of er sprake is van homoscedasticiteit. Hiervoor is gebruik gemaakt van scatterplots. Ook is de dataset gecontroleerd op mogelijke uitbijters.

Analyse methoden

Om te onderzoeken of er sprake is van groepsverschillen in cognitie, gedrag en sociaal functioneren gemaakt van meervoudige variantieanalyse (MANOVA), daar er veel variabelen in dit onderzoek zijn opgenomen. De groepsverschillen met betrekking tot CBCL Internaliserende Problemen, CBCL Externaliserende Problemen, Totaal T-score SRS, BRIEF Gedragsregulatie Index en BRIEF Metacognitie Index zullen onderzocht worden middels een MANOVA. Daarnaast zullen in een andere MANOVA de groepsverschillen op het gebied van WISC-III^{NL} Blokpatronen, WISC-III^{NL} Woordkennis en Totaal score SSRS geanalyseerd worden. Dit in verband met de betekenis van de scores, in het geval de eerste MANOVA geldt voor de instrumenten dat een hoge score slecht is, voor de andere instrumenten geldt dat een hoge score goed is.

Vervolgens wordt de samenhang tussen deze variabelen onderzocht met behulp van een correlatiematrix. Als aan de voorwaarden is voldaan wordt vervolgens gezocht naar verklaringen voor gedrag en sociaal functioneren met covariantieanalyse (ANCOVA). Hierbij zijn CBCL Internaliserende Problemen, CBCL Externaliserende Problemen, Totaal T-score SRS en Totaal score SSRS de afhankelijke variabelen en is type respondent (NF1 of controle) de *fixed factor*. Covariaten zijn, mits gecorreleerd, WISC-III^{NL} Blokpatronen, WISC-III^{NL} Woordkennis, BRIEF Gedragsregulatie Index en BRIEF Metacognitie Index.

Resultaten

In deze studie is onderzoek gedaan naar de cognitieve vaardigheden (performale en verbale intelligentie en executief functioneren) en naar gedrag en sociaal functioneren, tevens wordt er onderzocht of er samenhang is tussen deze gebieden en of gedrag en sociaal functioneren verklaard kunnen worden door cognitie.

De basisgegevens van de variabelen zijn te zien in tabel 1. Het gemiddelde en de mediaan van alle variabelen liggen dicht bij elkaar. Bij beoordeling van de gestandaardiseerde scheefheid blijkt dat deze voor alle variabelen binnen de afgesproken grens van -3 en 3 valt. De kurtosis van de variabele WISC-IIIINL Begrijpen valt buiten deze afgesproken grens ($Z_{kurtosis} = 3.14$). De overige variabelen hebben wel een acceptabele gestandaardiseerde gepiekttheid. De Shapiro-Wilk test voor normaliteit geeft voor geen van de variabelen een significant resultaat ($p > .05$). Deze resultaten samengenomen wordt er aangenomen dat er sprake is van een normale verdeling. In tabel 2 zijn de gemiddelde en standaarddeviaties van NF1-patiënten en controles te vinden op alle gebruikte instrumenten.

