

Dysfunkcje poznawcze i zaburzenia emocjonalne u dzieci z nerwiakowłóknikowatością typu pierwszego (chorobą Recklinghausena). Przegląd piśmiennictwa

Cognitive dysfunction and emotional disturbances in children with neurofibromatosis type one (Recklinghausen's disease). Review of literature

Magdalena Trzcińska¹, Alina Borkowska²

¹Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny AM w Bydgoszczy,
Poradnia Psychologiczna

² Zakład Neuropsychologii Klinicznej AM w Bydgoszczy
Kierownik: dr hab. n. med. A. Borkowska

Summary

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic disorder associated with a high risk of the neuropsychological, emotional and psychosocial disturbances in children with NF1. In this research the results of the psychological and neuropsychological studies in children with NF1 were presented. According to data of current research, the most common cognitive deficits are connected with visual - spatial impairment, however verbal, working memory and executive function deficits associated with prefrontal cortex dysfunction are also important. The results indicate that the neuropsychological deficits may increase during the course of the illness.

Słowa klucze: nerwiakowłóknikowatość typu pierwszego (NF1),
zaburzenia poznawcze, zaburzenia emocjonalne

Key words: neurofibromatosis type 1, cognitive impairments, emotional disturbances

Zaburzenia funkcji poznawczych u dzieci z nerwiakowłóknikowatością typu 1

Nerwiakowłóknikowatość typu pierwszego (NF1), zwana także chorobą Recklinghausena, jest uwarunkowaną genetycznie chorobą przewlekłą, należącą do grupy fakomatoz, o progresywnym charakterze. W chorobie tej często spotykane są zaburzenia emocjonalne oraz dysfunkcje poznawcze [1, 2].

U dzieci z NF1 częstość występowania zaburzeń poznawczych oceniana jest od 40 do 88% [3–6]; są to dysfunkcje utrwalone, a czasami wykazujące progresję. Ba-

dania dzieci chorych na NF1, u których stwierdzono deficyty poznawcze, wskazują, że pomimo upływu czasu wyniki badań neuropsychologicznych są istotnie gorsze, w porównaniu z wynikami dzieci zdrowych w zakresie większości obszarów, takich jak uwaga, pamięć, funkcje wykonawcze, funkcje przestrzenne, werbalne, co może wpływać na osłabienie ogólnych zdolności intelektualnych chorych dzieci.

Poziom rozwoju intelektualnego

Ocenia się, że u około 8–32% dzieci z NF1 iloraz inteligencji w skali Wechslera dla dzieci wynosi poniżej 70 punktów [5, 7, 8], jednakże rzadko stwierdza się iloraz poniżej niedorozwoju w stopniu lekkim ($II < 55$). Najczęściej ilorazy inteligencji dzieci z obniżonym intelektem mieszczą się w przedziale poniżej przeciętnej lub w przedziale pogranicza upośledzenia [7, 9]. Charakterystyczna jest także nieharmonijność w rozwoju poszczególnych funkcji, a czasami dysproporcja ta sięga nawet kilkunastu punktów. Oznacza to, że niektóre funkcje poznawcze dziecka znajdują się na poziomie ponadprzeciętnym, podczas gdy inne są zdecydowanie poniżej normy. W większości badań wskazuje się na przewagę inteligencji słownej nad inteligencją niewerbalną. U dzieci z NF1, których iloraz inteligencji jest w granicach normy, bardzo często występują natomiast liczne wybiórcze dysfunkcje neuropsychologiczne. Oznacza to, że część dzieci może mieć wysoki iloraz inteligencji, pomimo istotnych wybiórczych deficytów poznawczych [5, 7, 10].

Funkcje wzrokowo-motoryczne

Zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych i motorycznych są najczęściej występującymi deficytami u dzieci z NF1. Występują one u ok. 60–90% dzieci z tym schorzeniem i dotyczą w szczególności percepcji wzrokowej układów złożonych [11–13] oraz przestrzennego uczenia się [9].

