

Stem bij patiënten met neurofibromatose type 1

Marjan Cosyns¹, Geert Mortier^{2,3}, Sandra Janssens²,
Paul Corthals^{1,4}, John Van Borsel^{1,5}

¹*Vakgroep Neus-, Keel-, Oorheelkunde en Logopedische-Audiologische Wetenschappen,
Universiteit Gent*

²*Centrum voor Medische Genetica, Universitair Ziekenhuis Gent*

³*Centrum voor Medische Genetica, Universitair Ziekenhuis Antwerpen*

⁴*Departement Gezondheidszorg Vesalius, Hogeschool Gent*

⁵*Universidade Veiga de Almeida, Rio de Janeiro, Brazilië*

Samenvatting

Neurofibromatose type 1 (NF1) is een autosomaal dominante neurocutane aandoening gekarakteriseerd door multiple café-au-lait-vlekken en neurofibromen. Het voorkomen van stemafwijkingen bij deze populatie werd reeds gerapporteerd, maar onderzoek berustte hoofdzakelijk op perceptuele evaluaties. De huidige studie stelde zich dan ook tot doel de stem van NF1-patiënten verder te documenteren door middel van objectieve metingen. Dertig NF1-patiënten en 30 controlepersonen, frequentiegematcht op basis van geslacht, leeftijd, stemgebruik en rookgedrag, ondergingen een multiparametrisch stemonderzoek bestaande uit aërodynamische metingen, fonetografie, akoestische analyses, Dysphonia Severity Index en Voice Handicap Index. In vergelijking met de normale populatie blijken NF1-patiënten een gereduceerde vitale capaciteit te vertonen, kleinere toonhoogtebewegingen te maken en over een beperkter stembereik te beschikken. Het antwoord op de vraag of deze bevindingen kunnen beschouwd worden als 'stemproblemen' wordt bemoeilijkt door een mogelijke flow-over van psychofysische aspecten eigen aan de ziekte.

Summary

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant neurocutaneous disorder characterized by multiple café-au-lait spots and neurofibromas. Voice abnormalities have been reported in patients with NF1, but previous studies generally relied on perceptual voice evaluations. Therefore, the present study aimed to delineate voice in NF1 patients by means of objective measurements. Participants were 30 NF1 patients and 30 controls, frequency matched to the patient group by gender, age, smoking behaviour, and

vocal usage. Voice assessment comprised aerodynamic measurements, phonetography, acoustic analyses, determination of the Dysphonia Severity Index, and completion of the Voice Handicap Index. It was found that NF1 patients showed a reduced vital capacity and frequency range. Also, the extent of their pitch variation was smaller compared to controls. It is not clear whether these findings can be considered 'voice problems' as such because of a possible flow-over from psycho-physical aspects pertaining to the disease.

Inleiding

Neurofibromatose is de verzamelnaam voor drie van elkaar te onderscheiden autosomaal dominant erfelijke aandoeningen die als gemeenschappelijk kenmerk hebben tumorgroei in de weefsels rondom zenuwen. Het betreft neurofibromatose type 1 (NF1), neurofibromatose type 2 (NF2) en schwannomatose. NF1 tast hoofdzakelijk zenuwschedecellen in het perifere zenuwstelsel aan en wordt gekarakteriseerd door multiple café-au-lait-vlekken en neurofibromen. NF2, daarentegen, manifesteert zich vooral in het centraal zenuwstelsel met bilaterale vestibulaire schwannomen als kenmerkend symptoom. Multiple schwannomen zijn eveneens het hoofdkenmerk van schwannomatose, maar bij schwannomatose komen deze tumoren overal in het lichaam voor behalve op de nervus vestibularis. Met een prevalentie van 1 op 3000 à 4000 personen is NF1 veruit de meest voorkomende vorm (Korf & Rubenstein, 2005).