Tabel 1

Beschrijvende gegevens van de verdelingen der variabelen

	<i>N</i>	Min	Max	<i>M</i>	<i>Mediaan</i>	<i>SD</i>	<i>z</i> _{scheefheid}	<i>z</i> _{kurtosis}
WISC Blokpatronen	21	3.0	14.0	7.33	7.0	2.99	.65	-.08
WISC Woordkennis	21	1.0	16.0	8.67	9.0	3.57	-.25	.10
BRIEF Gedragsregulatie index	20	14.0	80.0	56.25	60.0	15.14	-.95	1.78
BRIEF Metacognitie Index	20	41.0	77.0	58.55	54.5	9.92	.26	-.95
BRIEF Totaalscore	20	41.0	78.0	58.55	57.5	10.77	.07	-1.32
SRS Sociaal Bewustzijn	21	46.0	95.0	74.24	77.0	12.82	-.32	-.58
SRS Sociale Cognitie	21	54.0	108.0	75.48	76.0	15.26	.25	-.71
SRS Sociale Communicatie	21	52.0	94.0	71.38	72.0	12.99	.16	-1.34
SRS Sociale Motivatie	21	45.0	97.0	72.0	73.0	14.78	-.12	-1.04
SRS Autistische Preoccupaties	21	40.0	91.0	61.9	61.0	16.60	.18	-1.18
SRS Totaal score	21	53.0	98.0	74.10	76.0	14.10	.05	-1.38
SSRS Cooperation schaal	21	1.0	18.0	9.86	10.0	5.62	-.20	-1.40
SSRS Assertion schaal	21	6.0	20.0	11.95	11.0	3.65	.31	-.28
SSRS Responsibility schaal	21	6.0	19.0	12.76	12.0	3.75	-.07	-1.02
SSRS Self-Control schaal	21	3.0	18.0	10.33	11.0	4.44	-.26	-.83
SSRS Totaal score	21	23.0	73.0	44.90	44.0	14.44	.31	-.81
CBCL Internaliserende problemen	21	1.0	23.0	12.38	13.0	6.68	.05	-.91
CBCL Externaliserende problemen	21	0.0	27	11.24	9.0	7.13	.65	-.22
CBCL Totaalscore	21	8.0	111.0	49.86	47.0	24.28	.68	.76
<i>Geldige N (alle variabelen)</i>	21							

Tabel 2

Gemiddelde scores kinderen met NF1 en controles op gebruikte meetinstrumenten

Instrument	M^{NF1}	SD^{NF1}	$M^{controle}$	$SD^{controle}$	Classification ^{NF1}	Classification ^{Controle}
WISC Blokpatronen	7.33	2.99	11.11	3.48	Zwak ^a	Gemiddeld ^a
WISC Woordkennis	8.67	3.57	11.61	3.5	Gemiddeld ^a	Gemiddeld ^a
BRIEF GI (t-score) ¹	57.75	11.86	42.72	6.75	Verhoogde score ^b	Normale score ^b
BRIEF MI (t-score) ²	58.65	10.01	40.50	10.21	Verhoogde score ^b	Normale score ^b
BRIEF Totaal score (t-score)	58.75	10.77	39.72	9.96	Verhoogde score ^b	Normale score ^b
SRS Totaal score (t-score)	79.67	12.59	68.00	13.65	Ernstig ^c	Mild tot matig ^c
SSRS Totaal score	44.90	14.44	73.78	14.88	-	-
CBCL Internaliserende Probl. ³	12.38	6.68	5.83	4.87	Klinisch/borderline ^d	Normal ^d
CBCL Externaliserende Probl. ⁴	11.24	7.13	3.61	5.49	Normaal ^d	Normaal ^d
CBCL Totaal Score	49.86	24.28	16.33	13.18	Klinisch ^d	Normaal ^d

^a Classificatie is gebaseerd op $M = 10$ ($SD = 3$) (Wechsler, 2002)

^b Classificatie is gebaseerd op T-scores boven 50 wijzen op verhoogde scores, T-scores boven 65 wijzen op potentiële klinische relevantie (Huizinga & Smidts, 2012)

^c Classificatie is gebaseerd op $M = 99$ ($SD = 27,06$), verwijst naar T-score 76 of hoger (Constantino 2002)

^d Classificatie is gebaseerd op Profiel voor Jongens 6-18 jaar (Achenbach, 2001)

¹Gedragsregulatie Index

²Metacognitie Index

³Internaliserende problematiek

⁴Externaliserende problematiek

Gedrag en sociaal functioneren

Er is een significant groepsverschil gevonden op de schaal Totaal Problemen van de CBCL, kinderen met NF1 scoren hier significant hoger op dan controles, $F(1,35) = 26.21$, $p < .001$, $\eta^2 = .43$. De score van kinderen met NF1 ($M = 49.86$, $SD = 24.28$) valt in het klinische gebied. De score van de controles ($M = 16.33$, $SD = 13.18$) valt in het normale gebied. Op de schaal Internaliserende Problemen van de CBCL is het groepsverschil ook significant, $F(1,35) = 12.13$, $p = .001$, $\eta^2 = .26$. De score van de kinderen met NF1 ($M = 12.38$, $SD = 6.68$) valt (afhankelijk van de leeftijd) in het klinische gebied (6-12 jaar) of in het borderline klinische gebied (12-18 jaar). De score van de kinderen uit de controle groep ($M = 5.18$, $SD = 4.11$), valt voor beide leeftijdscategorieën in het normale gebied. Er is sprake van een klein effect. Ook op de schaal Externaliserende Problemen van de CBCL is het verschil tussen controles en kinderen met NF1 significant, $F(1,35) = 12.73$, $p = .001$, $\eta^2 = .27$. Zowel de kinderen met NF1 ($M = 11.24$, $SD = 7.13$) als de kinderen uit de controlegroep ($M = 3.61$, $SD = 5.48$) vallen in het normale gebied.

