





+



### Spieren en brein: cognitie en gedrag



**HUIDIGE STAND VAN ZAKEN EN NIEUWE INTWIKKELINGEN**  
 Dr. Jos Hendriksen klinisch neuropsycholoog  
 Kempenhaeghe, centrum voor neurologische  
 leerstoornissen

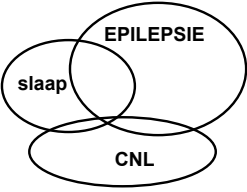


## EXPERTISE CENTRUM

Kempenhaeghe / MUMC+  
Expertise centrum Duchenne/ Becker

INLEIDING






## DIAGNOSTISCHE OVERSCHADUWING

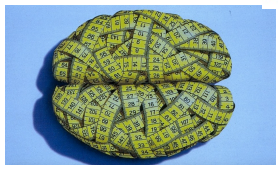
DIAGNOSTIC OVERSHADOWING

THEMA VAN LEZING



**AANWEZIGHEID VAN ENE CONDITIE/ZIEKTE INTERFEREERT  
 MET DE ONDERKENNING VAN ANDERE CONDITIE**






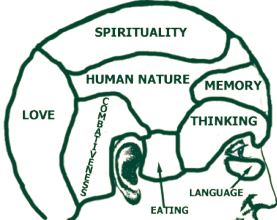
OVERZICHT

- Hoe leert het brein? ONTWIKKELING LEREN BEGRIPEN VIA EEN AANTAL KERNBEGRIJPEN
- Diagnostische overshadowing GEMISTE DIAGNOSES OMDAT ZE OVERSCHADUWD WORDEN DOOR ANDERE PROBLEMEN
- Enkele recente inzichten NIEUWE INZICHTEN VANUIT DE PSYCHOLOGIE

HOE LEERT HET BREIN?




## VAN LOCALISATIE NAAR NEURALE NETWERKEN



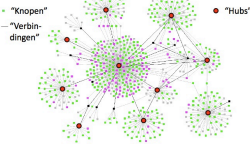
FROM LOCALISATION TO NEURAL NETWORKS

HOE LEERT HET BREIN?



## NEURALE NETWERKEN: CONNECTIONS AND CONNECTIVITY

1. "Small-world" structuur



De wereld bestaat uit netwerken en deze hebben geen random structuur: small world  
Hubs zijn centraal in netwerken.

Bijv 5.9 stappen verwijderd van kennismaking met Paus  
Via hubs kan info heel snel van ene naar andere kant.

HOE LEERT HET BREIN?



## INHIBITIE stop-gedrag

**Inhibitiecontrole :**

Stoppen met oud gedrag om plaats te maken voor nieuw gedrag

Video: Marshmellow experiment.

INHIBITION AS A GENERAL PRINCIPLE OF DEVELOPMENT

HOE LEERT HET BREIN?



## REORGANISEREN

steeds efficiëntere manier van verwerking van informatie



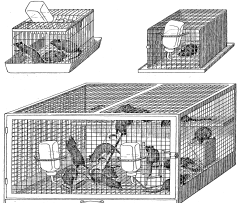
### WAT ZIET U?

ONTWIKKELEN IS REORGANISEREN.  
NIEUWE INFORMATIE WORDT ALTIJD VERTAALD IN HET KADER VAN BESTAANDE KENNIS.

REORGANIZING NOVELTY

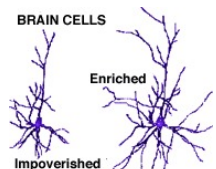
**HOE LEERT HET BREIN?**

**OMGEVINGSINVLOED**  
ENVIRONMENTAL INFLUENCE



After Rosenzweig, Bennett & Diamond: "Brain Changes in Response to Experience".  
*Scientific American*, 1972.