NF1 wordt veroorzaakt door een mutatie in het NF1-gen, dat gelokaliseerd is op de lange arm van chromosoom 17 (17q11.2) en codeert voor een eiwit genaamd "neurofibromine" (Cawthon et al., 1990; Viskochil et al., 1990; Wallace et al., 1990). Verschillende soorten mutaties, gaande van één enkele nucleotide substitutie tot grootschalige genoomveranderingen, kunnen aan de basis liggen van het ontstaan van de ziekte. Echter, in de meerderheid van de gevallen gaat het over kleine moleculaire laesies zoals frameshift of nonsense mutaties (Lee & Stephenson, 2007). Hoe het ook zij, een mutatie in het NF1-gen resulteert in een eiwitproduct dat defect is of aanwezig is in zodanig kleine hoeveelheden dat het zijn functie niet meer naar behoren kan uitvoeren. Deze functie omvat in eerste instantie de regulatie van celgroei en -deling (Korf & Rubenstein, 2005), wat meteen verklaart waarom NF1-patiënten zo gevoelig zijn voor de vorming van tumoren (Ferner, 2010). Het NF1-gen is groot, complex en gevoelig voor mutatie (Korf & Rubenstein, 2005). Zodoende blijkt in ongeveer de helft van de gevallen NF1 dan ook de novo te zijn ontstaan (Lee & Stephenson, 2007).

Hoewel het NF1-gen volledig gekarakteriseerd is, blijft NF1 in hoofdzaak een klinische diagnose (Noble, Kornberg, Elder, & Delatycki, 2007). De diagnose NF1 kan worden gesteld wanneer voldaan wordt aan twee of meer van de volgende kenmerken: (a) zes of meer café-au-lait-vlekken met een diameter van minimum 5 mm prepubertaal en 15 mm postpubertaal, (b) twee of meer neurofibromen van gelijk welk type of één plexiform neurofibroom, (c) freckling in de oksel- of liesstreek, (d) een optisch glioom, (e) twee of meer Lisch noduli (iris hamartomen), (f) een specifiek botdefect zoals dysplasie van het os sfenoïdale of cortexverdunding van de lange pijpbeenderen, met of zonder pseudoartrose en (g) een eerstegraadsverwant (ouder, broer/zus, kind) met NF1 volgens de bovenstaande criteria [National Institutes of Health (NIH), 1988]. De meeste NF1-patiënten vertonen café-au-lait-vlekken, cutane

neurofibromen, freckling en Lisch noduli. Plexiforme neurofibromen en optische gliomen komen voor bij 10 tot 25% van de patiënten. De overige criteria, met name sferoïddysplasie en pseudoartrose, zijn eerder zeldzaam en vinden we terug bij minder dan 5% van de patiënten. Andere veel voorkomende manifestaties zijn leerproblemen, macrocefalie, een kleine gestalte, scoliose en hoofdpijn (North, 1993; 2000). Opvallend voor NF1 is de variabele expressie. Zelfs leden van eenzelfde familie ontwikkelen vaak andere klinische symptomen. Verder kent NF1 een progressief karakter, met verschillende manifestaties die verschijnen op specifieke tijdstippen en waarvan sommige verergeren met de tijd (Tonsgard, 2006). Cutane neurofibromen, bijvoorbeeld, duiken meestal op vanaf de puberteit en kunnen vervolgens toenemen in grootte en aantal (Boyd, Korf, & Theos, 2009).

Wat spraak betreft, stelde Riccardi (1992) dat NF1 ongetwijfeld gepaard gaat met een brede waaier aan spraakproblemen, gekenmerkt door hypernasaliteit, onnauwkeurige articulatie van consonanten, breathiness, stemtremor, heesheid, monotonie, en weinig variatie in luidheid. Over het algemeen berustte stemonderzoek bij NF1-patiënten op perceptuele evaluaties, wat leidde tot een veelheid aan descriptieve termen zoals hees, atypisch luid, ruw, krakerig, gespannen, breathy en onstabiel (Alivuotila et al., 2010; Lorch, Ferner, Golding, & Whurr, 1999; Solot et al., 1998; Thompson, Viskochil, Stevenson, & Chapman, 2010). Voor zover ons bekend, zijn Alivuotila et al. (2010) de enigen die hun perceptuele beoordelingen aanvulden met objectieve metingen. Zij onderzochten de spraak van 62 NF1-patiënten en 24 controles, variërend in leeftijd tussen 7 en 66 jaar, op stemkwaliteit, toonhoogte, ritme, beklemtoning, articulatie en vlotheid. Hoewel perceptuele evaluatie de primaire methode was, werden de harmonische structuur van het stemsignaal en het frequentiebereik akoestisch geanalyseerd. Dertien NF1-patiënten (21,0%) vertoonden distorsies in de harmonische structuur van hun stemsignaal, wat automatische frequentiebepaling bemoeilijkte. Verder bleek het frequentiebereik van de NF1-patiënten beperkter dan dat van de controlepersonen.