Kinderen met NF1 verschillen niet significant van de kinderen uit de controle groep op de totaalscore van de SRS, $F(1,35) = 1.33, p > .05$. De gemiddelde totaalscore van kinderen met NF1 ($M = 74.10, SD = 14.10$) valt in de ernstige range. De gemiddelde totaalscore van de controle groep

($M = 66.19, SD = 11.80$) valt in de milde tot matige range. Bij vergelijking van de subschalen van de SRS blijkt dat er wel groepsverschillen gevonden worden op de schaal ‘autistische preoccupaties’,

$F(1,35) = 6.10, p = .01, \eta^2 = .15$. Kinderen met NF1 scoren op deze schaal een gemiddelde t-score van 61.90, $SD = 16.60$ (milde tot matige range) en de kinderen in de controlegroep scoren gemiddeld een t-score van 47.56, $SD = 20.81$ (normale range). De sociale vaardigheden, gemeten met de SSRS, van kinderen uit de controle groep ($M = 73.78, SD = 14.88$) zijn beter ontwikkeld dan die van de kinderen met NF1 ($M = 44.90, SD = 14.44$). Dit verschil is significant, $F(1,37) = 37.68, p < .001, \eta^2 = .51$.

Cognitief functioneren

Kinderen met NF1 scoren op de subtest Blokpatronen (BP) zwak en op de subtest Woordkennis (WK) gemiddeld. De kinderen uit de controlegroep hebben op beide subtesten een gemiddelde score behaald.

Voor BP is een significant effect gevonden voor type respondent, kinderen met NF1 scoren lager dan de controle groep ($F(1,37) = 12.90, p = .001, \eta^2 = .26$). Het verschil tussen kinderen met NF1 en controles op WK is ook significant, $F(1,37) = 6.25, p = .009, \eta^2 = .15$.

Kinderen met NF1 ($M = 58.75, SD = 10.77$, verhoogde score) behalen een significant hogere totaalscore dan de kinderen uit de controlegroep ($M = 39.72, SD = 9.95$, normale score) op de BRIEF, $F(1,35) = 28.98, p < .001, \eta^2 = .45$. Op de Gedragsevaluatie Index (GI) behalen kinderen met NF1 een gemiddelde score van 56.25, $SD = 15.14$ (verhoogde score) en kinderen uit de controlegroep een gemiddelde score van 42.72, $SD = 6.75$ (normale score). Dit is een significant verschil,

$F(1,35) = 20.42, p = .001, \eta^2 = .36$. Op de Metacognitie Index (MI) scoren kinderen met NF1 gemiddeld 58.55, $SD = 9.92$ (verhoogde score) en kinderen uit de controle groep scoren gemiddeld 40.50, $SD = 10.21$ (normale score). Dit is een significant verschil $F(1,35) = 27.83, p < .001, \eta^2 = .44$.

Samenhang cognitie, gedrag en sociaal functioneren

Correlatie tussen de variabelen is een voorwaarde voor het uitvoeren van covariantieanalyse. Zoals te zien in tabel 3 hebben de meeste variabelen een correlatie met een significantieniveau van $p < .05$ of $p < .01$. Dit betekent dat er sprake is van een hoge samenhang tussen gedrag en cognitie. Wel blijkt dat zowel verbale als performale intelligentie geen goede voorspellers van gedrag zijn. BK hangt significant samen met externaliserende problematiek en met sociale vaardigheden. WK hangt ook samen met sociale vaardigheden. Executief functioneren blijkt een goede voorspeller en heeft een hoge correlatie met alle afhankelijke variabelen.

Op basis van de correlatiematrix, zoals te zien in tabel 3, is besloten dat variabelen die niet significant samenhangen met de afhankelijke variabelen internaliserende en externaliserende problemen, autisme spectrum symptomen en sociale vaardigheden niet mee te nemen in de covariantieanalyse.

