

Sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen bij vroegbehandelde PKU-patiënten



Student: L.A.R.D. Sauselé

Studentnummer: 1055860

Studierichting: Master Education and Child Studies

Specialisatie: Clinical Child and Adolescent Studies

Begeleiders:

MSc R. Jahja

Dr. S.C.J. Huijbregts

Datum: 14/10/2014

Universiteit Leiden

Inhoudsopgave

Samenvatting	4
Inleiding	5
Methoden	7
Participanten	7
Meetinstrumenten	8
Procedure	11
Analyse methoden.....	11
Resultaten	12
Sociaal-cognitief functioneren: PKU vs gezonde controlegroep onder de 18 jaar	12
Gedragsproblemen: PKU vs gezonde controlegroep onder de 18 jaar	12
Relatie sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen: participanten onder de 18 jaar	12
Gedragsproblemen: PKU vs gezonde controlegroep onder de 18 jaar, gecontroleerd voor sociaal-cognitief functioneren	12
Phe: verbanden met sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen (PKU onder de 18 jaar)	13
Sociaal-cognitief functioneren: PKU vs gezonde controlegroep boven de 18 jaar	15
Gedragsproblemen: PKU vs gezonde controlegroep boven de 18 jaar	16
Relatie sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen: participanten boven de 18 jaar	16
Phe: verbanden met sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen (PKU boven de 18 jaar)	16
Discussie	18
Literatuurlijst	21

Bijlage I : Interne consistentie van de gebruikte schalen van de CBCL in huidig onderzoek

Bijlage II : Interne consistentie van de gebruikte schalen van de ASR in huidig onderzoek

Bijlage III : Resultaten univariate en bivariate data-inspectie

Samenvatting

Doel: Vroegbehandelde PKU-patiënten werden met gematchte controleproefpersonen vergeleken op sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen om hierin meer inzicht te verkrijgen. Tevens is de relatie met concurrent Phe bestudeerd.

Methoden: De scores en reactietijden op *Face Recognition* en *Identification of Facial Emotions* (sociaal-cognitief functioneren) van de *Amsterdamse Neuropsychologische Taken* en de scores op de *Child Behavior Checklist of Adult Self-Report* (gedragsproblemen) van 41 PKU-patiënten onder de 18 jaar ($M = 11.02$, $SD = 3.35$) en 54 volwassen PKU-patiënten ($M = 28.66$, $SD = 6.75$) werden vergeleken met 48 gezonde controles onder de 18 jaar ($M = 11.56$, $SD = 3.12$) en 59 gezonde volwassen controles ($M = 25.87$, $SD = 5.89$).

Resultaten: Onafhankelijke t-toetsen toonden aan dat PKU-patiënten onder de 18 jaar significant minder accuraat waren in het herkennen van blijde gezichten ($p = .012$), gemiddeld trager in emotieherkenning waren ($p = .007$) en significant trager waren in het herkennen van verdrietige ($p = .002$), boze ($p = .010$) en bange gezichten ($p = .005$). Volwassen PKU-patiënten bleken significant minder accuraat in gezichtsherkenning ($p = .009$) en significant minder accuraat in het herkennen van gezichtsprofielen ($p < .001$) en blijde gezichten te zijn ($p = .035$). Daarnaast waren volwassen PKU-patiënten significant trager in emotieherkenning ($p = .031$) en in het herkennen van verdrietige ($p = .036$) en bange gezichten ($p = .019$). Verbanden met concurrent Phe zijn voor sociaal-cognitief functioneren niet gevonden. Wat gedragsproblemen betreft rapporteerden volwassen PKU-patiënten significant minder delinquent gedrag vergeleken met gezonde controles ($p = .010$). Verder is er een sterk positieve samenhang gevonden met concurrent Phe voor delinquent, agressief en externaliserend gedrag voor vroegbehandelde PKU-patiënten onder de 18 jaar ($r = .59$, $r = .54$ en $r = .58$).

Conclusie: De resultaten van dit onderzoek suggereren dat vroegbehandelde PKU-patiënten meer dan gezonde controleproefpersonen problemen ervaren in sociaal-cognitief functioneren. Bovendien was concurrent Phe positief gerelateerd aan delinquent, agressief en externaliserend gedrag voor patiënten onder de 18 jaar. Met name de jeugd blijkt een belangrijke periode te zijn voor de naleving van het Phe-arm dieet.

Inleiding

Fenylketonurie (PKU) is een erfelijke stofwisselingsziekte die bij ongeveer 1 op de 10.000-15.000 pasgeborenen in Nederland voorkomt (Janssens, Ruitenbeek & Trijbels, 2002). Het is een aandoening waarbij er sprake is van een sterk verminderde activiteit van het enzym genaamd fenylalanine hydroxylase (PAH) (MacLeod & Ney, 2010). Het gevolg hiervan is dat het aminozuur fenylalanine (Phe) nauwelijks tot helemaal niet wordt afgebroken waardoor Phe zich opstapelt in het bloed (Jahja et al., 2013). Indien onbehandeld, kan PKU leiden tot hersenschade en verstandelijke beperking (Diamond, Prevor, Callender & Druin, 1997).

De schadelijke effecten van verhoogde Phe-waarden zijn onder andere te verklaren door een tekort aan neurotransmitters als gevolg van een verstoord transport van essentiële aminozuren door de bloed-hersenbarrière (Surtees & Blau, 2000). Doordat Phe en enkele essentiële aminozuren gebruik maken van dezelfde transportmechanismen ontstaat er een tekort aan tyrosine en tryptofaan in de hersenen en een tekort aan neurotransmitters waarvan tyrosine en tryptofaan de precursors zijn (Diamond et al., 1997; Koch, Moseley, Yano, Nelson & Moats, 2003). Dit zijn neurotransmitters zoals dopamine en serotonine die een rol spelen in stemming en cognitieve functies (Diamond et al., 1997; Janssens et al., 2002; Young & Leyton, 2002). Daarnaast treedt dysmyelinisatie op als gevolg van hoge Phe-waarden wat op zijn beurt samenhangt met tekortkomingen in neuropsychologisch functioneren (Anderson et al., 2007; Siegel, Agranoff, Albers, Fisher & Uhler, 1999).

Door na de detectie van PKU direct met behandeling te starten is het mogelijk om ernstige hersenschade te voorkomen (Koch et al., 2003). De behandeling van PKU-patiënten bestaat uit een levenslang Phe-arm dieet en een aminozuurpreparaat als aanvulling op hun voeding (MacLeod & Ney, 2010). Daarnaast maken de PKU-patiënten met een restactiviteit van het PAH-enzym gebruik van het medicijn tetrahydrobiopterine (BH4) om de activiteit van PAH te verhogen, waardoor Phe beter omgezet wordt in tyrosine en Phe in het bloed daalt (Lindegren et al., 2013). Desondanks blijken vroegbehandelde PKU-patiënten nog steeds meer dan gezonde personen tekortkomingen ervaren in de uitvoering van vaardigheden waarbij de prefrontale cortex (PFC) betrokken is (Huijbregts et al., 2003; Leuzzi et al., 2004).

Sociale cognitie, eveneens aangestuurd door de PFC, omvat een aantal cognitieve vaardigheden die essentieel zijn voor sociale interactie (Forbes & Grafman, 2010). Dit zijn vaardigheden zoals het waarnemen en interpreteren van andermans intenties en gedrag en hoe hierop gereageerd wordt (Green et al., 2008). Echter is door een gebrek aan onderzoek onbekend of het sociaal-cognitief functioneren van vroegbehandelde PKU-patiënten tevens aangetast is (Jahja et al., 2013).

Daarnaast heerst er onduidelijkheid over gedragsproblemen bij vroegbehandelde PKU-patiënten. Deze onduidelijkheid komt voort uit inconsistente resultaten van voorgaande onderzoeken. Smith, Beasley, Wolff en Ades (1988) bijvoorbeeld, kwamen tot de bevinding dat vroegbehandelde PKU-patiënten meer internaliserend en externaliserend probleemgedrag (hyperactiviteit) vertoonden vergeleken met de gezonde controlegroep, in tegenstelling tot Weglage, Rupp en Schmidt (1994) die geen verschillen konden vinden tussen vroegbehandelde PKU-patiënten en gezonde proefpersonen. Verder vonden Arnold et al. (1998) een positief verband tussen *concurrent Phe* (Phe-waarden gemeten op de testdag) en gedragsproblemen, terwijl Griffiths, Tarrini en Robinson (1997) geen samenhang konden vinden voor deze variabelen.