Trudności w zakresie koordynacji wzrokowo-motorycznej są zauważalne u dzieci z NF1 już we wczesnych etapach rozwoju psychomotorycznego; dzieci te często określane są jako „niezgrabne” czy „ślamazarne”. Deficyty motoryczne u dzieci z NF1 opisywano już na początku lat dziewięćdziesiątych [14, 15], wskazując na zdecydowane opóźnienie u dzieci z nerwiakowłókniakowatością typu 1 rozwoju sfery wzrokowo-percepcyjno-motorycznej [16]. Wskazywano też na dużą rozbieżność między wynikami w skalach organizacji przestrzennej a wynikami w skalach rozumienia werbalnego [12]. W badaniu Dilts i wsp. [17] u dzieci tych stwierdzono istotne deficyty w zakresie integracji wzrokowo-motorycznej, w porównaniu z dziećmi zdrowymi, a kłopoty te były najsilniej wyrażone w zadaniach złożonych, wymagających większych sprawności wzrokowo-konstrukcyjnych, jak np. podczas kopiowania figur złożonych [5, 18, 19]. Dzieci te mają też kłopoty w zakresie motoryki, głównie zręczności manualnej w czynnościach wymagających płynności i precyzji w koordynacji ruchów rąk ze wzrokiem [6, 18–20]. Schrimsher i wsp. [13] w badaniu obejmującym 101 dzieci z NF1 wykazali, że zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, oceniane za pomocą odpowiednio dobranego zestawu testów neuropsychologicznych, mogą stanowić wskaźnik zaburzeń charakte-

rystycznych dla NF1, pomocny w diagnozie i różnicowaniu tej choroby u dzieci.

Zaburzenia pamięci

Wyniki badań pamięci u dzieci z NF1 nie są jednoznaczne. Niektóre badania wykazały gorszą pamięć krótkotrwałą werbalną [6, 21], a w innych nie stwierdzono deficytów w tym zakresie [22]. Większość autorów stwierdza zaburzenia pamięci krótkotrwałej u tych dzieci [6], szczególnie pamięci wzrokowej [5, 15, 22–24]. Podczas gdy zapamiętywanie wzrokowe figur prostych u dzieci z NF1 jest tylko nieznacznie osłabione, w porównaniu z dziećmi zdrowymi, to pamięć wzrokowa materiału złożonego jest istotnie zaburzona. Prawdopodobnie jest to związane z deficytami funkcji wykonawczych [5, 24]. Dzieci te mają również zdecydowanie słabszą pamięć twarzy, w porównaniu z dziećmi zdrowymi [4].

Procesy uwagi

Zaburzenia uwagi występują u większości dzieci z NF1 [9]. Najczęściej stwierdza się zaburzenia koncentracji uwagi, jej podzielności oraz selektywności [25, 26]. Dysfunkcje uwagi najczęściej są przejawem stwierdzanego u tych dzieci zespołu ADHD [25]. W badaniu Eliasona [11] aż 50% badanych dzieci było określanych jako „nadaktywne” lub miało diagnozę ADHD, Mautner i wsp. [25] stwierdzili zaś, że najsłabsze wyniki w testach uwagi uzyskują dzieci z równoczesną diagnozą NF1 i ADHD.

Funkcje werbalne

Wyniki większości badań neuropsychologicznych u dzieci z NF1 wskazują na większy deficyt w zakresie funkcji niewerbalnych, w porównaniu z funkcjami słownymi [11, 13–17, 27]. Jednakże w ostatnim czasie u znacznej części dzieci z NF1 stwierdza się dysfunkcje werbalne związane tak z odbiorem, jak i ekspresją mowy. Eliason [11] szacuje częstość występowania zaburzeń językowych u dzieci z NF1 na 30%, a Wadsby i wsp. [28] u około 41% dzieci z NF1 stwierdzili zaburzenia pisania i czytania oraz fluencji słownej. Słabsze wyniki w testach oceniających język pisany i czytanie u dzieci z NF1 znalazły potwierdzenie także w badaniach innych autorów [11, 15–17, 58]. Interesujących danych dostarczyły badania Cuttinga i wsp. [29, 30], przeprowadzone w dużej grupie dzieci, w których stwierdzono gorszą inteligencję słowną u dzieci z NF1, w porównaniu z dziećmi zdrowymi z zaburzeniami uczenia się.

W ostatnim czasie dysfunkcje werbalne, obok zaburzeń funkcji wykonawczych, są traktowane jako fenotyp poznawczy choroby Recklinghausena [31].

Zdolności matematyczne

Dzieci z NF1 w większości uzyskują gorsze wyniki w testach arytmetyki, zwłaszcza w zadaniach wymagających wcześniejszego zaplanowania sekwencji działań [16, 23]. W badaniu Mazzocco [23] wykazano, że u podłoża umiejętności myślenia

matematycznego leżą zarówno procesy wzrokowo-przestrzenne, lingwistyczne, pamięć operacyjna, jak i funkcje wykonawcze. Są to te obszary poznawcze, w zakresie których najczęściej występują deficyty u dzieci z NF1 [5, 24]. Jednakże wyniki badań zdolności matematycznych u dzieci z NF1 są bardzo zróżnicowane, podobnie jak w przypadku pozostałych funkcji poznawczych w NF1. Potwierdzają to wyniki badań innych autorów, wskazujące na wieloczynnikowe uwarunkowania trudności matematycznych w NF1, rozumianych głównie jako rezultat koincydencji zaburzeń wzrokowo-przestrzennych i językowych [29, 30].