Gezien het gebrek aan objectieve data, stelden we ons tot doel de stem van NF1-patiënten verder te documenteren aan de hand van aërodynamische metingen, fonetografie, akoestische analyses en de Dysphonia Severity Index (Wuyts et al., 2000). Daarnaast maakte ook de Voice Handicap Index (De Bodt et al., 2000) deel uit van het onderzoeksprotocol (zie ook Cosyns, Mortier, Corthals, Janssens, & Van Borsel, 2011; Cosyns, Mortier, Janssens, & Van Borsel, 2012).

Methodologie

Deelnemers

De studiepopulatie bestond uit 30 NF1-patiënten en 30 controlepersonen, frequentiegematcht op basis van geslacht, leeftijd, stemgebruik en rookgedrag. Demografische gegevens worden voorgesteld in Tabel 1. De NF1-patiënten werden gerekruteerd uit een database, afkomstig van het Centrum voor Medische Genetica van het Universitair Ziekenhuis Gent, of via NF Kontakt, een vereniging voor patiënten met NF. Allen voldeden aan de NIH diagnostische criteria voor NF1 en met uitzondering van 1 persoon werd de klinische diagnose bevestigd door

genetische tests. Deze persoon werd echter niet geëxcludeerd uit het onderzoek omdat er geen twijfel bestond over de klinische diagnose. Geen van de medische dossiers bevatte aanwijzingen voor de aanwezigheid van plexiforme neurofibromen in het gebied van de vocale tractus. Verder willen we nog vermelden dat noch de NF1-patiënten noch de controlepersonen een stemprobleem rapporteerden gedurende de laatste 5 jaar.

Wat betreft het objectieve luik van het stemonderzoek werden rokers ($n = 8$, zowel in de patiënten- als in de controlegroep) niet opgenomen in de dataverwerking.

Tabel 1: Demografische gegevens van de studiepopulatie. \bar{y} = gemiddelde; s = standaarddeviatie

	NF1-patiënten		Controlepersonen	
	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
n	15	15	15	15
\bar{y} leeftijd (jaren)	38,0	33,0	39,8	31,7
s leeftijd (jaren)	12,76	8,51	13,85	8,73
min. leeftijd (jaren)	18	17	18	18
max. leeftijd (jaren)	64	48	67	48

Aërodynamische metingen

Het aërodynamisch onderzoek omvatte het bepalen van de maximale fonatietijd (MPT), de vitale capaciteit (VC) en het fonatiequotiënt (PQ). De MPT werd gemeten in zittende houding op de vocaal [a:] met behulp van een chronometer (C510-B, Oregon Scientific). De deelnemers werden gevraagd maximaal in te ademen en de [a:] zo lang als mogelijk aan te houden. Tijdens fonatie werden de deelnemers visueel en verbaal aangemoedigd. Het beste resultaat van drie pogingen werd weerhouden. Als een deelnemer onvoldoende inademde of foneerde op een abnormale frequentie of intensiteit, werd de testing stopgezet en opnieuw afgenomen. De VC werd eveneens in zittende houding gemeten met behulp van een spirometer (Riester). De deelnemers werden gevraagd maximaal in te ademen en maximaal uit te blazen in het mondstuk van de spirometer. Ook nu werden de deelnemers visueel en verbaal gecoacht. Wanneer een deelnemer onvoldoende inademde, lucht verloor naast het mondstuk of onvoldoende uitblies werd de testing hernomen. Het PQ werd als volgt berekend: $PQ = VC/MPT$.