**BRAIN CELLS**




Impoverished      Enriched

**HOE LEERT HET BREIN?**

LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER  
Centrum voor Neurologische Leeren-ontwikkelingsstoornissen  
Kempenhaghe

**STRUCTUUR VAN HET BREIN**  
LEIDEN-KEMPENHAGHE STUDIE




**Reduced Cerebral Gray Matter and Altered White Matter in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy**

Nathalie Doorenweerd, MSc,<sup>1,2,3</sup> Chiara S. Straathof, MD,<sup>3</sup> Eve M. Dumas, PhD,<sup>3</sup> Pietro Spitali, PhD,<sup>4</sup> Ieke B. Ginjjaar, PhD,<sup>5</sup> Beatrijs H. Wokke, MD,<sup>3</sup> Debby G. Schrans, MSc,<sup>6</sup> Janneke C. van den Bergen, MD,<sup>3</sup> Erik W. van Zwet, PhD,<sup>7</sup> Andrew Webb, PhD,<sup>1</sup> Mark A. van Buchem, MD, PhD,<sup>1</sup> Jan J. Verschuuren, MD, PhD,<sup>3</sup> Jos G. Hendriksen, PhD,<sup>8</sup> Erik H. Niks, MD, PhD,<sup>3</sup> and Hermien E. Kan, PhD<sup>1</sup> **ANN NEUROL** 2014;76:403-411

**LEREN EN GEDRAG**

**NEUROBIOLOGISCHE ONTWIKKELINGSSTOORNISSEN**  
Indien onbehandeld kan dit ernstige gevolgen hebben



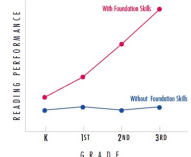
DSM-5  
Aandachtdeficiëntie- / hyperactiviteitsstoornis

BOOM  
NIP

Aandachtdeficiëntiestoornis (ADHD)  
Dyslexie  
Dyscalculie

**LEREN EN GEDRAG**


**MATTHEUS EFFECT:**  
EARLY DETECTION IMPORTANT FOR SECONDARY EFFECTS  
Matthew Effect in Reading




• Secundaire gevolgen:

- Lage zelfwaarde
- Gedragsproblemen
- School uitval
- Sociale problemen

"De rijken worden rijker en de armen worden armer"  
preventie van secundaire gevolgen.




  
 Centrum voor Neurologische Leeren ontwikkelingsstoornissen  
 Kempenhaeghe

## RECENTE STUDIE (2015)

Original Article  
Journal of Child Neurology  
© The Author(s) 2015  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0885426615574426  
jcn.sagepub.com  
SAGE

### Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy

Rudaina Banihani, MD<sup>1,2,3</sup>, Sharon Smile, DM (Peds)<sup>1,2,3,4</sup>, Grace Yoon, MD<sup>1,2</sup>, Annie Dupuis, PhD<sup>5</sup>, Maureen Mostek, MA<sup>2</sup>, Andrea Snider, PhD<sup>1</sup>, and Laura McAdam, MD<sup>1,5\*</sup>

**Table 4. Prevalence of Comorbidities.**

Comorbidity	% (95% CI)
LD	44.0 (31.2; 57.6)
ID	18.6 (9.7; 30.9)
ADHD	32.2 (20.6; 45.6)
ASD	15.3 (7.2; 27.0)
Anxiety	27.1 (16.4; 40.3)
OCD	5.1 (1.1; 14.2)

Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ASD, autism spectrum disorders; ID, intellectual disability; LD, learning disability; OCD, obsessive-compulsive disorder.


LEREN EN GEDRAG

## PREVALENTIE ADHD :

Hoe vaak komt het voor?

Overzichtsstudie  
N=102 studies ; 171,756 mensen

Prevalentie = 5.29%  
(Geen verschil tussen Europa en Vs)




Polanczyk, Silva de Lima (2007). The world wide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. The American Journal of Psychiatry, 164, 942-948

ADHD


  
 Centrum voor Neurologische Leeren ontwikkelingsstoornissen  
 Kempenhaeghe


## INHIBITIE THEORIE (RUSSEL BARKLEY)

Kernprobleem is moeite met stopgedrag



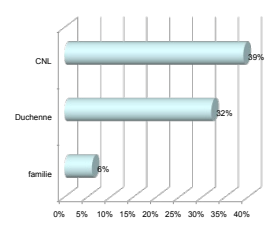

Daardoor: effect straf en beloning is beperkt

ADHD


  
 Centrum voor Neurologische Leeren ontwikkelingsstoornissen  
 Kempenhaeghe

## NIET AANGEBOREN - ADHD:

angeboren en neurologisch bepaald



Categorie	Percentage
CNL	30%
Duchenne	32%
familie	8%

266 kinderen met ADHD van de aangemelde  
863 kinderen met een neurologisch beeld