Gezien de onduidelijkheden wat betreft gedragsproblemen en sociaal-cognitief functioneren bij vroegbehandelde PKU-patiënten is het van belang om hier onderzoek naar te verrichten. Om meer inzicht te krijgen in gedragsproblemen en problemen in sociaal-cognitief functioneren bij vroegbehandelde PKU-patiënten, staat in dit onderzoek de volgende vraag centraal: *In hoeverre vertonen vroegbehandelde PKU-patiënten gedragsproblemen en problemen in sociaal-cognitief functioneren en hoe is concurrent Phe hier gerelateerd aan?*

Om de hoofdonderzoeksvraag te kunnen beantwoorden zijn er een aantal deelvragen opgesteld die eerst beantwoord moeten worden. Als eerst wordt er onderzocht of gezonde personen en vroegbehandelde PKU-patiënten daadwerkelijk van elkaar verschillen in sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen. Twee aspecten van sociaal-cognitief functioneren zullen bestudeerd worden, namelijk gezichts- en emotieherkenning (Herba, De Bruijn, Althaus, Verheij & Ferdinand, 2008). Daarnaast zal de relatie tussen sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen onderzocht worden. Indien blijkt dat er sprake is van een verband zullen vroegbehandelde PKU-patiënten en de gezonde controlegroep met elkaar vergeleken worden voor gedragsproblemen, met controle voor sociaal-cognitief functioneren. Tot slot wordt er onderzocht in hoeverre concurrent Phe gerelateerd is aan sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen.

Naar verwachting zullen vroegbehandelde PKU-patiënten meer dan gezonde controleproefpersonen problemen ervaren in sociaal-cognitief functioneren. Deze verwachting is gebaseerd op resultaten van voorgaande onderzoeken waarin werd gevonden dat vroegbehandelde PKU-patiënten, waarschijnlijk door een dopaminetekort, meer dan gezonde personen tekortkomingen ervaren in vaardigheden waarbij de PFC betrokken is (Diamond et al., 1997; Huijbregts et al., 2003; Leuzzi et al., 2004). Dit is het hersengebied dat tevens betrokken is bij sociale cognitie (Forbes & Grafman, 2010). Daarnaast wordt er verwacht dat

vroegbehandelde PKU-patiënten meer gedragsproblemen vertonen vergeleken met de gezonde controlegroep. Dit wordt verwacht vanwege het tekort aan de neurotransmitter serotonine wat voorkomt bij PKU-patiënten (Janssens et al., 2002). Het is namelijk bekend dat verlaagde niveaus van serotonine gepaard gaan met een negatieve stemming en agressiviteit (Young & Leyton, 2002). Tevens zal naar verwachting problemen met sociaal-cognitief functioneren samenhangen met gedragsproblemen. Deze verwachting is gebaseerd op resultaten van voorgaande onderzoeken waarin werd gevonden dat gedragsproblemen samenhangen met afwijkingen in sociale cognitie (Lansford et al., 2006; Leff et al., 2014; Luebke, Bell, Allwood, Swenson & Early, 2010). Tot slot wordt er verwacht dat een hoge concurrent Phe samenhangt met een slechter sociaal-cognitief functioneren en meer internaliserend en externaliserend probleemgedrag. Zoals eerder besproken maken Phe en enkele essentiële aminozuren gebruik van dezelfde transportmechanismen (Diamond et al., 1997). Gezien het transportsysteem een hogere affiniteit heeft met Phe ontstaat er een tekort aan tyrosine en tryptofaan, wat dus betekent dat dopamine- en serotonineniveaus tevens verlaagd zullen zijn (Diamond et al., 1997). Mogelijkerwijs ontstaat er een groter tekort aan dopamine en serotonine door een hoger Phe en zullen PKU-patiënten hierdoor meer tekortkomingen ervaren in sociaal-cognitief functioneren en meer internaliserend en externaliserend probleemgedrag vertonen.

Bevindingen van dit onderzoek kunnen bijdragen aan de huidige kennis over ontwikkelingsuitkomsten bij vroegbehandelde PKU-patiënten. Indien blijkt dat PKU-patiënten meer gedragsproblemen vertonen, meer problemen ondervinden met sociaal-cognitief functioneren en een positieve relatie met concurrent Phe bestaat, dient er onderzocht te worden hoe PKU-patiënten het beste ondersteund en gestimuleerd worden in de naleving van het Phe-arm dieet. Dit geldt vooral voor oudere patiënten die het dieet niet consequent volgen of zelfs stoppen (Walter et al., 2002). Het succesvol ondersteunen en stimuleren van PKU-patiënten bij het Phe-arm dieet kan bijdragen aan het realiseren van betere ontwikkelingsuitkomsten.

Methoden

Participanten

Gehanteerde inclusiecriteria voor PKU-patiënten zijn: geboren in of na 1974 (het jaar dat neonatale screening werd geïntroduceerd in Nederland) en vroegtijdige en voortdurende behandeling bestaande uit een dieet en/of BH4. Controleproefpersonen dienen geen PKU te hebben of ziektes die invloed uitoefenen op gedrag, cognitie en sociaal functioneren. Bovendien dienen controleproefpersonen geboren te zijn in of na 1974 en hebben ze het

afgelopen halfjaar niet deelgenomen aan cognitieve testen. Personen met een verstandelijke beperking en personen die de Nederlandse taal niet beheersen zijn uitgesloten van deelname. In huidig onderzoek werden 95 PKU-patiënten en 107 gezonde controleproefpersonen gematcht voor leeftijd en geslacht onderverdeeld in twee leeftijdsgroepen: onder de 18 jaar (41 PKU-patiënten en 48 gezonde controleproefpersonen) en boven de 18 jaar (54 PKU-patiënten en 59 gezonde controleproefpersonen) (zie tabel 1).

Tabel 1

Beschrijvende statistieken van PKU-patiënten en controleproefpersonen onder en boven de 18 jaar

	PKU <18 jaar N = 41	PKU ≥ 18 jaar N = 54	Controlegroep <18 jaar N = 48	Controlegroep ≥ 18 jaar N = 59
Geslacht (man : vrouw)	14 : 27	24 : 30	19 : 29	21 : 38
<i>M</i> leeftijd ± <i>SD</i>	11.02 ± 3.35 (6.98 - 17.59)	28.66 ± 6.75 (18.66 - 42.82)	11.56 ± 3.12 (6.97 - 17.92)	25.87 ± 5.89 (18.08 - 40.80)
<i>M</i> concurrent Phe ± <i>SD</i>	481.33 ± 298.09	695.00 ± 408.26		

Meetinstrumenten

Participanten of ouders van participanten hebben een vragenlijst ingevuld om gedrags- en psychische problemen te onderzoeken (Achenbach & Rescorla, 2001, 2003). Hierbij geldt dat de vragenlijst is afgestemd op de leeftijd van de participant. Daarnaast namen participanten deel aan neuropsychologisch onderzoek op de computer om gezichts- en emotieherkenning te bestuderen (De Sonnevile, 2005). Neuropsychologisch onderzoek vond bij voorkeur plaats in de ochtend, indien dit niet mogelijk was werden participanten in de middag getest. Bovendien vond testafname plaats in een rustige kamer. Controleproefpersonen werden voornamelijk in de eigen woonplaats getest. PKU-patiënten werden daarentegen getest in één van de deelnemende medische centra verspreid over heel Nederland. Voorafgaand aan het neuropsychologisch onderzoek werd bij de PKU-patiënten bloed afgenomen en bloedspotkaarten gebruikt om concurrent Phe te onderzoeken. Hiervoor dienden de patiënten bij voorkeur nuchter te zijn.

Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT)

Er is gebruik gemaakt van ANT versie 4.0. Gezichtsherkenning werd met de taak *Face Recognition* (FR) onderzocht en emotieherkenning met de taak *Identification of Facial Emotions* (IFE). De betrouwbaarheid en validiteit van de ANT zijn onderzocht en als voldoende tot goed beoordeeld (De Sonnevile, 2005).

Bij de FR taak wordt er 2500 ms een neutraal gezicht getoond op het scherm.

Daaropvolgend verschijnt er een plaatje bestaande uit vier gezichten waarbij de participant moet beslissen of het doelgezicht daarin voorkomt. Hierbij dienden de participanten op een 'ja' of 'nee'-knop te drukken. De FR bestaat uit drie onderdelen: frontale gezichten, gezichtsprofielen en gezichten die ondersteboven zijn afgebeeld. De totale afnameduur van de FR bedraagt ongeveer 12-18 minuten. In dit onderzoek zijn de percentage errors per onderdeel, gemiddelde percentage errors van de onderdelen samen, reactietijden per onderdeel en de gemiddelde reactietijd van de onderdelen samen als uitkomstmaten gebruikt. Hogere scores duiden op meer fouten en langere reactietijden.

De IFE bestaat uit vier onderdelen: een onderdeel met blijde gezichten, verdrietige gezichten, boze gezichten en tot slot bange gezichten. Participanten werden gevraagd om zich tijdens elk onderdeel te richten op een bepaalde emotie en om te beslissen of het gezicht dat op het scherm verschijnt de dolemotie vertoont. Hierbij dienden de participanten op een 'ja' of 'nee'-knop te drukken. De totale afnameduur van de vier onderdelen van de IFE bedraagt ongeveer 12-16 minuten. In dit onderzoek zijn de percentage errors per onderdeel, gemiddelde percentage errors van de onderdelen samen, reactietijden per onderdeel en de gemiddelde reactietijd van de onderdelen samen als uitkomstmaten gebruikt. Hogere scores duiden op meer fouten en langere reactietijden.