Fonetografie

Fonetogrammen werden afgenomen volgens de richtlijnen van de Union of European Phoniatricians (Schutte & Seidner, 1983) met behulp van het Computerized Speech Lab (CSL, model 4500, Kay Elemetrics Corporation). De deelnemers werden gevraagd de vocaal [a:] te foneren op achtereenvolgens normale frequentie en intensiteit, hoogste frequentie (F_{0-high}), laagste frequentie (F_{0-low}), stilste intensiteit (I_{low}) en luidste intensiteit (I_{high}). Verder werden het frequentie- ($F_{0-range}$) en intensiteitsbereik (I_{range}) bepaald. Vormkarakteristieken van het fonetogram werden niet in acht genomen.

Akoestische analyses

De akoestische analyses omvatten de bepaling van enkele perturbatie-, ruisgerelateerde en frequentieparameters. Jitter, shimmer en noise-to-harmonic ratio (NHR) werden berekend met behulp van het CSL. De deelnemers werden gevraagd luidop tot drie te tellen en vervolgens de vocaal [a:] aan te houden op normale frequentie en intensiteit gedurende ten minste 4 seconden. De analyses werden uitgevoerd op een hieruit geselecteerd mid-vowel segment. De bepaling van de frequentieparameters was gebaseerd op video-opnames (Sony HDR-SR1E camcorder) van de deelnemers tijdens het luidop lezen van een gestandaardiseerde tekst (“De noordenwind en de zon”, International Phonetic Association, 1974). Hieruit werd het audio-signaal geëxtraheerd met behulp van Adobe Audition 3.0 en vervolgens geconverteerd naar een WAV-bestand met behulp van AoA Audio Extractor 1.2.5. Fundamentele frequentie (F_0) en diens standaarddeviatie (STD) werden berekend met behulp van het CSL. Een maat voor toonhoogtevariatie (F_0 -variatie) werd bekomen door middel van Praat en een speciaal daartoe ontwikkeld Praat script (Paul Corthals). Deze maat is de som van de absolute waarden van alle F_0 -verschillen tussen het 5de en 95ste percentiel over de volledige opname gedeeld door de duur van de opname en geeft zodoende een beeld van zowel de uitgebreidheid als snelheid van de toonhoogtebewegingen.

Dysphonia Severity Index

De Dysphonia Severity Index (DSI, Wuyts et al., 2000) kan beschouwd worden als een objectief correlaat van gepercipieerde stemkwaliteit. De combinatie van gewogen variabelen die resulteert in de DSI is: $DSI = 0,13 \times MPT + 0,0053 \times F_{0-high} - 0,26 \times I_{low} - 1,18 \times jitter + 12,4$. De DSI varieert tussen 5 (goede stem) en -5 (slechte stem), maar kan deze uitersten ook overschrijden. Een $DSI \geq 1,6$ kan geïnterpreteerd worden als normaal (De Bodt, Heylen, Mertens, Vanderwegen, & Van de Heyning, 2008).

Voice Handicap Index

De Voice Handicap Index (VHI, Jacobson et al., 1997) werd ontwikkeld om de psychosociale gevolgen van stemproblemen te kwantificeren en is beschikbaar in een Nederlandstalige versie (De Bodt et al., 2000). De VHI bestaat uit 30 beweringen die door de patiënt gescoord worden op een vijfpuntenschaal: “Nooit” (0), “bijna nooit” (1), “soms” (2), “bijna altijd” (3) en “altijd” (4). Sommige beweringen peilen naar functionele beperkingen (F), andere naar fysieke beperkingen (P) en nog andere naar de emotionele beleving (E) van het stemprobleem door de patiënt (De Bodt et al., 2008). De totale VHI score varieert tussen 0 en 120. Hoe hoger de score, hoe groter de psychosociale impact van het stemprobleem.