Pamięć operacyjna i funkcje wykonawcze

Pamięć operacyjna jest to pamięć krótkotrwała, pozwalająca na przechowywanie informacji przez pewien czas i manipulowanie nimi. Umożliwia ona adekwatne reagowanie i sprawne orientowanie się w sytuacji i przechowywanie informacji na temat kryteriów wykonywanych obecnie działań. Stanowi podstawę sprawnego myślenia, zdolności podejmowania decyzji, abstrahowania i decyduje o efektywności działania. Jest podstawą funkcji wykonawczych, które umożliwiają rozwiązywanie problemów, organizację i formułowanie strategii działania, korzystanie z informacji bieżących oraz planowanie i realizowanie planu w rzeczywistej sytuacji.

Wyniki badań wskazują na zaburzenia planowania i organizowania działań, związane z dysfunkcjami pamięci operacyjnej [5, 6, 22, 27, 31, 32]. Mautner i wsp. [25] stwierdzili trudności dzieci z NF1 w utrzymywaniu w pamięci aktualnie obowiązującego kryterium, koniecznego do wykonania zadania.

Etiopatogeneza zaburzeń poznawczych w nerwiakowłóknikowości typu 1

Jedną z przyczyn zaburzeń funkcji poznawczych u dzieci z NF1 mogą być liczne zmiany anatomiczne i funkcjonalne mózgu. Wyniki badań wykazały zmiany strukturalne (mniejszą objętość) i funkcjonalne (osłabienie metabolizmu glukozy) kory przedczołowej, co jest przyczyną deficytów pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych [18, 19].

U około 15% chorych dzieci stwierdza się guzy wewnątrzczaszkowe [20], co jak wykazano ma związek z obniżeniem się poziomu intelektualnego u tych dzieci [20, 33]. Moore i wsp. [33] stwierdzili, że wyniki badań neuropsychologicznych dzieci z NF1 i guzem mózgu były gorsze niż wyniki badań dzieci z tą chorobą bez guza mózgu, chociaż różnica ta była niewielka. Najgorsze wyniki uzyskiwały dzieci z diagnozą NF1 i guzem mózgu, które były leczone naświetleniami.

U około 29–45% dzieci stwierdza się makrocefalię, ale nie wykazano jej bezpośredniego związku z nasileniem dysfunkcji poznawczych [18, 19, 29, 34]. Nie stwierdzono też zależności pomiędzy statusem socjoekonomicznym, płcią, rodzinnym występowaniem NF1 oraz przebiegiem choroby a zaburzeniami funkcji poznawczych u dzieci z tą chorobą.

Nowych danych na temat uwarunkowań zaburzeń poznawczych u dzieci z NF1 dostarczyły badania neuroobrazowe. Wykazano związek liczby i umiejscowienia zmian hiperintensywnych w badaniu MRI (tzw. „niezidentyfikowanymi obiektami jasnymi”

UBOs), z zaburzeniami funkcji poznawczych [4, 5, 14, 15, 22, 24, 27, 35–40]. Najczęściej zmiany te zlokalizowane są w istocie białej, głównie w obrębie struktur pnia mózgu, mózdzku i zwojów podstawy, i występują u 50–60% dzieci z NF1 [20, 22].

Moore i wsp. [33] wskazują, że zaburzenia poznawcze w NF1 są spowodowane zaburzeniami rozwoju odpowiednich połączeń neuronalnych. Gorsze funkcje wzrokowo-przestrzenne i motoryczne u dzieci z NF1 związane są też ze zwiększonym rozmiarem ciała modzelowatego, a zaburzenia uczenia się – z większą objętością istoty szarej. Wykazano też związek zaburzeń poznawczych z poszerzeniem komór bocznych mózgu, zmianami w obrębie pnia mózgu oraz patologią astrocytów [18, 19, 27, 33, 41].

Kaplan i wsp. [42] w badaniu funkcji poznawczych podczas PET wykazali związek między deficytami neuropsychologicznymi a obniżonym metabolizmem węgla, co koreluje szczególnie z zaburzeniami integracji informacji sensorycznych, motorycznych, pamięci i ekspresji emocjonalnej. Ostatnio podkreśla się również związek zaburzeń plastyczności synaptycznej a dysfunkcjami poznawczymi [43].