EUROPEAN JOURNAL OF  
PAEDIATRIC  
NEUROLOGY

ADHD



## OOG BEWEGINGEN EN HERSENFUNCTIENEREN

**EYE TRACKING**



*the eyes are the window to the soul ...*  
-Leonardo da Vinci







  




## ontwikkeling van een virtuele computeromgeving om aandacht te diagnosticeren en te trainen.

**EYE TRACKING**





## TIJDSBESEF

IN SYNC LOPEN MET DE OMGEVING OM JE HEEN:

**TIJDSBESEF**

**"onmiddellijk"**

Of

**"snel"**

Staying on task  
Following Directions  
Following Routines  
Following Self-Care

Organization

Test Materials  
Concepts & Ideas

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. 2010

Vragenlijst Tijdsbeseffing - J. Hendriks, versie november 2010

A. In welke drie onderdelen of fasen?

1. In welke drie onderdelen of fasen?

2. In welke drie onderdelen of fasen?

3. In welke drie onderdelen of fasen?

4. In welke drie onderdelen of fasen?

5. In welke drie onderdelen of fasen?

6. In welke drie onderdelen of fasen?

7. In welke drie onderdelen of fasen?

8. In welke drie onderdelen of fasen?

9. In welke drie onderdelen of fasen?

10. In welke drie onderdelen of fasen?

11. In welke drie onderdelen of fasen?

12. In welke drie onderdelen of fasen?

13. In welke drie onderdelen of fasen?

14. In welke drie onderdelen of fasen?

15. In welke drie onderdelen of fasen?

16. In welke drie onderdelen of fasen?

17. In welke drie onderdelen of fasen?

18. In welke drie onderdelen of fasen?

19. In welke drie onderdelen of fasen?

20. In welke drie onderdelen of fasen?

21. In welke drie onderdelen of fasen?

22. In welke drie onderdelen of fasen?

23. In welke drie onderdelen of fasen?

24. In welke drie onderdelen of fasen?

25. In welke drie onderdelen of fasen?

26. In welke drie onderdelen of fasen?

27. In welke drie onderdelen of fasen?

28. In welke drie onderdelen of fasen?

29. In welke drie onderdelen of fasen?

30. In welke drie onderdelen of fasen?

31. In welke drie onderdelen of fasen?

32. In welke drie onderdelen of fasen?

33. In welke drie onderdelen of fasen?

34. In welke drie onderdelen of fasen?

35. In welke drie onderdelen of fasen?

36. In welke drie onderdelen of fasen?

37. In welke drie onderdelen of fasen?

38. In welke drie onderdelen of fasen?

39. In welke drie onderdelen of fasen?

40. In welke drie onderdelen of fasen?

41. In welke drie onderdelen of fasen?

42. In welke drie onderdelen of fasen?

43. In welke drie onderdelen of fasen?

44. In welke drie onderdelen of fasen?

45. In welke drie onderdelen of fasen?

46. In welke drie onderdelen of fasen?

47. In welke drie onderdelen of fasen?

48. In welke drie onderdelen of fasen?

49. In welke drie onderdelen of fasen?

50. In welke drie onderdelen of fasen?

51. In welke drie onderdelen of fasen?

52. In welke drie onderdelen of fasen?

53. In welke drie onderdelen of fasen?

54. In welke drie onderdelen of fasen?

55. In welke drie onderdelen of fasen?

56. In welke drie onderdelen of fasen?

57. In welke drie onderdelen of fasen?

58. In welke drie onderdelen of fasen?

59. In welke drie onderdelen of fasen?

60. In welke drie onderdelen of fasen?

61. In welke drie onderdelen of fasen?

62. In welke drie onderdelen of fasen?

63. In welke drie onderdelen of fasen?

64. In welke drie onderdelen of fasen?

65. In welke drie onderdelen of fasen?

66. In welke drie onderdelen of fasen?