Statistische verwerking

De statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van SPSS versie 15.0 en 17.0, met het significantieniveau vastgelegd op $\alpha = 0,05$. Als de distributie van een variabele de normaal-

verdeling benaderde, werd een parametrische test uitgevoerd. Indien dit niet het geval was, werd de niet-parametrische tegenhanger gebruikt. De distributie van een variabele werd als afwijkend van de normaalverdeling beschouwd indien voldaan was aan één van de volgende eigenschappen:

1. Het verschil tussen het gemiddelde en de mediaan was groter dan 0,3 keer de standaarddeviatie.
2. De waarde van de skewness of kurtosis was groter dan 4 keer de standaardfout.
3. De p -waarde van de Kolmogorov-Smirnovtest of de Shapiro Wilk's test was kleiner dan 0,01.
4. Er was een outlier met grote impact op het gemiddelde aanwezig.

Resultaten

Tabel 2 toont de resultaten van het objectieve luik van het stemonderzoek. Hierbij werden de data van de mannelijke en vrouwelijke deelnemers apart verwerkt.

Aërodynamische metingen

Van de drie uitgevoerde aërodynamische metingen leverde enkel VC een significant verschil op. De VC van zowel de mannelijke als vrouwelijke NF1-patiënten bleek kleiner dan de VC van de mannelijke (Mann-Whitney-toets, $p = 0,042$) en vrouwelijke (t -toets, $p = 0,004$) controlepersonen.

Fonetografie

Zowel het frequentie- als intensiteitsbereik voor zowel de mannelijke als vrouwelijke NF1-patiënten was kleiner in vergelijking met de mannelijke (t -toets, $p = 0,011$ voor $F_{0-range}$ en t -toets, $p < 0,001$ voor I_{range}) en vrouwelijke (Mann-Whitney-toets, $p < 0,001$ voor $F_{0-range}$ en t -toets, $p = 0,010$ voor I_{range}) controlepersonen. Bij de vrouwelijke deelnemers was het fonetogram van de NF1-patiënten aan de discant zijde beknot, met significant lagere hoogste tonen (Mann-Whitney-toets, $p < 0,001$) en stillere luidste tonen (t -toets, $p = 0,002$). Bij de mannelijke deelnemers vertoonden de NF1-patiënten naast significant lagere hoogste tonen (Mann-Whitney-toets, $p = 0,015$) en stillere luidste tonen (Mann-Whitney-toets, $p = 0,027$) daarenboven ook significant luidere stilste tonen (Mann-Whitney-toets, $p = 0,001$) en een tendens tot hogere laagste tonen (t -toets, $p = 0,053$). Zodoende bleek het fonetogram van de mannelijke NF1-patiënten aan beide zijden beperkt.

Tabel 2: Aërodynamische metingen, fonetografie, akoestische analyses en DSI. \bar{y} = gemiddelde; s = standaarddeviatie. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

	Mannen					Vrouwen				
	NF1		Controle		p	NF1		Controle		p
	\bar{y}	s	\bar{y}	s		\bar{y}	s	\bar{y}	s	
MPT (s)	20,9	7,51	24,8	9,34	0,887	22,0	10,57	27,5	10,49	0,224
VC (ml)	3989	697,2	4583	557,3	0,042*	2746	569,5	3530	563,8	0,004**
PQ (ml/s)	232,3	149,18	202,3	53,53	0,776	158,2	88,18	139,8	41,29	0,852
F_{0-low} (Hz)	100,5	23,08	84,1	13,21	0,053	145,2	22,60	135,4	20,95	0,296
F_{0-high} (Hz)	440,2	140,78	600,3	135,19	0,015*	706,6	204,82	1081,3	103,48	< 0,001**
$F_{0-range}$ (Hz)	339,7	146,84	516,2	138,45	0,011*	561,4	215,97	946,0	101,70	< 0,001**
I_{low} (dBSPL)	71,1	6,17	61,7	4,23	0,001**	63,3	3,43	62,9	2,81	0,763
I_{high} (dBSPL)	107,4	5,81	113,3	5,09	0,027*	104,1	5,71	112,4	5,34	0,002**
I_{range} (dBSPL)	36,3	9,31	51,7	7,04	< 0,001**	40,8	7,69	49,5	6,79	0,010*
Jitter (%)	0,9	0,39	1,3	0,87	0,267	1,4	0,91	1,1	0,48	0,385
Shimmer (%)	2,2	0,83	3,1	1,09	0,068	2,5	1,08	2,5	0,59	0,925
NHR	0,1	0,05	0,1	0,04	0,563	0,1	0,04	0,1	0,04	0,556
F_0 (Hz)	133,9	19,63	131,6	14,76	0,771	210,2	24,56	197,4	18,20	0,182
STD (Hz)	15,7	3,58	19,5	4,76	0,059	24,1	7,01	32,0	7,63	0,019*
F_0 -variatie (Hz/s)	85,0	18,76	103,5	28,80	0,111	224,7	57,38	222,0	49,44	0,926
DSI	-2,1	2,38	1,3	2,50	0,006**	0,9	2,08	4,1	2,00	0,001**