Child Behavior Checklist (CBCL)

De CBCL is een vragenlijst die gebruikt wordt om gedrags- en emotionele problematiek bij kinderen in kaart te brengen (Verhulst & Van der Ende, 2013). De CBCL is ingevuld door ouders/verzorgers met kinderen van 6-18 jaar. De vragenlijst bevat 113 vragen aangaande gedrags-, emotionele of sociale problematiek. De ouder/verzorger van het kind geeft aan of bepaalde gedragingen het afgelopen halfjaar 'helemaal niet', 'een beetje of soms' of 'duidelijk/vaak' zijn voorgekomen. Voorbeelditems zijn: 'Eist veel aandacht' en 'Impulsief of handelt zonder na te denken'. De CBCL is onder te verdelen in acht syndroomschalen: Angstig/Depressief, Teruggetrokken/Depressief, Lichamelijke Klachten, Sociale Problemen, Denkproblemen, Aandachtsproblemen, Delinquent Gedrag en Agressief Gedrag. De eerste drie genoemde schalen vormen samen de bredebandschaal Internaliserend Gedrag en de laatste twee schalen vormen samen de bredebandschaal Externaliserend Gedrag. De scores van alle syndroomschalen samen vormen de schaal Totale Problemen. Huidig onderzoek heeft gebruik gemaakt van de syndroomschalen, bredebandschalen en de schaal Totale Problemen als uitkomstmaten. De totale invultijd van deze vragenlijst bedraagt ongeveer 15-20 minuten.

Wat betrouwbaarheid betreft rapporteerden Achenbach en Rescorla (2001) een redelijk

tot zeer goede interne consistentie (Cronbach's $\alpha = .78$ tot $.97$) voor de syndroomschalen, bredebandschalen en de totaalschaal. Voor een overzicht van de interne consistentie van de gebruikte schalen in de huidige studie zie bijlage 1. Daarnaast rapporteerden Achenbach en Rescorla (2001) een zeer hoge test-hertestbetrouwbaarheid van $r = .95$ voor de items van de CBCL. Bovendien zijn de inhoudsvaliditeit, criteriumvaliditeit en begripsvaliditeit van de CBCL voldoende tot goed beoordeeld (Achenbach & Rescorla, 2001).

Adult Self-Report (ASR)

De ASR is een vragenlijst waarbij personen van 18 jaar en ouder vragen over zichzelf kunnen beantwoorden die betrekking hebben op gedrags- en emotionele problematiek (Achenbach & Rescorla, 2003). De vragenlijst bevat in totaal 102 vragen aangaande gedrags-, emotionele of sociale problematiek. De invuller geeft hierbij aan of de problemen het afgelopen halfjaar 'helemaal niet', 'een beetje of soms' of 'duidelijk/vaak' zijn voorgekomen. Voorbeelditems zijn: 'Ik voel me waardeloos of minderwaardig' en 'Ik heb moeite met het nemen van beslissingen'. De ASR is onder te verdelen in acht syndroomschalen. Dit zijn dezelfde syndroomschalen als bij de CBCL, maar in plaats van de syndroomschaal 'Sociale Problemen' bevat de ASR de syndroomschaal Intrusief. Evenals de CBCL bevat de ASR de bredebandschalen Internaliserend Gedrag en Externaliserend Gedrag. De scores van de acht syndroomschalen samen vormen de schaal Totale Problemen. Huidig onderzoek heeft gebruik gemaakt van de syndroomschalen, bredebandschalen en de schaal Totale Problemen als uitkomstmaten. De invultijd van deze vragenlijst bedraagt ongeveer 15-20 minuten.

Wat betrouwbaarheid betreft rapporteerden Achenbach en Rescorla (2003) een redelijk tot zeer goede interne consistentie (Cronbach's $\alpha = .72$ tot $.97$) voor de syndroomschalen, bredebandschalen en de totaalschaal (met uitzondering van de syndroomschaal Denkproblemen, Cronbach's $\alpha = .51$). De relatief lage interne consistentie voor Denkproblemen kan verklaard worden doordat de syndroomschaal items bevat met een lage prevalentie. Voor een overzicht van de interne consistentie van de gebruikte schalen in de huidige studie zie bijlage 2. Daarnaast rapporteerden Achenbach en Rescorla (2003) een redelijke tot zeer hoge test-hertestbetrouwbaarheid variërend van $r = .78$ tot $r = .95$ voor de syndroomschalen, bredebandschalen en de totaalschaal van de ASR. Bovendien zijn de inhoudsvaliditeit, criteriumvaliditeit en begripsvaliditeit van de ASR als voldoende tot goed beoordeeld (Achenbach & Rescorla, 2003).

Concurrent Phe

In de vroege ochtend, voorafgaand aan het neuropsychologisch onderzoek, dienden PKU-patiënten druppels bloed aan te brengen op een bloedspotkaart. Bloedspotkaarten werden vervolgens in het laboratorium geanalyseerd om de hoogte van de Phe-concentratie te bepalen.

Procedure

Dit onderzoek maakt deel uit van de PKU-COBESO studie, een grootschalig vervolgonderzoek naar executief en sociaal functioneren bij patiënten met PKU, uitgevoerd door het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) in samenwerking met vijf andere universitaire medische centra en Universiteit Leiden. PKU-patiënten zijn geworven via universitaire medische centra verspreid over heel Nederland en gezonde controleproefpersonen zijn via de sociale netwerken van deelnemende PKU-patiënten of de sociale netwerken van de onderzoekers verworven (*convenience sampling*). Participanten en/of ouders/verzorgers van minderjarige participanten hebben voor hun deelname een informed consent ondertekend. De COBESO-studie is door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het UMCG goedgekeurd.

Analyse methoden

Huidig onderzoek heeft gebruik gemaakt van de onafhankelijke t-toets om te onderzoeken of gezonde personen en vroegbehandelde PKU-patiënten van elkaar verschillen in sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen. Tweezijdige Pearson correlatietoetsen zijn gebruikt om de relatie tussen sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen te onderzoeken. Bovendien is gebruik gemaakt van de ANCOVA om gedragsproblemen tussen de patiënten en de gezonde controlegroep te vergelijken, waarbij er gecontroleerd is voor sociaal cognitief functioneren. Tot slot zijn eenzijdige Pearson correlatietoetsen toegepast om te bestuderen in hoeverre concurrent Phe gerelateerd is aan sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen bij PKU-patiënten. Alle analyses zijn uitgevoerd in SPSS 21. Een significantieniveau van $\alpha = .05$ werd gehanteerd. Voor correlaties geldt dat een r van kleiner dan .30 wordt beschouwd als zwak, tussen .30 en .50 als middelmatig en groter dan .50 als sterk (Field, 2009). Daarnaast werd een effectgrootte (d) van kleiner dan 0.2 als verwaarloosbaar beschouwd, tussen 0.2 en 0.5 als klein, tussen 0.5 en 0.8 als middelmatig en hoger dan 0.8 als groot (Cohen, 1992).

Resultaten

Eerst zullen de resultaten van de analyses onder de 18 jaar besproken worden, vervolgens zullen de resultaten van de analyses boven de 18 jaar aan bod komen. Voor een beschrijving van de data-inspectie die hieraan voorafging, zie bijlage 3.

Sociaal-cognitief functioneren: PKU vs gezonde controlegroep onder de 18 jaar

De onafhankelijke t-toetsen wezen uit dat er geen significante verschillen waren tussen PKU-patiënten en gezonde controleproefpersonen voor accuratesse en snelheid van gezichtsherkenning, maar wel voor emotieherkenning (zie tabel 2). PKU-patiënten waren namelijk significant minder accuraat in het herkennen van blijde gezichten (middelgroot effectgrootte, $d = 0.55$) en waren significant trager in emotieherkenning (middelgroot effectgrootte, $d = 0.61$). Daarnaast waren PKU-patiënten significant trager in het herkennen van verdrietige, boze en bange gezichten, maar waren ze voor deze emoties niet significant minder accuraat in het herkennen vergeleken met de gezonde controlegroep. De effectgroottes hiervan waren respectievelijk $d = 0.69$, $d = 0.56$ en $d = 0.55$. Er was dus sprake van middelgrote effectgroottes. Verder waren er voor beide groepen geen significante verschillen gevonden in gemiddelde accuratesse van emotieherkenning. Tevens zijn er geen verschillen gevonden tussen patiënten en gezonde controleproefpersonen wat reactiesnelheid voor blijde gezichten betreft.

Gedragsproblemen: PKU vs gezonde controlegroep onder de 18 jaar

De onafhankelijke t-toetsen toonden aan dat er geen significante verschillen waren tussen PKU-patiënten en de gezonde controlegroep op de syndroomsschalen, bredebandschalen en de totaalschaal van de CBCL (zie tabel 2).