Prawdopodobnie zaburzenia funkcji poznawczych u dzieci z NF1 mogą mieć także uwarunkowanie genetyczne. Istnieją hipotezy [5, 24] dotyczące związku między deficytami poznawczymi a ekspresją genu neurofibrominy. Potwierdziły to wyniki badań na modelach zwierzęcych [43–47]. Autorzy niemieccy wykazali, że neurofibroma odgrywa istotną rolę w procesach pamięci i uczenia się [46].

Zaburzenia psychiczne u dzieci z nerwiakowłóknikowatością typu 1

Zaburzenia psychiczne o różnym nasileniu stwierdza się u około 1/3 dzieci z NF1 [5, 24, 48, 49]. W badaniach szwedzkich aż u 33% pacjentów stwierdzono zaburzenia psychiczne, w tym u 22% pacjentów o nasileniu umiarkowanym i głębokim [49], co związane było z upośledzeniem funkcjonowania psychospołecznego i obniżeniem jakości życia chorych dzieci [50, 51]. Problemy psychiczne są też bardzo częstym następstwem deficytów poznawczych, które wpływają na gorsze osiągnięcia szkolne tych dzieci, co jest bezpośrednio związane z brakiem sukcesów w nauce, a w rezultacie z niską samooceną.

Niewiele jest danych na temat zaburzeń psychotycznych w NF1. Autorzy rosyjscy opisali dwa przypadki osób z NF1, u których zdiagnozowano schizofrenię paranoidealną [52].

Zaburzenia afektywne i lękowe

Zaburzenia lękowe i depresyjne są najczęściej rozpoznawanymi zaburzeniami psychicznymi u dzieci z NF1. Zoller i Rembeck [53] wykazali, że aż 21% badanych dzieci spełnia kryteria diagnostyczne przewlekłych zaburzeń afektywnych. Dzieci te prezentują również zachowania lękowe, głównie reakcje wycofania, małą spontaniczność i apatię, trudności w kontaktach społecznych oraz funkcjonowaniu w grupie rówieśniczej [3, 48]. Często też występuje somatyczna manifestacja zaburzeń lękowych [49].

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi i zaburzenia zachowania

Około 30% dzieci z NF1 spełnia kryteria zespołu zaburzeń uwagi z nadpobudliwością – ADHD [25, 48]. Rozpoznanie zespołu ADHD u dzieci z NF1 jest niezwykle istotne, tym bardziej iż ma to zasadnicze znaczenie dla rodzaju i sposobu leczenia. Zastosowanie leków psychostymulujących, podawanych zwykle w ADHD u dzieci z równoczesną diagnozą obu zaburzeń, nie tylko zmniejsza nasilenie objawów nadpobudliwości, ale także istotnie poprawia zdolności poznawcze [25]. Ostatnio ukształtował się pogląd, że ADHD stanowi część obrazu klinicznego choroby i jest ściśle związane ze specyfiką zaburzeń poznawczych [54].

Osobowość dzieci z nerwiakowłóknikowatością

Interesujących danych dostarczają badania dotyczące osobowości dzieci z NF1 [55]. Stwierdzono, że profile osobowościowe dzieci z chorobą Recklinghausena różnią się od profili ich zdrowych rówieśników. Cechy osobowości chorych dzieci są w pewnym stopniu związane z poziomem inteligencji ogólnej, nasileniem objawów choroby oraz obecnością widocznych zmian skórnych. Prawdopodobnie jest to związane z postawą wobec choroby (zwłaszcza ze znaczeniem, jakie dla danego dziecka mają zmiany skórne), a także percepcją i oceną samego siebie.

Dzieci te często charakteryzują się labilnością emocjonalną, są bardziej drażliwe, prezentują cechy osobowości zależnej, są mniej otwarte na doświadczenia i wykazują mniejszą aktywność.

Patogeneza zaburzeń psychicznych w nerwiakowłóknikowatości typu 1

Zaburzenia psychiczne u dzieci z NF1 mają uwarunkowanie wieloczynnikowe. W znacznym stopniu są następstwem nieprawidłowości mózgu, stwierdzanych w tej chorobie. Dysfunkcje te stanowią biologiczną predyspozycję do wystąpienia zaburzeń afektywnych, lękowych oraz ADHD. Obecnie zwraca się również uwagę na znaczenie czynników genetycznych oraz społecznych. Johnson i wsp. [3] stwierdzili, że na zaburzenia psychiczne u dzieci z NF1 ma wpływ koincydencja czynników genetycznych, deficytów poznawczych, następstw psychologicznych choroby przewlekłej oraz sposób reagowania na objawy choroby (jak np. ocena widocznych zmian skórnych).