Tabel 3
Correlatiematrix

	Int. Probl	Ext. Probl.	SRS AM	BP	WK	GI	MI	SSRS Total
Int. Probl. ^a	1							
Ext. Probl. ^b	.62**	1						
SRS AM ^c	.44**	.29	1					
BP ^d	-.30	-.45**	-.26	1				
WK ^e	-.14	-.18	-.15	.58**	1			
GI ^f	.68**	.79**	.33*	-.31	-.04	1		
MI ^g	.65**	.72**	.50**	-.39*	-.26	.77**	1	
SSRS Total	-.67**	-.74**	-.48**	.52**	.34*	-.71**	-.79**	1

** Correlatie is significant op .01 niveau (tweezijdig)

* Correlatie is significant op .05 niveau (tweezijdig)

^aInternaliserende problematiek

^eWISC-IIIINL Woordkennis

^bExternaliserende problematiek

^fGedragsregulatie Index

^cSRS autistische preoccupaties

^gMetacognitie Index

^dWISC-IIIINL Blokpatronen

Cognitie als covariaat

NF1-patienten vertonen meer internaliserende problemen dan controles, $F(1,37) = 11.87$, $p = .001$, $\eta^2 = .24$. Wanneer cognitie wordt toegevoegd aan het model blijkt dat het groepsverschil niet langer significant is. Het tekort in executief functioneren, zoals gemeten met de BRIEF,

kan een deel van de internaliserende problemen bij de kinderen met NF1 verklaren. De GI kan een deel van de internaliserende problemen verklaren, $F(1,35) = 17.58, p < .001, \eta^2 = .33$. Ook de MI verklaart een deel van internaliserende problemen, $F(1,35) = 11.15, p < .002, \eta^2 = .24$.

NF1-patiënten vertonen meer externaliserende problemen dan controles, $F(1,37) = 13.63, p < .001, \eta^2 = .27$. Performale intelligentie, zoals gemeten met WISC-III^{NL} BP, kan de externaliserende problemen niet verklaren, $F(1,36) = 2.40, p > .05$. Bij controle voor tekort in executief functioneren blijkt dat het groepsverschil niet meer significant is. De GI verklaart 51% van de externaliserende problematiek, $F(1,35) = 36.18, p < .001$. De MI verklaart 34% van de externaliserende problematiek, $F(1,35) = 18.37, p < .001$.

Vanwege het afwezige groepsverschil op de totaalscore van de SRS zal de schaal Autistische Preoccupaties gebruikt worden als afhankelijke variabele voor autistische symptomen. Bij controle voor executief functioneren blijkt dat alleen de MI een deel van de ASS symptomen kan verklaren, $F(1,33) = 5.55, p < .01, \eta^2 = .14$. Tekort in sociale vaardigheden, zoals gemeten met de SSRS, kan verklaard worden door de GI, $F(1,34) = 20.49, p < .001, \eta^2 = .38$, evenals de MI, $F(1,34) = 20.0, p < .001, \eta^2 = .37$. Het groepsverschil is dan niet langer significant. Verbale intelligentie (WISC-III^{NL} WK) kan geen verklaring bieden voor de minder ontwikkelde sociale vaardigheden van kinderen met NF1. De GI kan dit wel, $F(1,34) = 20.49, p < .001, \eta^2 = .38$, evenals de MI, $F(1,34) = 20.0, p < .001, \eta^2 = .37$.