67. In welke drie onderdelen of fasen?

68. In welke drie onderdelen of fasen?

69. In welke drie onderdelen of fasen?

70. In welke drie onderdelen of fasen?

71. In welke drie onderdelen of fasen?

72. In welke drie onderdelen of fasen?

73. In welke drie onderdelen of fasen?

74. In welke drie onderdelen of fasen?

75. In welke drie onderdelen of fasen?

76. In welke drie onderdelen of fasen?

77. In welke drie onderdelen of fasen?

78. In welke drie onderdelen of fasen?

79. In welke drie onderdelen of fasen?

80. In welke drie onderdelen of fasen?

81. In welke drie onderdelen of fasen?

82. In welke drie onderdelen of fasen?

83. In welke drie onderdelen of fasen?

84. In welke drie onderdelen of fasen?

85. In welke drie onderdelen of fasen?

86. In welke drie onderdelen of fasen?

87. In welke drie onderdelen of fasen?

88. In welke drie onderdelen of fasen?

89. In welke drie onderdelen of fasen?

90. In welke drie onderdelen of fasen?

91. In welke drie onderdelen of fasen?

92. In welke drie onderdelen of fasen?

93. In welke drie onderdelen of fasen?

94. In welke drie onderdelen of fasen?

95. In welke drie onderdelen of fasen?


96. In welke drie onderdelen of fasen?

97. In welke drie onderdelen of fasen?

98. In welke drie onderdelen of fasen?

99. In welke drie onderdelen of fasen?


100. In welke drie onderdelen of fasen?




## ANDER TIJDSBESEF BIJ DMD

**TIJDSBESEF**

- schatten gebeurtenissen significant langer in dan controle jongens.
- Wachtgedrag is belangrijk thema wat ze moeten leren naarmate ze ouder worden.






**LEESPROBLEMEN**

### PREVALENTIE DYSLEXIE :

Hoevaak komt het voor?

Prevalentie in normale populatie varieert van 2 to 17 %

NL = 3.6%



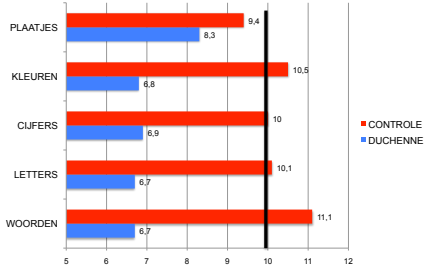
**LEESPROBLEMEN**

LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

Centrum voor Neurologische Leer- en ontwikkelingsstoornissen  
Kempenhaghe

### SNEL BENOEMEN:

N=32 Duchenne Jongens en 22 controle jongens



Categorie	Controle	Duchenne
PLAATJES	9.4	8.3
KLEUREN	10.5	8.8
CLUFERS	10	8.9
LETTERS	10.1	8.7
WOORDEN	11.1	8.7

**LEESPROBLEMEN**

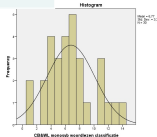
LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

Centrum voor Neurologische Leer- en ontwikkelingsstoornissen  
Kempenhaghe

### LEESNIVEAU:

N=32 Duchenne Jongens en 22 controle jongens

	DMD	Controle
Gemiddeld	33%	90%
Laag	40%	10%
Zeer laag	27%	0%



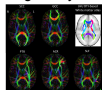
**LEESPROBLEMEN**

LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

### BEELDVORMING

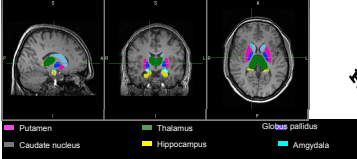
N=32 Duchenne Jongens en 22 controle jongens

DTI figuur met de fibers die werden geanalyseerd




	DMD	Controle
Gemiddeld	33%	90%
Laag	40%	10%
Zeer laag	27%	0%

de subcorticale volumes



- Pulvinar
- Caudate nucleus
- Thalamus
- Hippocampus
- Globus pallidus
- Amygdala



**REKENPROBLEMEN**

**RUIMTELIJK DENKEN:**  
Welke koe heeft het meeste gras om op te eten?

hoeveelheidbegrip

**REKENPROBLEMEN**

**TRIPLE CODE MODEL**  
De Haene

Getal begrip omvat drie codes

**kwantiteit**

Cijfer <69> ↔ Cijferwoorden <negenenzestig>

Maastricht UMC+ Centrum voor Neurologische Leeren- en ontwikkelingsstoornissen

**DUCHENNE EN EPILEPSIE**

Studie	Duchenne populatie (%)	Controle populatie (%)
Goodwin et al. (1997)	3,1 (N = 255)	0,5
Etemadifar & Molaei (2004)	12,3 (N = 57)	0,5