Podkreśla się również znaczenie czynników psychospołecznych, zwłaszcza że zaburzenia emocjonalne pojawiają się najczęściej jako reakcja na trudności szkolne. Kłopoty w nauce wpływają bowiem na bardzo krytyczną ocenę własnej osoby, którą dodatkowo wzmacnia poczucie niższej wartości wynikające z faktu samej choroby („jestem chory” często oznacza: „jestem gorszy”). Wyniki badań psychologicznych dzieci cierpiących z powodu choroby przewlekłej wskazują, że częściej doświadczają one lęku, co powoduje skłonności depresyjne, zaniżoną samoocenę, brak optymizmu i niską potrzebę osiągnięć. Choroba przewlekła utrudnia dziecku osiągnięcie niezależności, co skutkuje niższym poczuciem własnych kompetencji społecznych i poczuciem braku wpływu na własne życie [56–58].

Okazuje się również, że zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń emocjonalnych

nie jest związane z wiekiem, płcią dziecka, a często nawet nie z powagą choroby, ale z widocznością jej symptomów [49]. Zaburzenia psychiczne mogą być rozumiane tutaj jako reakcja na stygmatyzację społeczną czy obawę przed byciem „naznaczonym” [53]. Niektóre badania wskazują, że pacjenci z najbardziej widocznymi objawami choroby najczęściej przejawiają trudności emocjonalne [3, 48, 51]. Również Mouridsen i Sorensen [59] dowodzą, że wygląd zewnętrzny oraz trudności intelektualne zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych u dzieci z NF1.

Wykazano też związek pomiędzy zaburzeniami psychicznymi w NF1 a genem transpotera serotoniny. Polimorfizm tego genu jest związany z predyspozycją do zachorowania na chorobę afektywną oraz z ryzykiem podjęcia próby samobójczej [60].

Badania specyfiki dysfunkcji poznawczych i emocjonalnych w NF1 stanowią interesujący kierunek poszukiwań i mogą przyczynić się do lepszego poznania etiopatogenetycznych uwarunkowań tej choroby. Ponadto mogą być użyteczne we wczesnej diagnozie choroby oraz umożliwić jak najszybsze podjęcie terapii psychologicznej i neuropsychologicznej. Oddziaływania takie mogą zapobiec nasilaniu się istniejących już zaburzeń oraz pomóc dzieciom i ich rodzinom w skutecznym radzeniu sobie z problemami związanymi z chorobą.

**Ḑīçīfārnlēuūī āčnōōīçōčē ē yēiōçīrēuūī īrdōřlīč·
ó āīnlē n īlēđīōčādīērñīçē d'īdāīāī nēd'r (āīēļçīū Đlēçīārōçīfīr).
Ēčñīđrñōđīūē īāçīđ.**

Ŋīāīđēřīēī

īlēđīōčādīērñīçē d'īdāīāī nēd'r (ĪŌ I) 'āē'īnñ' īrñēlānñāīlīē āīēļçīūē n āīēūřçē đēçēēē īlēđīōčādīērñīçē=īnēçō īrdōřlīçē, r nřēēļ yēiōçīrēuūō n đ'nčōī-īāulññāīlīūēē nđōāīīnñ' ēē řārđ'nřōčē ó āīēūūō āīnlē. Ā đ'đlāēīçīlīē ēēñīđrñōđīē īāçīđī đ'đlānñrāēlīū āīīūī řēñōrēūūō đ'nčōīēīāč=īnēçō ē īlēđīđ'nčōīēī-ēīāč=īnēçō ēññēlāīārīçē āīnlē n yñē āīēļçīūē. Đlçōēūīnñū nīāđlēlīūō ēññēlāīārīçē óēřçūārťñ īr óřēñ, =ñī īřçāīēlī =rññūēē đ'đēčnōññāōđīūēē đ'īçīfārnlēuūīēē ālōçōčnřēē đ'đē ĪŌ I 'āē'īnñ' īrdōřlīč' çđēñlēūūī-đ'đīnñđrīnñāīlīūō óōīçōčē. Ēđīēl nīāī, đ'ī'āē'īnñ' nřēēļ ālōçōčnū ā nēīālīnē çřđrñl ē īrdōřlīçē đ'rē' nē, īnīālīlī īđ'īđrñçāīē ē ēñđ'rēīçēñlēūūō óōīçōčē n đ'rñīēīāč=īnēçē āl'ñlēūūīnñū đ'đlāēīāīē =rññē ēīçāīārē ēīđū. Đlçōēūīnñū ēññēlāīārīçē óēřçūārťñ nřēēļ īr nī, =ñī ó īlēñīđūō āīnlē ālōçōčnū ēīāōñ ónēēčārñūn' đ'ī ēīđī đ'đīārēēēñlēūūīnñē āīēļçīē.