Akoestische analyses

Wat betreft de akoestische analyses hadden de vrouwelijke NF1-patiënten een significant kleinere STD dan de vrouwelijke controlepersonen (t -toets, $p = 0,019$). Bij de mannelijke deelnemers observeerden we eenzelfde tendens (t -toets, $p = 0,059$). Voor de overige akoestische parameters konden geen significante verschillen worden aangetoond.

Dysphonia Severity Index

De DSI was voor zowel de mannelijke als vrouwelijke NF1-patiënten significant kleiner in vergelijking met de DSI van de mannelijke (t -toets, $p = 0,006$) en vrouwelijke controlepersonen (t -toets, $p = 0,001$).

Voice Handicap Index

De behaalde VHI-scores worden weergegeven in Tabel 3. De NF1-patiënten en controlepersonen verschilden significant van elkaar voor wat betreft totale score (t -toets, $p < 0,001$), functionele subscore (t -toets, $p < 0,001$) en emotionele subscore (Mann-Whitney-toets, $p < 0,001$), met telkens hogere scores voor de NF1-patiënten. Binnen de NF1-groep bleken de mannelijke en vrouwelijke patiënten niet significant van elkaar te verschillen, noch voor totale VHI-score, noch voor één van de subscores (Mann-Whitney-toets, $p = 0,662$ voor totale VHI-score, t -toets, $p = 0,733$ voor F-schaal, Mann-Whitney-toets, $p = 0,965$ voor E-schaal en t -toets, $p = 0,192$ voor P-schaal). Verder correleerde totale VHI-score niet met DSI-score (Pearson correlatiecoëfficiënt $r = -0,188$, $p = 0,329$), maar wel met leeftijd (Pearson correlatiecoëfficiënt $r = 0,402$, $p = 0,031$). Namelijk, oudere NF1-patiënten vertoonden hogere totale VHI-scores.

Tabel 3: VHI-scores. \bar{y} = gemiddelde; s = standaarddeviatie. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

	NF1		Controle		p
	\bar{y}	s	\bar{y}	s	
F	8,9	5,77	3,3	2,13	< 0,001**
E	7,8	8,13	1,4	1,72	< 0,001**
P	8,4	6,84	5,7	4,28	0,075
Totaal	25,1	18,85	10,4	6,60	< 0,001**

Discussie

Dit onderzoek stelde zich tot doel de stem van NF1-patiënten verder te documenteren door middel van objectieve evaluaties. Namelijk, voor zover ons bekend, baseerden eerdere onderzoeken zich hoofdzakelijk op perceptuele beoordelingen om de stem van deze patiënten

te beschrijven. Twee descriptieve termen die vaak worden teruggevonden in de literatuur zijn heesheid en monotonie. Echter, het huidige onderzoek kon geen significante verschillen aantonen tussen NF1-patiënten en controlepersonen voor de uitgevoerde perturbatie- of ruisgerelateerde parameters. Zodoende blijken NF1-patiënten niet heser dan personen zonder deze aandoening. Ook de monotone indruk kan niet bevestigd worden aan de hand van de resultaten van dit onderzoek. Hoewel de STD significant kleiner was bij NF1-patiënten dan bij controlepersonen, vonden we geen significante verschillen voor toonhoogtevariatie. NF1-patiënten maken dus wel degelijk toonhoogtebewegingen, maar de uitgebreidheid waarmee ze dit doen zou niet zo groot als bij gezonde personen.