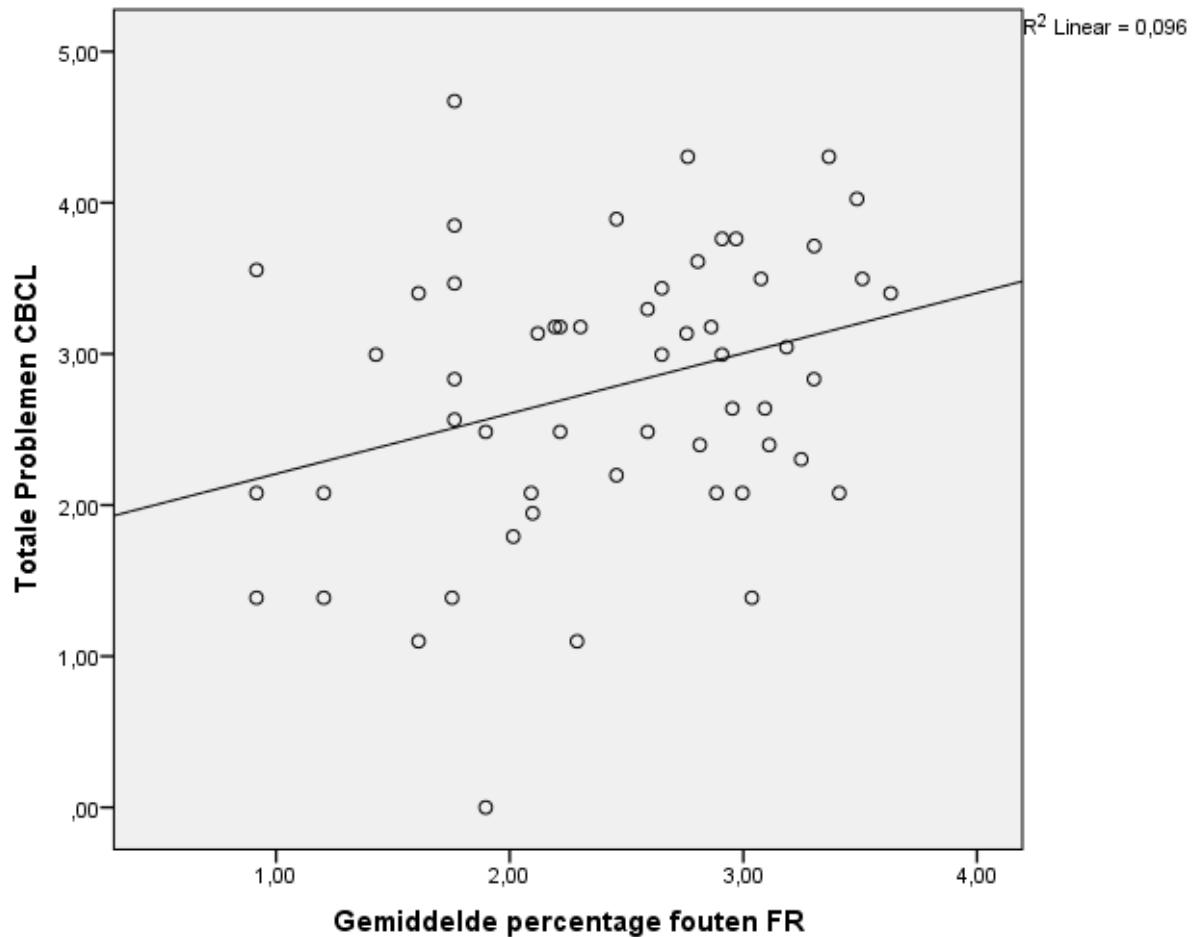
Relatie sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen: participanten onder de 18 jaar

Er was sprake van een middelmatig positief verband tussen de gemiddelde percentage fouten op gezichtsherkenning en totale gedragsproblemen ($r(53) = .31, p = .021$). Daarentegen werd er geen verband gevonden tussen de gemiddelde percentage fouten op emotieherkenning en totale gedragsproblemen ($r(54) = .04, p = .765$).

Gedragsproblemen: PKU vs gezonde controlegroep onder de 18 jaar, gecontroleerd voor sociaal-cognitief functioneren

Vroegbehandelde PKU-patiënten en gezonde controleproefpersonen verschilden niet van elkaar op gedragsproblemen na controle voor gezichtsherkenning, $F(1, 52) = 0.26, p =$

.609. Daarnaast bleek er sprake te zijn van een hoofdeffect van de covariaat, gezichtsherkenning, op gedragsproblemen $F(1, 52) = 5.00, p = .030$, (zie figuur 1 voor scatterplot).



Figuur 1. Scatterplot van de gemiddelde percentage fouten op FR uitgezet tegen Totale Problemen op de CBCL van participanten onder de 18 jaar (PKU $N = 36$, gezonde controlegroep $N = 19$).

Phe: verbanden met sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen (PKU onder de 18 jaar)

Uit de Pearson correlaties kwam naar voren dat er geen sprake was van significante verbanden tussen concurrent Phe en de accuratesse van gezichtsherkenning en emotieherkenning (zie tabel 3). Wel was er sprake van significante verbanden tussen concurrent Phe en een aantal syndroomschalen van de CBCL (zie tabel 3). De syndroomschalen Delinquent Gedrag, Agressief gedrag en Externaliserende Problemen bleken namelijk sterk positief samen te hangen met Phe ($r = .59, r = .54$ en $r = .58$).

Tabel 2

Resultaten onafhankelijke t-toetsen en gemiddelde scores van participanten onder de 18 jaar van genormaliseerde waarden FR, IFE en CBCL

	PKU		Controlegroep		T	P
	N	M ± SD	N	M ± SD		
Errors in %						
FR deel 1	39	2.30 ± 0.89	48	2.06 ± 0.88	-1.29	.201
FR deel 2	40	2.30 ± 0.77	48	1.93 ± 1.04	-1.87	.065
FR deel 3	40	2.85 ± 0.70	48	2.74 ± 0.64	-0.76	.447
IFE deel 1	40	1.51 ± 0.82	48	1.02 ± 0.96	-2.56	.012*
IFE deel 2	39	2.50 ± 0.87	48	2.42 ± 0.78	-0.41	.686
IFE deel 3	39	2.22 ± 0.68	48	2.03 ± 0.80	-1.15	.253
IFE deel 4	39	1.93 ± 0.95	48	1.94 ± 0.92	0.08	.941
FR gemiddeld	39	2.51 ± 0.64	48	2.28 ± 0.70	-1.54	.127
IFE gemiddeld	39	2.10 ± 0.62	48	1.97 ± 0.68	-0.93	.355
FR deel 1 reactietijd	39	7.42 ± 0.35	48	7.33 ± 0.31	-1.26	.210
FR deel 2 reactietijd	40	7.42 ± 0.38	48	7.27 ± 0.32	-1.98	.051
FR deel 3 reactietijd	40	7.56 ± 0.32	48	7.47 ± 0.30	-1.39	.167
IFE deel 1 reactietijd	40	6.80 ± 0.38	48	6.66 ± 0.30	-1.94	.056
IFE deel 2 reactietijd	39	7.15 ± 0.30	48	6.96 ± 0.24	-3.23	.002*
IFE deel 3 reactietijd	39	7.07 ± 0.34	48	6.90 ± 0.28	-2.62	.010*
IFE deel 4 reactietijd	39	7.10 ± 0.35	48	6.90 ± 0.26	-2.92	.005*
FR gemiddelde reactietijd	39	7.46 ± 0.33	48	7.36 ± 0.30	-1.46	.147
IFE gemiddelde reactietijd	39	7.04 ± 0.32	48	6.87 ± 0.25	-2.80	.007*
Child Behavior Checklist						
Angstig/Depressief	38	1.10 ± 0.85	19	0.85 ± 0.73	-1.10	.275
Teruggetrokken/Depressief	38	0.73 ± 0.64	19	0.58 ± 0.64	-0.84	.403
Lichamelijke Klachten	38	0.89 ± 0.72	19	0.73 ± 0.65	-0.80	.430
Sociale Problemen	38	0.90 ± 0.91	19	0.81 ± 0.74	-0.36	.719
Denkproblemen	38	0.71 ± 0.70	19	0.64 ± 0.63	-0.36	.722
Aandachtsproblemen	38	1.43 ± 0.80	19	1.09 ± 0.73	-1.54	.128
Delinquent Gedrag	38	0.75 ± 0.70	19	0.51 ± 0.68	-1.21	.230
Agressief Gedrag	38	1.18 ± 0.86	19	1.12 ± 0.92	-0.23	.816
Internaliserend Gedrag	38	1.68 ± 0.94	19	1.49 ± 0.76	-0.78	.437
Externaliserend Gedrag	38	1.44 ± 0.93	19	1.24 ± 1.05	-0.73	.468
Totale Problemen	38	2.86 ± 0.97	19	2.62 ± 0.82	-0.89	.375

* duidt op significantie.