Kognitive Disfunktionen und emotionelle Störungen bei Kindern mit Neurofibromatose des ersten Types (Recklinghausensche Krankheit). Literaturübersicht

Zusammenfassung

Die Neurofibromatose vom Typ 1 (NF1) ist eine genetische Krankheit, die mit hohem Risiko des Auftretens der neuropsychologischen und emotionalen Störungen, psychosozialen Schwierigkeiten bei kranken Kindern verbunden ist. In der vorliegenden Arbeit wurde die Übersicht der Ergebnisse bisheriger psychologischer und neuropsychologischer Studien bei Kindern durchgeführt, die an diese Krankheit leiden. Die Ergebnisse der zeitgenössischen Studien zeigen darauf, dass die häufigsten kognitiven Defizite in der NF1 die Störungen der seh-räumlichen Funktionen sind, wichtig sind auch die Defizite in der verbalen Dimension und die Störungen des operativen Gedächtnisses und Ausübungsfunktionen, die mit der unrichtigen Funktionsweise der präfrontalen Rinde verbunden sind. Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass bei einem Teil der kranken Kinder die Defizite mit der Zeitdauer der Krankheit

intensiver werden können.

Les troubles cognitifs et émotifs des enfants souffrant de neurofibromatosis du premier type (maladie de Recklinghausen)

Résumé

La neurofibromatosis du premier type (NF1) est une maladie génétique avec le risque très élevé des troubles neuropsychologiques, émotifs, psychosociaux chez les enfants. Ce travail donne une revue de recherches en question. Les recherches récentes indiquent qu'au cours de NF1 les troubles cognitifs tels que les troubles des fonctions visuelles et spatiales se manifestent le plus souvent, mais on y note aussi : troubles de la sphère verbale, troubles de mémoire opérationnelle, troubles de fonctions du cortex préfrontal. Ces résultats suggèrent que chez certains enfants ces troubles peuvent devenir plus intenses durant le cours prolongé de cette maladie.

Piśmiennictwo

1. Pearce JMS. *Historical note: Neurofibromatosis*. J. Neurol. 2003; 74: 384–386.
2. Riccardi VM. *Neurofibromatosis – phenotype, natural history and pathogenesis*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1992.
3. Johnson N, Saal H, Lovell A, Schorry E. *Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: Evidence and proposed interventions*. J. Pediatr. 1999; 134: 767–772.
4. Bawden H, Dooley, Buckley D, Camfield P, Gordon K, Riding M, Llewellyn G. *MRI and nonverbal cognitive deficits in children with neurofibromatosis 1*. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 1996; 18: 784–792.
5. North K, Hyman S, Barton B. *Cognitive deficits in neurofibromatosis 1*. J. Child. Neurol. 2002; 17: 605–613.
6. Rosser TL, Packer RJ. *Neurocognitive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1*. Curr. Neurol. Neurosc. Rep. 2003; 13: 20–27.
7. Eldridge R, Denckla MB, Bien E, Myers S, Kaiser-Kupfer MI, Pikus A, Schlesinger SL, Parry DM, Dambrosia JM, Zasloff MA. *Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease). Neurologic and cognitive assessment with sibling controls*. Am. J. Dis. Child. 1989; 143: 833–837.
8. Ferner RE, Hughes RA, Weinman J. *Intellectual impairment in neurofibromatosis 1*. J. Neurol. Sc. 1996; 138: 125–133.
9. Silva AJ. *NF Research yields clues to biological cause of learning disabilities and possible treatment: roots of LD linked to neurofibromatosis gene mutation*. Nature 2002; 16: 281–284.
10. Walsh KW. *Jak rozumieć uszkodzenia mózgu. Podstawy diagnozy neuropsychologicznej*. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2001.
11. Eliason MJ. *Neurofibromatosis: implications for learning and behavior*. J. Dev. Pediatr. 1986; 7: 175–179.
12. Legius E, Descheemaeker MJ, Spaepen A, Casaer P, Fryns JP. *Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children*. Genet. Couns. 1994; 5: 51–60.
13. Schrimsher GW, Billingsley RL, Slopis JM, Moore BD. *Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis type 1*. Am. J. Med. Genet. 2003; 120, 3: 326–330.
14. Dunn DW, Roos KL. *Magnetic resonance imaging evaluation of learning difficulties and incoordination in neurofibromatosis*. Neurofibromat. 1989; 2: 1–5.
15. Hofman KJ, Harris EL, Brayn RN, Denckla MB. *Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype*. J. Pediatr. 1994; 124: 1–8.
16. Stine SB, Adams WV. *Learning problems in neurofibromatosis patients*. Clinic. Orthop. 1989; 245: 43–48.