Discussie

Het bewijs voor cognitieve tekorten en sociale- en gedragsproblemen bij kinderen met NF1 is uiteenlopend, in ieder geval qua specificiteit van de tekorten. In deze studie is onderzoek gedaan naar de cognitieve vaardigheden (performale en verbale vaardigheden en executief functioneren), sociaal functioneren en gedrag bij kinderen met NF1. Daarnaast is onderzocht of er sprake is van samenhang tussen deze gebieden en of sociaal functioneren en gedragsproblemen verklaard kunnen worden door cognitie. Het is gebleken dat kinderen met NF1 vergeleken met de controlegroep cognitieve tekorten hebben. De performale vaardigheden, zoals gemeten met de subtest Blokpatronen van de WISC-III^{NL}, zijn zwak. De verbale vaardigheden, zoals gemeten met de subtest Woordkennis van de WISC-III^{NL}, zijn gemiddeld. Vorige onderzoeken waarin dit verschil is onderzocht hebben hierover geen consensus bereikt (Descheemaeker, et al., 2005; Hofman et al., 1994; Legius, et al., 1994; North, et al., 1994; Spaepen, et al., 1992; De Winter, et al., 1999). In het huidige onderzoek blijkt echter dat kinderen met NF1 lager scoren op perfoormaal gebied dan op verbaal gebied. Het is echter nog maar de vraag of discrepanties in IQ-profiel belangrijk zijn, gezien de grote verschillen in resultaten en de nadruk in andere studies (en ook weer in deze) op andere aspecten van cognitie die mogelijk overkoepelend zijn aan de basale verbale en performale vaardigheden. North, et al. (2002) suggereerden al dat de verschillen in perfoormaal en verbaal IQ van twijfelachtige significantie zijn. Op zowel verbaal als perfoormaal gebied scoren kinderen met NF1 slechter dan hun gezonde leeftijdgenoten. Dit komt overeen met andere studies, hierbij werd gezien dat kinderen met NF1 normaal begaafd zijn, maar wel slechter presteren dan de controle groepen (o.a. Billingsley, et al., 2003; Hyman, et al., 2005; Hyman, et al., 2006).

Er werd verwacht dat kinderen met NF1 meer tekorten hebben in executief functioneren dan kinderen zonder NF1. In de huidige studie blijkt dat kinderen met NF1 zowel op de Gedragsregulatie Index (GI) als op de Metacognitie Index (MI) een hogere score halen dan hun gezonde leeftijdgenoten. De score op de GI is een verhoogde score, dit betekent dat kinderen met NF1 vergeleken met de normgroep tekorten hebben in flexibiliteit in denken en het reguleren van gedrag en emoties op basis van impulscontrole. Op de MI behalen kinderen met NF1 ook een verhoogde score. Dit impliceert dat zij minder goed zelfstandig taken kunnen uitvoeren en problemen op kunnen lossen op basis van beoordeling van eigen gedrag. Deze resultaten zijn in overeenstemming met de literatuur. Zo vonden Pride, et al. (2010) kinderen met NF1 slecht scoorden op de GI en totaal score. Payne et al. (2011) vonden

slechtere scores bij kinderen op de gedragsregulatie index, de metacognitie index en de totaalscore. Dit zou kunnen betekenen dat tekorten in executief functioneren bij kinderen met NF1 onderdeel zijn van het cognitieve profiel.

De sociale vaardigheden van kinderen met NF1 zijn zoals verwacht werd slechter dan die van hun gezonde leeftijdgenoten. Kinderen met NF1 behalen op de SRS een score die valt in de ernstige range, dit wordt sterk geassocieerd met een klinische diagnose op een autisme spectrumstoornis (ASS) (Constantino & Gruber, 2007).

Bij vergelijking van de subschalen blijkt dat kinderen met NF1 voornamelijk uitvallen op de schaal Autistische Preoccupaties. Uit deze resultaten in combinatie met de resultaten uit het onderzoek van Huijbregts en de Sonnevile (2011) en Garg, et al. (2013) kan wellicht geconcludeerd worden dat er bij kinderen met NF1 vaker sprake is van autistiforme trekken, en mogelijk een verhoogde kans op een diagnose ASS. Dit kan ondersteund worden door de resultaten van de SRRS; hieruit blijkt dat de sociale vaardigheden van de controle groep beter ontwikkeld zijn dan die van kinderen met NF1. Deze bevindingen zijn in overstemming met de literatuur (Barton & North, 2004; Dilts, et al., 1996; Johnson, et al., 1999; Huijbregts & De Sonnevile, 2011; Noll, et al., 2007). Zowel externaliserende als internaliserende problematiek komt vaker voor bij kinderen met NF1 dan bij hun gezonde leeftijdgenoten, dit is in overeenstemming met het onderzoek van Johnson et al. (1999). Ook andere onderzoeken wijzen uit dat er bij kinderen met NF1 vaker sprake is van gedragsproblemen (Barton & North, 2004; Dilts, et al., 1996; Johnson, et al., 1999; Noll, et al., 2007). In dit onderzoek scoren kinderen met NF1 op de schaal Externaliserende Problematiek van de CBCL in de normale range, en op de schaal Internaliserende Problematiek (afhankelijk van de leeftijd) in klinisch gebied of borderline-klinisch gebied. Dit is een bevestiging wat al eerder in de literatuur is omschreven dan kinderen met NF1 meer last hebben van internaliserende problemen dan van externaliserende problemen (Dilts, et al., 1996).