Tabel 3

Pearson correlaties van genormaliseerde waarden van FR, IFE en CBCL met concurrent Phe van PKU-patiënten onder de 18 jaar

	<i>N</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
Errors in %			
FR deel 1	17	-.00	.497
FR deel 2	18	-.14	.291
FR deel 3	18	-.16	.260
IFE deel 1	18	.26	.148
IFE deel 2	18	-.13	.309
IFE deel 3	18	-.18	.237
IFE deel 4	18	-.03	.451
FR gemiddeld	17	-.11	.345
IFE gemiddeld	18	-.06	.403
Child Behavior Checklist			
Angstig/Depressief	18	.20	.225
Teruggetrokken/Depressief	18	.39	.057
Lichamelijke Klachten	18	.38	.061
Sociale Problemen	18	.28	.132
Denkproblemen	18	.33	.102
Aandachtsproblemen	18	.01	.480
Delinquent Gedrag	18	.59	.005*
Agressief Gedrag	18	.54	.010*
Internaliserend Gedrag	18	.38	.059
Externaliserend Gedrag	18	.58	.006*
Totale Problemen	18	.32	.098

* duidt op significantie (eenzijdig getoetst).

Sociaal-cognitief functioneren: PKU vs gezonde controlegroep boven de 18 jaar

De onafhankelijke t-toetsen wezen uit dat er sprake was van significante verschillen tussen PKU-patiënten en gezonde controleproefpersonen voor accuratesse van gezichtsherkenning en emotieherkenning (zie tabel 4). PKU-patiënten waren namelijk significant minder accuraat in gezichtsherkenning en significant minder accuraat in het herkennen van gezichtsprofielen en blijе gezichten. De effectgroottes hiervan waren $d = 0.50$, $d = 0.72$ en $d = 0.40$ (middelmatische effectgroottes, enkel de effectgrootte van het herkennen van blijе gezichten was klein). Daarnaast waren PKU-patiënten significant trager in het herkennen van verdrietige en bange gezichten (kleine effectgroottes van $d = 0.40$, $d = 0.45$), maar waren ze voor deze emoties niet significant minder accuraat in het herkennen vergeleken

met de gezonde controlegroep. Er werden geen significante verschillen gevonden wat reactiesnelheid betreft voor blije gezichten, boze gezichten en gezichtsherkenning. Tevens verschilden beide groepen niet van elkaar in gemiddelde accuratesse van emotieherkenning en accuratesse van frontale gezichten en ondersteboven gezichten. Verder waren PKU-patiënten significant gemiddeld trager in emotieherkenning, maar niet in gezichtsherkenning (kleine effectgrootte, $d = 0.41$).

Gedragsproblemen: PKU vs gezonde controlegroep boven de 18 jaar

De onafhankelijke t-toetsen toonden aan dat er alleen een significant verschil is gevonden tussen PKU-patiënten en de gezonde controlegroep op de syndroomschaal 'Delinquent Gedrag' van de ASR (zie tabel 4). Er is gebleken dat PKU-patiënten minder delinquent gedrag rapporteerden vergeleken met gezonde controleproefpersonen (middelmatige effectgrootte, $d = 0.66$).

Relatie sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen: participanten boven de 18 jaar

Er was geen sprake van een verband tussen de gemiddelde percentage fouten op gezichtsherkenning en totale gedragsproblemen ($r(62) = -.22, p = .083$). Tevens is er geen verband gevonden tussen de gemiddelde percentage fouten op emotieherkenning en totale gedragsproblemen ($r(62) = -.04, p = .786$).

Phe: verbanden met sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen (PKU boven de 18 jaar)

Uit de Pearson correlaties kwam naar voren dat er geen sprake was van significante verbanden tussen concurrent Phe en de accuratesse van gezichtsherkenning en emotieherkenning (zie tabel 5). Tevens zijn er geen significante verbanden gevonden tussen concurrent Phe en de syndroomschalen, bredebandschalen en totaalschaal van de ASR (zie tabel 5).

Tabel 4

Resultaten onafhankelijke *t*-toetsen en gemiddelde scores van participanten boven de 18 jaar van genormaliseerde waarden FR, IFE en CBCL

	PKU		Controlegroep			
	<i>N</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>N</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>T</i>	<i>P</i>
Errors in %						
FR deel 1	54	1.69 ± 0.87	59	1.42 ± 0.92	-1.58	.116
FR deel 2	54	1.63 ± 0.79	59	1.04 ± 0.85	-3.79	<. 001*
FR deel 3	54	2.27 ± 0.71	59	2.16 ± 0.76	-0.78	.435
IFE deel 1	54	0.83 ± 0.77	59	0.54 ± 0.70	-2.14	.035*
IFE deel 2	54	2.12 ± 0.88	59	2.01 ± 0.88	-0.69	.493
IFE deel 3	54	1.63 ± 0.83	59	1.62 ± 0.81	-0.07	.945
IFE deel 4	54	1.60 ± 0.87	59	1.39 ± 0.83	-1.35	.180
FR gemiddeld	54	1.90 ± 0.58	59	1.58 ± 0.68	-2.67	.009*
IFE gemiddeld	54	1.62 ± 0.66	59	1.46 ± 0.65	-1.28	.202
FR deel 1 reactietijd	54	7.10 ± 0.22	58	7.06 ± 0.22	-1.10	.274
FR deel 2 reactietijd	54	7.03 ± 0.22	58	7.01 ± 0.23	-0.47	.637
FR deel 3 reactietijd	54	7.28 ± 0.21	58	7.23 ± 0.19	-1.19	.236
IFE deel 1 reactietijd	54	6.45 ± 0.19	58	6.39 ± 0.20	-1.68	.098
IFE deel 2 reactietijd	54	6.90 ± 0.22	58	6.82 ± 0.20	-2.12	.036*
IFE deel 3 reactietijd	54	6.77 ± 0.21	58	6.70 ± 0.23	-1.68	.096
IFE deel 4 reactietijd	54	6.81 ± 0.27	58	6.70 ± 0.24	-2.39	.019*
FR gemiddelde reactietijd	54	7.15 ± 0.20	58	7.11 ± 0.20	-0.90	.372
IFE gemiddelde reactietijd	54	6.75 ± 0.21	58	6.67 ± 0.20	-2.19	.031*
Adult Self-Report						
Angstig/Depressief	40	1.67 ± 0.92	25	1.56 ± 0.90	-0.47	.639
Teruggetrokken/Depressief	40	0.95 ± 0.73	25	1.02 ± 0.68	0.41	.684
Lichamelijke Klachten	40	1.16 ± 0.72	25	1.02 ± 0.77	-0.77	.446
Intrusief	40	0.51 ± 0.54	25	0.66 ± 0.65	1.01	.314
Denkproblemen	40	0.90 ± 0.60	25	1.01 ± 0.57	0.74	.459
Aandachtsproblemen	40	1.59 ± 0.79	25	1.72 ± 0.78	0.65	.521
Delinquent Gedrag	40	0.67 ± 0.54	25	1.07 ± 0.65	2.65	.010*
Agressief Gedrag	40	1.06 ± 0.78	25	1.12 ± 0.71	0.30	.763
Internaliserend Gedrag	40	2.26 ± 0.86	25	2.12 ± 0.93	-0.63	.531
Externaliserend Gedrag	40	1.57 ± 0.71	25	1.78 ± 0.80	1.13	.263
Totale Problemen	39	3.13 ± 0.85	25	3.22 ± 0.70	0.43	.671

* duidt op significantie.

Tabel 5

Pearson correlaties van genormaliseerde waarden van FR, IFE en ASR met concurrent Phe van PKU-patiënten boven de 18 jaar

	<i>N</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Errors in %			
FR deel 1	28	-.16	.207
FR deel 2	28	.11	.289
FR deel 3	28	.28	.074
IFE deel 1	28	.29	.065
IFE deel 2	28	-.02	.466
IFE deel 3	28	.13	.261
IFE deel 4	28	.14	.238
FR gemiddeld	28	.11	.287
IFE gemiddeld	28	.23	.124
Adult Self-Report			
Angstig/Depressief	28	-.20	.161
Teruggetrokken/Depressief	28	-.26	.094
Lichamelijke Klachten	28	.03	.449
Intrusief	28	-.22	.127
Denkproblemen	28	.05	.410
Aandachtsproblemen	27	-.02	.453
Delinquent Gedrag	28	-.08	.342
Agressief Gedrag	28	-.29	.066
Internaliserend Gedrag	28	-.21	.145
Externaliserend Gedrag	28	-.30	.061
Totale Problemen	27	-.17	.202

eenzijdig getoetst.

Discussie

In de huidige studie is onderzoek verricht naar sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen bij vroegbehandelde PKU-patiënten. Twee aspecten van sociale cognitie, gezichts- en emotieherkenning, zijn onderzocht. Bovendien zijn verbanden met concurrent Phe bestudeerd.

Resultaten toonden aan dat PKU-patiënten onder de 18 jaar significant minder accuraat waren in het herkennen van blijde gezichten, gemiddeld trager in emotieherkenning waren en significant trager waren in het herkennen van verdrietige, boze en bange gezichten.