17. Dilts CV, Carey JC, Kircher JC, Hoffman RO, Creel D, Ward K, Clark E, Leonard CO. *Children and adolescents with neurofibromatosis 1: a behavioral phenotype*. J. Dev. Pediatr. 1996; 17: 229–239.
18. Cutting LE, Cooper KL, Koth CW, Mosofsky SH, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. *Megalencephaly in NF1: predominantly white matter contribution and mitigation by ADHD*. Neuron 2002; 3: 845–848.
19. Cutting LE, Huang GH, Zeger S, Koth CW, Thompson RE, Dencki MB. *Growth curve analyses of neuropsychological profiles in children with neurofibromatosis type 1: specific cognitive tests remain „spared” and „impaired” over time*. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2002; 8: 838–846.
20. Brewer VR, Bartlett MB. *Learning disability subtypes in children with neurofibromatosis*. J. Learn. Disabil. 1997; 30: 521–534.
21. Varnhagen CK, Lewin S, Das JP, Bowen P, Ma K, Klimek M. *Neurofibromatosis and psychological processes*. J. Dev. Behav. Pediatr. 1988; 9: 257–65.
22. Joy P, Roberts C, North K, de Silva M. *Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1*. Dev. Med. Child. Neurol. 1995; 37: 906–914.
23. Mazzocco MMM. *Math learning disability and math LD subtypes: Evidence from studies of Turner syndrome, fragile X syndrome, and neurofibromatosis type 1*. J. Learn. Disabil. 2001; 34: 520–534.
24. North K, Hyman S, Barton B. *Cognitive aspects of neurofibromatosis 1: panel discussion*. J. Child. Neurol. 2002; 17: 627–629.
25. Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Learch RA. *Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1*. Neurol. 2002; 44: 164–171.
26. Uttner I, Wahllander-Danek U, Danek A. *Cognitive impairment in adults with neurofibromatosis type 1*. Fort. Neurol. Psychiatry 2003; 7:157–162.
27. North K. *Cognitive function and academic performance*. W: Riccardi VM, red. *Neurofibromatosis – phenotype, natural history and pathogenesis*. Baltimore: John Hopkins' University Press; 1992.
28. Wadsby M, Lindehammar H, Eeg-Olofsson O. *Neurofibromatosis in childhood: neuropsychological aspects*. Neurofibromat. 1989; 2: 251–260.
29. Cutting LE, Koth CW, Burnette CP, Abrams MT. *Relationship of cognitive functioning, whole brain volumes, and T2-weighted hyperintensities in neurofibromatosis 1*. Neurol. 2000; 15: 157–160.
30. Cutting LE, Koth CW, Denckla MB. *How children with neurofibromatosis type 1 differ from 'typical' learning disabled clinic attenders: nonverbal learning disabilities revisited*. Dev. Neuropsychol. 2000; 17: 29–38.
31. Ozonoff S. *Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1*. Am. J. Med. Genet. 1999; 26: 89: 45–52.
32. Chapman CA, Waber DP, Bassett N, Urion DK, Korf BR. *Neurobehavioral profiles of children with neurofibromatosis 1 referred for learning disabilities are sex-specific*. Am. J. Med. Genet. 1996; 9: 127–132.
33. Moore BD 3rd, Slopis JM, Jackson EF, De Winter AE, Leeds NE. *Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: relation to neuropsychological status*. Neurol. 2000; 22:54: 914–920.
34. Wojtkiewicz A. *Dysplazje neuroektomezodermalne (fakomatozy) ze szczególnym uwzględnieniem nerwiakowłóknikowatości typu 1 – doświadczenia własne*. Niepublikowana rozprawa doktorska, Akademia Medyczna w Bydgoszczy, 2003.
35. Arazi-Kleinmann T, Mor Y, Brand N, Gayer G. *Neurofibromatosis diagnosed on CT with MR correlation*. Eur. J. Radiol. 2002; 42: 69–73.
36. DiMario FJ, Ramsby G. *Magnetic resonance imaging lesion analysis in NF1 type 1*. J. Learn.