Desondanks kunnen we stellen dat NF1-patiënten, in vergelijking met de normale populatie, beschikken over een verminderde stemkwaliteit. De gemiddelde DSI-score van de NF1-groep bleek significant kleiner dan deze van de controlegroep en was bovendien kleiner dan 1,6. Zoals eerder aangegeven is de DSI gebaseerd op een gewogen combinatie van MPT, F_{0-high} , I_{0-low} en jitter. Aangezien MPT en jitter niet significant verschilden tussen NF1-patiënten en controlepersonen, draagt onzes inziens vooral het beperktere stembereik bij tot de geobserveerde lagere DSI-scores in de NF1-populatie. In tegenstelling tot MPT, hield VC wel een significant verschil in. Met name, NF1-patiënten vertonen een gereduceerde VC ten opzichte van personen zonder NF1. Het frequent voorkomen van een kleine gestalte kan een mogelijke verklaring vormen, maar bij gebrek aan data over lichaamslengte kon het huidige onderzoek hierover geen uitsluitsel bieden.

We kunnen ons afvragen of de bij NF1-patiënten geobserveerde stembevindingen kunnen beschouwd worden als 'stemproblemen'. In dit opzicht stelden Alivuotila et al. (2010) dat iemands spraakkenmerken pas een probleem vormen als hij of zij hinder ondervindt in het dagelijks functioneren. Hoewel de totale VHI-score van de NF1-groep inderdaad significant hoger was dan deze van de controlegroep, willen we opmerken dat de impact van NF1 niet beperkt is tot de fysische manifestaties. Het sociaal en emotioneel functioneren worden eveneens aangetast (Kayl & Moore, 2000). Zöller & Rembeck (1999) voegen daar nog aan toe dat men mag verwachten dat een dergelijke chronische progressieve aandoening met toenevende leeftijd een grotere psychologische last wordt. De bevinding dat fysieke VHI-subscore niet significant verschilde tussen personen met en zonder NF1 en dat totale VHI-score correleerde met leeftijd, maar niet met DSI wijzen in de richting van een mogelijke flow-over van een psychofysische problematiek.

Tot slot willen we even stilstaan bij een beperking van dit onderzoek. Het aantal proefpersonen is gering. Vooral het verder opsplitsen van de proefgroepen naar geslacht doet de statistische power afnemen. Anderzijds mogen we niet uit het oog verliezen dat we hier te maken hebben met een aandoening die voorkomt bij 1 op 3000 à 4000 personen, wat het verzamelen van grote aantallen proefpersonen bemoeilijkt.

Besluit

In vergelijking met de normale populatie vertonen NF1-patiënten een kleinere VC, minder grote toonhoogtebewegingen en een beperkter stembereik. Vooral dit laatste resulteert in

een verminderde stemkwaliteit. Dit wil niet meteen zeggen dat alle NF1-patiënten kampen met stemproblemen. In ieder geval moeten we bij het interpreteren van tests die peilen naar de impact van stem op het dagelijkse leven rekening houden met een mogelijke flow-over van psychofysische aspecten eigen aan de ziekte.

Dankbetuiging

Marjan Cosyns ontving een Aspirantenbeurs van het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek - Vlaanderen.