Een belangrijke kanttekening bij dit onderzoek is de kleine steekproef die gebruikt is. Bij kleine steekproeven dient men voorzichtig te zijn met het trekken van conclusies. Het is, ondanks de kleine steekproef, opvallend de kinderen met NF1 zo hoog scoren op symptomen passend bij een autisme spectrum stoornis. Dit wijst er mogelijk op dat het in beginsel om krachtige effecten gaat, maar deze moet en wel in het licht van een kleine steekproef gezien worden en in vervolgonderzoek nader onderzocht moeten worden.

Zoeken naar verklaringen voor internaliserende en externaliserende problematiek, autistische symptomen en tekorten in sociaal functioneren was het tweede doel van deze studie. In de meeste studies wordt niet gecontroleerd voor cognitie. Wel is gebleken dat IQ als

covariaat veel van de verschillen tussen groepen kan verklaren (Lehtonen, et al., 2012). In de huidige studie zijn intelligentie en executief functioneren gebruikt als mogelijke verklarende factoren en gebruikt als covariaat in covariantieanalyse. Performale intelligentie correleert hoog met externaliserende problematiek en sociale vaardigheden. Verbale intelligentie correleert alleen met sociale vaardigheden. In de covariantieanalyse bleken zowel performale- als verbale intelligentie geen verklarende factoren voor externaliserende problematiek en sociale vaardigheden.

Executief functioneren correleert hoog met internaliserende en externaliserende problematiek, autistische symptomen en tekorten in sociaal functioneren. Uit de resultaten blijkt dat tekort in executief functioneren een verklarende factor is voor voornoemde gebieden. Voornamelijk tekorten in flexibiliteit in denken en het reguleren van gedrag en emoties verklaren deze problemen. Het voorkomen van autistische symptomen bij kinderen met NF1 kan voor een klein deel verklaard worden door een tekort in executief functioneren, alleen metacognitie is hier een verklarende factor. De groepsverschillen in sociale vaardigheden verdwijnen wanneer er gecontroleerd wordt voor executief functioneren. Zowel gedragsregulatie als metacognitie kunnen tekorten in sociale vaardigheden verklaren. Bij controle op verbale intelligentie verdwijnen de groepsverschillen niet. Dit zijn belangrijke resultaten, daar blijkt dat groepsverschillen op gedragsproblemen, sociale vaardigheden en autisme spectrumsymptomen verdwijnen bij controle op executief functioneren zou dit een aanknopingspunt kunnen zijn voor behandeling. Verbetering van de executieve functies zou kunnen helpen in het verminderen van voornoemde gebieden.

Hoewel deze resultaten veelbelovend zijn, moeten ze worden beschouwd in het licht van hun beperkingen. Kinderen met NF1 scoren slecht over de gehele linie, en opvallend is dat alle controle variabelen sterk met elkaar correleren, hierdoor is het lastig te bepalen welk aspect van het executief functioneren het beste groepsverschillen op sociaal- en gedragsgebied kan verklaren.

Er zijn een aantal belangrijke conclusies te trekken uit dit onderzoek. Ten eerste, kinderen met NF1 scoren zeer hoog op een lijst die autistiform gedrag meet, dit lijkt een van de grootste problemen te zijn die kinderen met NF1 ondervinden. Ten tweede, de resultaten wijzen uit dat tekorten in executief functioneren een belangrijke verklarende factor is voor zowel externaliserend als internaliserend gedrag en tekorten in sociaal functioneren. De resultaten uit deze studie zouden, optimaler wijs, gerepliceerd moeten worden met een grotere groep respondenten om definitieve gevolgtrekkingen te maken. Desondanks, deze resultaten brengen ons weer een stapje dichterbij het neuropsychologische profiel van kinderen met

Neurofibromatose type 1: Verklaart cognitie het gedragsfenotype?