- Disabil. 1997; 30: 521–533.
37. Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW. *The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis*. *Neurol.* 1989; 39: 373–378.
 38. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steiberg A, Joy P, Gibikote SV, North KN. *Natural history of cognitive deficits and their relationships to MRI T2-hyperintensities in NF1*. *Neurol.* 2003; 60: 1139–1145.
 39. Legius E, Descheemaeker MJ, Steyaert J, Spaepen A, Vlietinck R, Casaer P, Demaerel P, Fryns JP. *Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlations of MRI findings with intelligence*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 59: 638–640.
 40. North K. *Psychological aspects of von Recklinghausen neurofibromatosis*. Letter to the editor. *J. Med. Genet.* 1996; 33: 806a.
 41. Gutmann DH. *Learning disabilities in neurofibromatosis 1: sizing up the brain*. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 1322–1323.
 42. Kaplan AM, Kewei C, Lawson MA, Wodrich DL. *Position emission tomography in children with neurofibromatosis 1*. *Neurol.* 1997; 12: 499–507.
 43. Costa MR, Yang T, Huynh DP, Pulst SM, Viskochil DH, Silva AJ, Brannan CI. *Learning deficits, but normal development and tumor predisposition, in mice lacking exon 23a of NF1*. *Nat. Genet.* 2001; 27: 399–405.
 44. Danek A, Wahllander-Danek U, Stenglein-Krapf G, Uttner I. *Type I neurofibromatosis. A model for the study of molecular principles of cognition*. *Nervenarzt* 2001; 73: 1012–1017.
 45. Costa RM, de Siva AJ. *Molecular and cellular mechanisms underlying the cognitive deficits associated with neurofibromatosis 1*. *J. Child. Neurol.* 2002; 17: 622–627.
 46. Costa RM, Federov NB, Kogan JH, Murphy GG, Stern J, Ohno M, Kucherlapati R, Jacks T, Silva AJ. *Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1*. *Nature* 2002; 31: 526–530.
 47. Silva AJ. *A mouse model for the learning and memory deficits associated with neurofibromatosis type 1*. *Nat. Genet.* 1997; 31: 439–444.
 48. Kayl AE, Moore BD 3rd, Slopis JM, Jackson EF, Leedes NE. *Quantitative morphology of the corpus callosum in children with neurofibromatosis and attention–deficit hyperactivity disorder*. *J. Child. Neurol.* 2000; 15: 90–96.
 49. Samuelsson B, Riccardi VM. *Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden. III. Psychiatric and social aspects*. *Neurofibromat.* 1989; 2: 84–106.
 50. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplege A. *Quality of life impairments in neurofibromatosis type 1: A cross sectional study of 128 cases*. *Dermatol.* 2001; 137: 1421–1426.
 51. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplege A. *Visibility of neurofibromatosis 1 and psychiatric morbidity*. *Dermatol.* 2003; 139: 103–105.
 52. Korkina MV, Tsivilko MA, Kareva MA, Zhigalova ND. *Association of schizophrenia and Recklinghausen's disease*. *Zr. Nevropatol. Psichiatr. im. S. Korsakova* 1991; 91: 103–106.
 53. Zoller ME, Rembeck B. *A psychiatric 12-year follow-up of adult patients with neurofibromatosis type 1*. *J. Psychiatr. Res.* 1999; 33: 63–68.
 54. Koth CW, Cutting LE, Denckla MB. *The association of neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder*. *Neuropsychol. Dev. Cogn. Child. Neuropsychol.* 2000; 6: 185–194.
 55. Prinzie P, Descheemaeker MJ, Vogels A, Cleymans T, Haselager GJT, Curfs LMG, Hellinckx W, Onghena P, Legius E, van Lieshout CFM, Fryns JP. *Personality profiles of children and adolescents with neurofibromatosis type 1*. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 118: 1–7.
 56. Ablon J. *Parents' responses to their child's diagnosis of neurofibromatosis 1*. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 17: 136–142.
 57. Pilecka W. *Przewlekła choroba somatyczna w życiu i rozwoju dziecka*. Kraków: Wydawnictwo

Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2002.

58. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Mobbs E, Hutchins P, McHugh K, de Silva M. *Specific learning disability in children with nf type 1: significance of MRI abnormalities*. *Neurol.* 1995; 45: 1029–1030.
59. Mouridsen SE, Sorensen SA. *Psychological aspects of von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1)*. *J. Med. Genet.* 1995; 32: 921–924.
60. Bellivier F, Laplanche JL, Fournier G, Wolkenstein P. *Serotonin transporter gene polymorphism and psychiatric disorders in NF1 patients*. *Neuropsychiatr. Genet.* 2001; 105: 758–760.

Otrzymano: 26.03.2004

Zrecenzowano: 6.07.2004

Przyjęto do druku: 4.10.2004

Adres: Alina Borkowska
Zakład Neuropsychologii Klinicznej Akademii Medycznej
85-094 Bydgoszcz, ul. Skłodowskiej-Curie 9