Volwassen PKU-patiënten bleken significant minder accuraat in gezichtsherkenning en significant minder accuraat in het herkennen van gezichtsprofielen en blijde gezichten te zijn. Daarnaast waren volwassen PKU-patiënten significant trager in emotieherkenning en in het herkennen van verdrietige en bange gezichten. Deze resultaten komen overeen met de voorafgestelde hypothese dat vroegbehandelde PKU-patiënten meer problemen ervaren in sociaal-cognitief functioneren vergeleken met gezonde controleproefpersonen. Voorgaande studies hebben namelijk aangetoond dat vroegbehandelde PKU-patiënten, waarschijnlijk door een dopaminetekort, meer dan gezonde personen tekortkomingen ervaren in vaardigheden waarbij de PFC betrokken is (Diamond et al., 1997; Huijbregts et al., 2003; Leuzzi et al., 2004). Dit is het hersengebied dat tevens betrokken is bij sociale cognitie (Forbes & Grafman, 2010). Bovendien is er in de huidige studie geen verband gevonden tussen concurrent Phe en sociaal-cognitief functioneren bij vroegbehandelde PKU-patiënten onder en boven de 18 jaar. Een verklaring hiervoor is dat wellicht sociaal-cognitief functioneren samenhangt met lifetime Phe, een variabele wat niet is onderzocht in deze studie. Anderzijds is het mogelijk dat in plaats van Phe de tyrosine of dopamineniveaus samenhangen met sociaal-cognitief functioneren bij vroegbehandelde PKU-patiënten gezien hun directere invloed op de PFC.

Wat gedragsproblemen betreft laten de resultaten van deze studie zien dat concurrent Phe sterk positief samenhangt met delinquent, agressief en externaliserend gedrag bij vroegbehandelde PKU-patiënten onder de 18 jaar. Daartegenover rapporteerden volwassen PKU-patiënten significant minder delinquent gedrag (behorend tot externaliserende gedragsproblemen) vergeleken met gezonde controles. Deze resultaten impliceren dat met name de jeugd een belangrijke periode is om concurrent Phe te beperken.

Dit onderzoek kent een aantal beperkingen. Ten eerste is er in de huidige studie enkel concurrent Phe bestudeerd, terwijl andere biochemische markers zoals lifetime Phe, tyrosine, dopamine, tryptofaan en serotonine tevens een rol spelen bij PKU. Daarnaast is er niet gecontroleerd voor multiple testing. Indien er gecontroleerd zou worden voor multiple testing zou enkel het resultaat dat volwassen vroegbehandelde PKU-patiënten minder accuraat zijn in het herkennen van gezichtsprofielen significant zijn. Anderzijds heeft huidig onderzoek gemiddelden en bredebandscores geanalyseerd waardoor het gebrek aan multiple testing als beperking van huidig onderzoek enigszins opgeheven wordt.

Meer onderzoek is nodig gezien dit het eerste onderzoek is naar sociaal-cognitief functioneren van vroegbehandelde PKU-patiënten. Huidig onderzoek heeft enkel twee aspecten van sociaal-cognitief functioneren bestudeerd, namelijk gezichts- en emotieherkenning. Toekomstig onderzoek dient zich daarom te richten op andere aspecten

van sociale cognitie. Wellicht dat vroegbehandelde PKU-patiënten op andere aspecten van sociaal-cognitief functioneren tevens tekortkomingen ervaren. Daarnaast bleek concurrent Phe in huidig onderzoek positief gerelateerd te zijn aan delinquent, agressief en externaliserend gedrag voor patiënten onder de 18 jaar. Daarom is het van belang om te onderzoeken hoe met name minderjarige patiënten het beste ondersteund en gestimuleerd kunnen worden in de naleving van het Phe-arm dieet. Tot slot dienen andere biochemische markers dan concurrent Phe bestudeerd te worden om een vollediger beeld te verkrijgen over sociaal-cognitief functioneren en gedragsproblemen bij vroegbehandelde PKU-patiënten.

Literatuurlijst

- 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 and Families.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2003). *Manual for the ASEBA Adult Forms & Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth and Families.
- Anderson, P. J., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Anderson, V., & Boneh, A. (2007). Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels?. *Developmental Neuropsychology*, 32(2), 645-668.
- Arnold, G. L., Kramer, B. M., Kirby, R. S., Plumeau, P. B., Blakely, E. M., Sanger-Cregan, L.S., & Davidson, P. W. (1998). Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 87, 565-570.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 115-159.
- De Sonnevile, L. M. J. (2005). Amsterdamse Neuropsychologische Taken: Wetenschappelijke en klinische toepassingen. *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, 0, 27-41.
- Diamond, A., Prevor, M. B., Callender, G., & Druin, D. P. (1997). Prefrontal Cortex Cognitive Deficits in Children Treated Early and Continuously for PKU. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 62(4), 1-208.
- Field, A. (2009). *Discovering Statistics Using SPSS*. London, England: Sage Publications.
- Forbes, C. E., & Grafman, J. (2010). The Role of the Human Prefrontal Cortex in Social Cognition and Moral Judgment. *Annual Review of Neuroscience*, 33, 299-324.
- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., . . . Heinsen, R. (2008). Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 1211-1220.
- Griffiths, P., Tarrini, M., & Robinson, P. (1997). Executive function and psychosocial adjustment in children with early treated phenylketonuria: correlation with historical and concurrent phenylalanine levels. *Journal of Intellectual Disability Research*, 41(4), 317-323.

- Herba, C. M., De Bruin, E., Althaus, M., Verheij, F., & Ferdinand, R. F. (2008). Face and emotion recognition in MCDD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(4), 706-718.
- Huijbregts, S. C. J., De Sonnevile, L. M. J., Van Spronsen, F. J., Berends, I. E., Licht, R., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2003). Motor function under lower and higher controlled processing demands in early- and continuously treated Phenylketonuria. *Neuropsychology*, 17, 369-379.
- Jahja, R., Huijbregts, S. C. J., De Sonnevile, L. M. J., Van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E. M., . . . Van Spronsen, F. J. (2013). Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: The PKU-COBESO study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110, 57-61.
- Janssens, P. M. W., Ruitenbeek, W., & Trijbels, J. M. F. (2002). Een patient met fenylyketonurie, opgespoord via de neonatale PKU-screening. *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde*, 27, 170-173.
- Koch, R., Moseley, K. D., Yano, S., Nelson, M., & Moats, R. A. (2003). Large neutral amino acid therapy and phenylketonuria: a promising approach to treatment. *Molecular Genetics and Metabolism*, 79(2), 110-113.
- Lansford, J. E., Malone, P. S., Dodge, K. A., Crozier, J. C., Pettit, G. S., & Bates, J. E. (2006). A 12-Year Prospective Study of Patterns of Social Information Processing Problems and Externalizing Behaviors. *Journal of Abnormal Psychology*, 34(5), 709-718.
- Leff, S. S., Baker, C. N., Waasdorp, T. E., Vaughn, N. A., Bevans, K. B., Thomas, N. A., . . . Monopoli, W. J. (2014). Social cognitions, distress, and leadership self-efficacy: Associations with aggression for high-risk minority youth. *Development and Psychopathology*, 26, 759-772.
- Leuzzi, V., Pansini, M., Sechi, E., Chiarotti, F., Carducci, C, Levi G., & Antonozzi, I. (2004). Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27, 115-125.
- Lindegren, M. L., Krishnaswami, S., Reimschisel, T., Fannesbeck, C., Sathe, N. A., & McPheeters, M. L. (2013). A Systematic Review of BH4 (Sapropterin) for the Adjuvant Treatment of Phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 8, 109-119.
- Luebke, A. M., Bell, D. J., Allwood, M. A., Swenson, L. P., & Early, M. C. (2010). Social information processing in children: specific relations to anxiety, depression, and affect. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 39(3), 386-399.

- MacLeod, E. L., & Ney, D. M. (2010). Nutritional Management of Phenylketonuria. *Annales Nestlé*, 68, 58-69.
- Siegel, G. J., Agranoff, B. W., Albers, R. W., Fisher, S. K., & Uhler, M. D. (1999). *Basic neurochemistry: Molecular, cellular and medical aspects* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven.
- Smith, I., Beasley, M. G., Wolff, O. H., & Ades, A. E. (1988). Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. *Journal of Pediatrics*, 112, 403-408.
- Surtees, R., & Blau, N. (2000). The neurochemistry of phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 159(14), 109-113.
- Verhulst, F.C., & Van der Ende, J. (2013). *Handleiding ASEBA-Vragenlijsten voor leeftijden 6 t/m 18 jaar: CBCL/6-18, YSR en TRF*. Rotterdam, The Netherlands: ASEBA Nederland.
- Walter, J. H., White, F. J., Hall, S. K., MacDonald, A., Rylance, G., Boneh, A., . . . Vail, A. (2002). How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria?. *Lancet*, 360, 55-57.
- Weglage, J., Rupp, A., & Schmidt, E. (1994). Personality characteristics in patients with phenylketonuria treated early. *Pediatric Research*, 35(5), 611-613.
- Young, S. M., & Leyton, M. (2002). The role of serotonin in human mood and social interaction: Insight from altered tryptophan levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(4), 857-865.