Referenties

- Alivuotila, L., Hakokari, J., Visnapuu, V., Korpijaakko-Huuhka, A., Aaltonen, O., Happonen, R., et al. (2010). Speech characteristics in neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152A, 42-51.
- Boyd, K.P., Korf, B.R., & Theos, A. (2009). Neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61, 1-16.
- Cawthon, R.M., Weiss, R., Xu, G., Viskochil, D., Culver, M., Stevens, J., et al. (1990). A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA Sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell*, 62, 193-201.
- Cosyns, M., Mortier, G., Corthals, P., Janssens, S., & Van Borsel, J. (2011). Voice characteristics in adults with neurofibromatosis type 1. *Journal of Voice*, 25, 759-764.
- Cosyns, M., Mortier, G., Janssens, S., & Van Borsel, J. (2012). Voice-related quality of life in adults with neurofibromatosis type 1. *Journal of Voice*, 26, e57-e62.
- De Bodt, M., Heylen, L., Mertens, F., Vanderwegen, J., & Van de Heyning, P. (2008). *Stemstoornissen. Handboek voor de klinische praktijk*. Antwerpen - Apeldoorn: Garant.
- De Bodt, M., Jacobson, B., Musschoot, S., Zaman, S., Heylen, L., Mertens, F., et al. (2000). De Voice Handicap Index: Een instrument voor het kwantificeren van de psychosociale consequenties van stemstoornissen. *Logopedie*, 13, 29-33.
- Ferner, R.E. (2010). The neurofibromatoses. *Practical Neurology*, 10, 82-93.
- International Phonetic Association (1974). *The Principles of the International Phonetic Association*. London, UK: International Phonetic Association.
- Jacobson, B.H., Johnson, A., Grywalski, C., Silbergleit, A., Jacobson, G., Benninger, M.S., et al. (1997). The Voice Handicap Index: Development and validation. *American Journal of Speech Language Pathology*, 6, 66-70.
- Kayl, A.E., & Moore, B.D. (2000). Behavioral phenotype of neurofibromatosis type 1. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6, 117-124.
- Korf, B.R., & Rubenstein, A.E. (2005). *Neurofibromatosis. A Handbook for Patients, Families, and Health Care Professionals (2nd ed.)*. New York: Thieme Medical Publishers.
- Lee, M., & Stephenson, D.A. (2007). Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Current Opinion in Neurology*, 20, 135-141.

- Lorch, M., Ferner, R., Golding, J., & Whurr, R. (1999). The nature of speech and language impairment in adults with neurofibromatosis 1. *Journal of Neurolinguistics*, 12, 157-165.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference (1988). Neurofibromatosis. Conference statement. *Archives of Neurology*, 45, 575-578.
- Noble, F., Kornberg, A.J., Elder, J.E., & Delatycki, M.B. (2007). Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 43, 55-59.
- North, K. (1993). Neurofibromatosis type 1: Review of the first 200 patients in an Australian clinic. *Journal of Child Neurology*, 8, 395-402.
- North, K. (2000). Neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 119-127.
- Riccardi, V.M. (1992). *Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History, and Pathogenesis (2nd ed.)*. Baltimore & London: Johns Hopkins University Press.
- Schutte, H.K., & Seidner, W. (1983). Recommendations by the Union of European Phoniatrians (UEP): Standardizing voice area measurement/phonetography. *Folia Phoniatica et Logopaedica*, 35, 286-288.
- Solot, C.B., Zackai, E.H., Obringer, A.C., Konkle, D.F., Handler, S., & Meadows, A.T. (1998). Communicatiestoornissen bij kinderen met neurofibromatose type 1. In A.E. Rubenstein & B.R. Korf (Eds.), *Neurofibromatose. Handboek voor patiënten, familieleden en professionele begeleiders (pp. 83-95)*. Leuven-Apeldoorn: Garant.
- Thompson, H.L., Viskochil, D.H., Stevenson, D.A., & Chapman, K.L. (2010). Speech-language characteristics of children with neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152A, 284-290.
- Tongsgard, J.H. (2006). Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Seminars in Pediatric Neurology*, 13, 2-7.
- Viskochil, D., Buchberg, A.M., Xu, G., Cawthon, R.M., Stevens, J., Wolff, R.K., et al. (1990). Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell*, 62, 187-192.
- Wallace, M.R., Marchuk, D.A., Andersen, L.B., Letcher, R., Odeh, H.M., Saulino, A.M., et al. (1990). Type 1 neurofibromatosis gene: Identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*, 249, 181-186.
- Wuyts, F.L., De Bodt, M.S., Molenberghs, G., Remacle, M., Heylen, L., Millet, B., et al. (2000). The Dysphonia Severity Index: An objective measure of vocal quality based on a multi-parameter approach. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 43, 796-809.
- Zöller, M.E.T., & Rembeck, B. (1999). A psychiatric follow-up of adult patients with neurofibromatosis type 1. *Journal of Psychiatric Research*, 33, 63-68.