Neuroscience and Biobehavioral Reviews 51 (2015) 255–262

Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/mbiorrev](http://www.elsevier.com/locate/mbiorrev)

Review

A possible role of dystrophin in neuronal excitability: A review of the current literature

Ruben G.F. Hendriksen<sup>1,\*</sup>, Govert Hoogland<sup>2,3</sup>, Sandra Schipper<sup>1</sup>, Jos G.M. Hendriksen<sup>4,5</sup>, Johan S.H. Vles<sup>6,7,1</sup>, Marlien W. Aalbers<sup>8,9,1</sup>

Afwezigheid van dystrophine is gerelateerd aan verhoogde exiteerbaarheid/prikkelbaarheid van het brein.


**OVERSCHADUWING**  
conclusie

**CONCLUSIE**

- Duchenne toont vaak comorbiditeit
- Vroeg opsporing is van belang
- Protocolair gaan vastleggen in NL
- Follow up in het kader van lopende trials

Bijna 30% heeft ADHD  
40% heeft leesproblemen  
Verder ook vaker neuropsychiatrie





### STANDAARD SCREENING

De THEMA'S op vier momenten

LEEFTIJD	0-6	6-10	10-15	>15	
<b>DIAGNOSTIEK</b>	<b>Cognitief</b>	Spraak IQ	Lezen Rekenen concentratie	Schoolkeuze	
	<b>Gedrag+ Emotie</b>	Autisme	ADHD Dwang Angst Sociaal	Identiteits vorming	Transitie Acceptatie Depressie

nature  
**medicine**


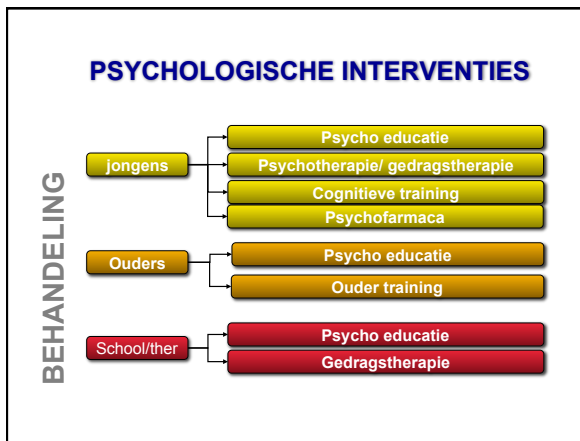
© 2015 Nature America, Inc. All rights reserved.

**Functional correction in mouse models of muscular dystrophy using exon-skipping tricyclo-DNA oligomers**

Aurélie Goyenvallé<sup>1</sup>, Graziella Griffith<sup>1</sup>, Arran Babbs<sup>2</sup>, Samir El Andaloussi<sup>3,4</sup>, Kariem Ezzat<sup>4</sup>, Aurélie Avril<sup>1</sup>, Branislav Dugovic<sup>2</sup>, Rémi Chausse<sup>6,7</sup>, Arnaud Ferry<sup>8</sup>, Thomas Voit<sup>8</sup>, Helge Amthor<sup>1</sup>, Claudia Bühler<sup>9</sup>, Stefan Schürch<sup>9</sup>, Matthew J A Wood<sup>1</sup>, Kay E Davies<sup>2</sup>, Cyrille Vaillend<sup>6,7</sup>, Christian Leumann<sup>8</sup> & Luis Garcia<sup>1</sup>

**Recente dierstudies: het brein zou ook kunnen profiteren van gen-therapie.**

extent, the brain. Our results demonstrate for the first time a physiological improvement of cardio-respiratory functions and a correction of behavioral features in DMD model mice. This makes tC-DNA-ADON chemistry particularly attractive as a potential future therapy for patients with DMD and other neuromuscular disorders or with other diseases that are eligible for exon-skipping approaches requiring whole-body treatment.



 Centrum voor Neurologische Leer- en ontwikkelingsstoornissen  
Kempenhaeghe

**Dank voor uw aandacht !**



HendriksenJ@kempenhaeghe.nl