NF1, maar geeft ook implicaties voor mogelijke interventies. Het zou aan te raden zijn om bij kinderen met NF1 de interventies te richten op executief functioneren daar dit van invloed is op de aanwezigheid van probleemgedrag en tekorten in sociaal functioneren.

Referenties

- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- Barton, B. & North, K.N. (2004). Social skills of children neurofibromatosis type 1. *Developmental Medical Child Neurology*, 46, 553-563. doi: 10.1111/j.1469-8749.2004.tb01014.x
- Boyd, K. P., Korf, B. R., & Theos, A. (2009). Neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61, 1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.051
- Billingsley, R.L., Slopis, J.M. & Swank, P.R., Jackson, E.F. & Moore, B.D. (2004). Cortical morphology associated with language function in neurofibromatosis type 1. *Brain and language*, 85, 125-139. doi: 10.1016/S0093-934X(02)00563-1
- Constantino, J. N. (2002). *The Social Responsiveness Scale*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Constino, J.N. & Gruber, C.P. (2007). *Social responsiveness scale (SRS) manual*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Cutting, L.E. & Denckla, M.B. (2003). Attention: relationships between attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities. In L. Swanson & K.R. Harris (Ed.), *Handbook of learning disabilities* (pp. 125-139). New York: Guilford Press.
- Descheemaeker, M.-J., Ghesquière, P., Symons, H., Fryns, J.P., & Legius, E. (2005). Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted neurofibromatosis type 1 children. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49, 33-46. doi: 10.1111/j.1365-2788.2005.00660.x
- Dilts, C. V., Carey, J.C., Kircher, J. C., Hoffman, R. O., Creel, D., Ward, K., Clark, E. & Leonard, C.O. (1996). Children and adolescents with neurofibromatosis 1: A behavioral phenotype. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 17, 229-239.

- Ferner, R.E., Hughes, R.A.C. & Weinman, J. (1996). Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *Journal of Neurological Sciences*, 138, 125-133. doi: 10.1016/0022-510X(96)00022-6
- Garg, S., Lehtonen, A., Huson, S.M., Emsley, R., Trump, D., Evans, D.G. & Green, J.(2013). Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Developmental medicine and child neurology*, 55, 139-145. doi: 10.1111/dmcn.12043
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychology*, 6, 235-238. doi: 10.1076/chin.6.3.235.3152
- Gresham, F. M., & Elliott, S. N. (1990). *The Social Skills Rating System*. Circle Pines, MN: American Guidance Services.
- Hofman, K.J., Harris, E.L., Bryan, R.N. & Denckla, M.B. (1994). Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *Journal of Pediatrics*, 124, 1-8.
- Huijbregts, S. C. J., & Sonnevile, de, L. M. J. (2011). Does cognitive impairment explain behavioral and social problems of children with neurofibromatosis type 1? *Behavior Genetics*, 41, 430-436. doi: 10.1007/s10519-010-9430-5
- Huijbregts, S.C.J., Swaab, J.T., & Sonnevile, de, L.M.J. (2010). Cognitive and motor control in neurofibromatosis type 1: influence of maturation and hyperactivity-inattention. *Developmental Neuropsychology*, 35, 737-751. doi: 10.1080/87565641.2010.508670
- Hyman, S. L., Shores, E. A., & North, K. N. (2006). Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: Subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity-disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48, 973-977. doi: 10.1111/j.1469-8749.2006.tb01268.x