Bijlage I

Interne consistentie van de gebruikte schalen van de CBCL in huidig onderzoek

Tabel 6

Interne consistentie van de syndroomschalen, bredebandschalen en totaalschaal van de CBCL in huidig onderzoek: controlegroep onder de 18 jaar

Schaal	Cronbach's α
Angstig/Depressief	.84
Teruggetrokken/Depressief	.36
Lichamelijke Klachten	.42
Sociale Problemen	.76
Denkproblemen	.74
Aandachtsproblemen	.68
Delinquent Gedrag	.75
Agressief Gedrag	.93
Internaliserend Gedrag	.81
Externaliserend Gedrag	.93
Totale Problemen	.96

Tabel 7

Interne consistentie van de syndroomschalen, bredebandschalen en totaalschaal van de CBCL in huidig onderzoek: PKU-patiënten onder de 18 jaar

Schaal	Cronbach's α
Angstig/Depressief	.87
Teruggetrokken/Depressief	.61
Lichamelijke Klachten	.71
Sociale Problemen	.80
Denkproblemen	.77
Aandachtsproblemen	.80
Delinquent Gedrag	.58
Agressief Gedrag	.86
Internaliserend Gedrag	.91
Externaliserend Gedrag	.88
Totale Problemen	.96

Bijlage II

Interne consistentie van de gebruikte schalen van de ASR in huidig onderzoek

Tabel 8

Interne consistentie van de syndroomschalen, bredebandschalen en totaalschaal van de ASR in huidig onderzoek: controlegroep boven de 18 jaar

Schaal	Cronbach's α
Angstig/Depressief	.74
Teruggetrokken/Depressief	.44
Lichamelijke Klachten	.77
Intrusief	.59
Denkproblemen	.52
Aandachtsproblemen	.86
Delinquent Gedrag	.74
Agressief Gedrag	.32
Internaliserend Gedrag	.86
Externaliserend Gedrag	.78
Totale Problemen	.93

Tabel 9

Interne consistentie van de syndroomschalen, bredebandschalen en totaalschaal van de ASR in huidig onderzoek: PKU-patiënten boven de 18 jaar

Schaal	Cronbach's α
Angstig/Depressief	.90
Teruggetrokken/Depressief	.79
Lichamelijke Klachten	.67
Intrusief	.60
Denkproblemen	.74
Aandachtsproblemen	.85
Delinquent Gedrag	.23
Agressief Gedrag	.82
Internaliserend Gedrag	.91
Externaliserend Gedrag	.78
Totale Problemen	.94

Bijlage III

Resultaten univariate en bivariate data-inspectie

Door de opgenomen variabelen in het onderzoek te bestuderen is er nagegaan of er voldaan is aan de statistische voorwaarden. Eerst zullen de resultaten van de univariate en bivariate data-inspectie voor controlegroep en de PKU-patiënten onder de 18 jaar besproken worden. Daarna zullen de resultaten van de univariate en bivariate data-inspectie voor de controlegroep en PKU-patiënten boven de 18 jaar aan bod komen. Bovendien volgt er na elke bespreking van de resultaten een korte conclusie over de data-inspectie.

Methoden univariate en bivariate data-inspectie

Tijdens de univariate data-inspectie is een missing value analysis uitgevoerd om te onderzoeken of er sprake is van missende waarden. Door middel van boxplots zijn de variabelen gecontroleerd op uitbijters en extreme waarden. Waarden die 1.5 - 3 IQR buiten de box liggen werden geclassificeerd als uitbijter. Waarden die meer dan drie IQR buiten de box liggen zijn extreme waarden. De gemiddelden, standaarddeviaties, gestandaardiseerde skewness en gestandaardiseerde kurtosis zijn weergegeven in een tabel der beschrijvende statistieken (zie tabel 9). Een skewness en kurtosis van tussen de -3.0 en 3.0 duidt op normaliteit van de variabelen. Daarnaast is de Kolmogorov Smirnov-toets uitgevoerd en zijn Q-Q plots gemaakt om de normaliteit van de variabelen te inspecteren. Voor een grafische weergave van de verdelingen zijn histogrammen gemaakt. Bij de bivariate data-inspectie zijn scatterplots gebruikt om de relatie tussen twee numerieke variabelen te onderzoeken. Hierbij werd er gecontroleerd op lineariteit, bivariate uitbijters en homoscedasticiteit. Bovendien is het verschil in verklaarde variantie onderzocht door scatterplots met en zonder bivariate uitbijters uit te voeren.

Resultaten univariate data-inspectie controlegroep onder de 18 jaar

Uit de missing value analysis is gebleken alleen de variabelen van de CBCL elk 29 missende waarden heeft. Boxplots detecteerden 10 extreme waarden en 31 uitbijters. Wat normaliteit betreft bleken de meeste gestandaardiseerde skewness en kurtosis van de variabelen niet tussen de -3.0 en 3.0 te zijn. Bovendien waren de Kolmogorov-Smirnov toetsen voor de meeste variabelen significant. Q-Q plots aan dat er geen normale verdeling werd benaderd. De histogrammen die gemaakt zijn lieten over het algemeen een rechts-scheve verdeling zien. Verwijdering van een aantal uitbijters en extreme waarden droeg niet veel bij

tot de normaliteit van de variabelen. Zie tabel 10 voor de beschrijvende statistieken van de controlegroep onder de 18 jaar.

Tabel 10

Beschrijvende statistieken van de verdelingen der variabele - controlegroep onder de 18 jaar

	<i>N</i>	Min	Max	<i>M</i>	<i>s_X</i>	<i>Z_{skewness}</i>	<i>Z_{kurtosis}</i>
Percentage fout deel 1 FR	48	0.00	45.00	10.00	9.71	5.78	6.51
Percentage fout deel 2 FR	48	0.00	34.88	9.33	8.18	3.13	1.39
Percentage fout deel 3 FR	48	2.50	41.46	17.46	10.28	1.43	-1.09
Percentage fout deel 1 IFE	48	0.00	21.95	3.31	4.34	6.43	9.87
Percentage fout deel 2 IFE	48	0.00	40.00	13.47	9.40	2.46	0.51
Percentage fout deel 3 IFE	48	0.00	53.66	9.47	9.78	7.71	13.24
Percentage fout deel 4 IFE	48	0.00	45.00	9.11	9.24	6.02	7.55
Percentage gemiddeld fout FR	48	2.50	37.74	12.27	8.14	3.26	1.77
Percentage gemiddeld fout IFE	48	1.23	31.98	8.84	5.91	5.06	6.21
Reactietijd deel 1 FR	48	885.50	3163.00	1604.72	530.60	2.88	1.03
Reactietijd deel 2 FR	48	877.50	3247.50	1511.65	522.69	3.17	1.63
Reactietijd deel 3 FR	48	1090.00	3415.00	1827.82	570.81	2.73	0.35
Reactietijd deel 1 IFE	48	480.50	1533.00	820.46	259.48	2.63	0.35
Reactietijd deel 2 IFE	48	714.50	1992.50	1087.56	291.00	3.89	2.54
Reactietijd deel 3 IFE	48	597.00	2045.50	1028.57	314.89	4.07	3.63
Reactietijd deel 4 IFE	48	504.00	1828.00	1026.24	276.16	2.53	1.22
Gemiddelde reactietijd FR	48	981.83	3275.17	1648.06	524.33	2.83	0.93
Gemiddelde reactietijd IFE	48	657.00	1791.00	990.71	263.69	3.38	1.60
CBCL Angstig/Depressief	19	0	11	2.11	2.83	4.15	4.89
CBCL Teruggetrokken/Depressief	19	0	6	1.21	1.65	3.22	2.81
CBCL Lichamelijke Klachten	19	0	5	1.53	1.58	1.35	-0.55
CBCL Sociale Problemen	19	0	9	1.95	2.37	3.29	3.42
CBCL Denkproblemen	19	0	9	1.37	2.09	5.67	10.31
CBCL Aandachtsproblemen	19	0	7	2.74	2.35	0.95	-0.86
CBCL Delinquent gedrag	19	0	7	1.16	1.86	3.90	4.49
CBCL Agressief Gedrag	19	0	16	3.58	4.40	3.17	2.61
CBCL Internaliserend Gedrag	19	0	20	4.84	5.13	4.31	4.33
CBCL Externaliserend Gedrag	19	0	23	4.74	6.04	3.34	3.43
CBCL Totale Problemen	19	2	73	17.95	16.85	3.98	5.52
<i>Geldige N (alle variabelen)</i>	19						

Resultaten univariate en bivariate data-inspectie PKU-patiënten onder de 18 jaar

Uit de missing value analysis is gebleken dat er sprake is van 83 missende waarden. Boxplots toonden aan dat er sprake was van 4 extreme waarden en 28 uitbijters. Wat normaliteit betreft bleken de meeste gestandaardiseerde skewness en kurtosis van de variabelen niet tussen de -3.0 en 3.0 te zijn. Daarnaast kwam naar voren dat de Kolmogorov-Smirnov toetsen merendeels significant waren. Q-Q plots toonden aan dat er geen normale verdeling werd benaderd. De histogrammen lieten over het algemeen een rechts-scheve verdeling zien. Verwijdering van een aantal uitbijters en extreme waarden droeg niet veel bij aan de normaliteit van de variabelen. Zie tabel 11 voor de beschrijvende statistieken van de PKU-patiënten onder de 18 jaar. Tot slot toonden scatterplots aan dat er geen sprake was van lineariteit en homoscedasticiteit.