- Hyman, S. L., Shores, E. A., & North, K. N. (2005). The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, *65*, 1037-1044. doi: 10.1212/01.wnl.0000179303.72345.ce
- Johnson, N.S., Saal, H.M., Lovell, A.M., Schorry, E.K. (1999). Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: Evidence and proposed interventions. *The Journal of Pediatrics*, *134*, 767-772. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70296-9
- Legius, E., Descheemaeker, M.J., Spaepen, A., Casaer, P. & Fryns, J.P. (1994). Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. *Journal of Genetic Counseling*, *5*, 51-60.
- Lehtonen, A., Howie, E., Trump, D. & Huson, S.M. (2012). Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *55*, 111-125. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04399.x
- Levine, T. M., Materek, A., Abel, J., O'Donnell, M., & Cutting, L. E. (2006). Cognitive profile of neurofibromatosis type 1. *Seminars in Pediatric Neurology*, *13*, 8-20. doi: 10.1016/j.spn.2006.01.006
- Krab, L.C., Aarsen, F.K., Goede-Bolder, de, A., Catsman-Berrevoets, C.E., Arts, W.F., Moll, H.A. & Elgersma, Y. (2008). Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance. *Journal of Child Neurology*, *23*, 1002-1010. doi: 10.1177/0883073808316366
- Maertens, O., Schepper, de, S., Vandesompele, J., Brems, H., Heyns, I., Janssens, S., Speleman, F., Legius, E. & Messiaen, L. (2007). Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1. *American Journal of Human Genetics*, *81*, 243-251. doi:10.1086/519562

Mazzocca, M.M., Turner, J.E., Denckla, M.B., Hofman, K.J., Scanlon, D., & Vellutino, F.

(1995). Language and reading deficits associated with neurofibromatosis type 1:

Evidence for a not-so-nonverbal learning disability. *Developmental Neuropsychology*,

11, 503-522. doi:10.1080/87565649509540634

National Institutes of Health (1988). Neurofibromatosis conference statement: National

Institutes of Health consensus development conference. *Archives of Neurology*, *45*, 575-

578.

Noll, R.B., Reiter-Purtill, J., Moore, B. D., Schorry, E. K., Lovell, A. M., Vannatta, K. &

Gerhardt, C.A..(2007). Social, emotional, and behavioral functioning of children with

NF1. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *143A*, 2261-2273. doi:

10.1002/ajmg.a.31923

North, K.N. (2000). Neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*, *97*,

119-127. doi: 10.1002/1096-8628(200022)97:2

North, K.N., Hyman, S. L., & Barton, B. (2002). Cognitive deficits in neurofibromatosis 1.

Journal of Child Neurology, *17*, 605-612. doi: 10.1177/088307380201700811

North, K.N., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., Mobbs, E., Hutchins, P., McHugh, K. & De Silva,

M. (1994). Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1:

Significance of MRO abnormalities. *Neurology*, *44*, 878-883. doi:

10.1212/WNL.44.5.878

Ozonoff, S. (1999). Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1. *American Journal of*

Medical Genetics, *89*, 45-52. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19990326)89

Payne, J.M., Hyman, S.L., Shores, E.A., & North, K.N. (2011). Assessment of executive

function and attention in children with neurofibromatosis type 1: relationships between

cognitive measures and real-world behavior. *Child Neuropsychology*, *17*, 313-329.

- Pride, N., Payne, J.M., Webster, R., Shores, E.A., Rae, C., North, K.N. (2010). Corpus callosum morphology and its relationship to cognitive function in neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 25, 834-841.
- 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.
- Roy, A., Roulin, J.L., Charbonnier, V., Allain, P., Fasotti, L., Barbarot, S., Stalder, J.F., Terrien, A. & Le Gall, D (2010). Executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1 : a study of action planning. *Journal of the International Neuropsychological Society*. doi: 10.1017/S135561771000086X
- Schepper, De, S., Maertens, O., Callens, T., Naeyaert, J.M., Lambert, J. & Messiaen, L. (2008). Somatic mutation analysis in NF1 café' -au-lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 128, 1050-1053
- Spaepen, A., Borghgraef, M., Fryns, J.P. (1992). Von Recklinghausenneurofibromatosis: a study of the psychological profile. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 28, 85-91.
- Theos, A. & Korf, B.R. (2006) Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Annals of Internal Medicine*, 144, 842-849. doi:10.7326/0003-4819-144-11-200606060-00010
- Ullrich, N.J., Ayr, L., Leaffer, E., Irons, M.B., Rey-Casserly, C. (2010). Pilot study of a novel computerized task to assess spatial learning in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 25, 1195-1202. doi: 10.1177/0883073809358454
- Wechsler, D. (2002). *WISC-III^{nl}*. Meppel: Boom.
- Winter, de, A.E., Moore, B.D., Slopis, J.M., Ater, J.L., & Copeland, D.R. (1999). Brain tumors in children with neurofibromatosis: additional neuropsychological morbidity? *Neuro-Oncology*, 1, 275-281.