Conclusie univariate en bivariate data-inspectie onder de 18 jaar

Wegens schending van assumpties van parametrische toetsen is er gekozen om een logtransformatie uit te voeren om de waarden te normaliseren. Verder zorgden bivariate uitbijters van een aantal variabelen voor significantie. Daarom is er besloten om de bivariate uitbijters voor deze variabelen niet mee te nemen in de analyses.

Tabel 11

Beschrijvende statistieken van de verdelingen der variabele - PKU-patiënten onder de 18 jaar

	<i>N</i>	Min	Max	<i>M</i>	<i>S_X</i>	<i>Z</i> _{skewness}	<i>Z</i> _{kurtosis}
Percentage fout deel 1 FR	39	0.00	36.59	12.49	9.05	1.61	-0.26
Percentage fout deel 2 FR	40	0.00	34.88	11.83	8.89	2.68	0.40
Percentage fout deel 3 FR	40	2.50	51.16	19.99	11.59	0.98	-0.41
Percentage fout deel 1 IFE	40	0.00	15.00	4.90	3.85	2.21	0.80
Percentage fout deel 2 IFE	39	0.00	43.90	15.12	10.89	2.24	0.19
Percentage fout deel 3 IFE	39	0.00	30.00	10.21	7.07	3.41	1.92
Percentage fout deel 4 IFE	39	0.00	34.15	8.80	7.90	3.90	3.24
Percentage gemiddeld fout FR	39	2.50	32.66	14.67	8.30	1.29	-1.16
Percentage gemiddeld fout IFE	39	1.88	24.98	9.76	5.66	2.15	-0.11
Concurrent Phe	18	168.00	1280.00	481.33	298.09	2.43	1.59
Reactietijd deel 1 FR	39	748.00	3591.00	1769.44	616.95	2.24	1.12
Reactietijd deel 2 FR	40	643.00	3771.50	1785.43	685.62	2.54	1.57
Reactietijd deel 3 FR	40	912.50	3350.50	2013.53	614.98	0.70	-0.52
Reactietijd deel 1 IFE	40	413.50	2102.50	970.48	404.23	3.67	2.29
Reactietijd deel 2 IFE	39	730.50	2687.50	1330.50	416.87	2.69	1.91
Reactietijd deel 3 IFE	39	600.00	2177.50	1242.86	417.48	1.29	-0.80
Reactietijd deel 4 IFE	39	619.50	2728.00	1284.36	474.16	2.83	1.65
Gemiddelde reactietijd FR	39	767.83	3571.00	1834.10	598.87	1.71	0.95
Gemiddelde reactietijd IFE	39	590.88	2261.00	1201.22	391.63	2.05	0.42
CBCL Angstig/Depressief	38	0	18	3.26	3.96	5.63	7.44
CBCL Teruggetrokken/Depressief	38	0	7	1.53	1.66	3.71	3.59
CBCL Lichamelijke Klachten	38	0	10	2.13	2.40	4.45	4.39
CBCL Sociale Problemen	38	0	9	2.68	3.25	2.14	-1.29
CBCL Denkproblemen	38	0	12	1.68	2.66	7.56	12.05
CBCL Aandachtsproblemen	38	0	14	4.39	3.48	1.86	0.23
CBCL Delinquent gedrag	38	0	8	1.68	1.97	3.89	3.20
CBCL Agressief Gedrag	38	0	14	3.61	3.90	3.07	0.35
CBCL Internaliserend Gedrag	38	0	33	6.92	7.36	5.87	8.37
CBCL Externaliserend Gedrag	38	0	21	5.29	5.60	3.28	1.06
CBCL Totale Problemen	38	0	106	24.21	21.45	4.87	6.45
<i>Geldige N (alle variabelen)</i>	16						

Resultaten univariate data-inspectie controlegroep boven de 18 jaar

Uit de missing value analysis is gebleken dat er sprake was van 383 missende waarden. Boxplots detecteerden in totaal 11 extreme waarden en 39 uitbijters. Wat normaliteit betreft bleken de meeste gestandaardiseerde skewness en kurtosis niet tussen de -3.0 en 3.0 te zijn. Bovendien waren de meeste Kolmogorov-Smirnov toetsen significant en toonden Q-Q plots aan dat er geen normale verdeling werd benaderd. De histogrammen lieten over het algemeen een rechts-scheve verdeling zien. Verwijdering van een aantal uitbijters en extreme waarden droeg niet veel bij aan de normaliteit van de variabelen. Zie tabel 12 voor de beschrijvende statistieken van de controlegroep boven de 18 jaar.

Resultaten univariate data-inspectie PKU-patiënten boven de 18 jaar

De missing value analysis wees uit op 182 missende waarden. Boxplots toonden aan dat er 3 extreme waarden en 32 uitbijters aanwezig waren. Wat normaliteit betreft bleken de meeste gestandaardiseerde skewness en kurtosis niet tussen de -3.0 en 3.0 te zijn. Daarnaast kwam naar voren dat de meeste Kolmogorov-Smirnov toetsen significant waren. Bovendien toonden de Q-Q plots aan dat er geen normale verdeling werd benaderd. De histogrammen die lieten over het algemeen een rechts-scheve verdeling zien. Verwijdering van een aantal uitbijters en extreme waarden droeg niet veel bij tot de normaliteit van de variabelen. Zie tabel 13 voor de beschrijvende statistieken van de PKU-patiënten boven de 18 jaar. Tot slot toonden scatterplots aan dat er geen sprake was van lineariteit en homoscedasticiteit.

Conclusie univariate en bivariate data-inspectie boven de 18 jaar

Wegens schending van assumpties van parametrische toetsen is er gekozen om een logtransformatie uit te voeren om de waarden te normaliseren. De analyses met en zonder bivariate uitbijters bleken niet van elkaar te verschillen, daarom is er besloten om de bivariate uitbijters mee te nemen in de analyses.

Tabel 12

Beschrijvende statistieken van de verdelingen der variabele - controlegroep boven de 18 jaar

	<i>N</i>	Min	Max	<i>M</i>	<i>s_X</i>	<i>Z_{skewness}</i>	<i>Z_{kurtosis}</i>
Percentage fout deel 1 FR	59	0.00	30.00	4.96	5.12	7.31	14.26
Percentage fout deel 2 FR	59	0.00	12.50	2.92	3.08	3.67	1.51
Percentage fout deel 3 FR	59	0.00	30.00	9.91	6.88	3.06	0.80
Percentage fout deel 1 IFE	59	0.00	7.50	1.23	1.76	4.55	2.94
Percentage fout deel 2 IFE	59	0.00	40.00	9.45	8.66	5.16	4.74
Percentage fout deel 3 IFE	59	0.00	27.50	5.71	5.14	6.52	9.62
Percentage fout deel 4 IFE	59	0.00	20.00	4.36	3.93	4.69	5.37
Percentage gemiddeld fout FR	59	0.83	20.00	5.93	3.72	4.25	4.17
Percentage gemiddeld fout IFE	59	0.63	19.55	5.19	3.27	6.33	9.77
Reactietijd deel 1 FR	58	706.00	2672.00	1190.81	295.72	7.46	16.27
Reactietijd deel 2 FR	58	744.50	2459.50	1141.92	295.96	6.04	9.53
Reactietijd deel 3 FR	58	933.00	2514.00	1411.56	291.44	3.79	3.88
Reactietijd deel 1 IFE	58	416.50	1274.50	608.80	140.08	7.32	13.55
Reactietijd deel 2 IFE	58	691.50	1621.00	934.41	211.90	5.13	4.21
Reactietijd deel 3 IFE	58	589.00	1680.50	836.11	217.33	5.14	4.88
Reactietijd deel 4 IFE	58	529.50	1345.50	833.78	210.63	3.04	-0.17
Gemiddelde reactietijd FR	58	863.17	2548.50	1252.52	278.82	6.19	11.13
Gemiddelde reactietijd IFE	58	593.63	1423.25	803.15	172.54	4.42	3.37
ASR Angstig/Depressief	25	0	24	5.76	5.67	3.33	3.40
ASR Teruggetrokken/Depressief	25	0	10	2.44	2.38	3.32	3.30
ASR Lichamelijke Klachten	25	0	11	2.68	2.91	3.02	1.96
ASR Intrusief	25	0	4	1.36	1.50	1.33	-1.27
ASR Denkproblemen	25	0	8	2.20	1.89	3.21	2.96
ASR Aandachtsproblemen	25	0	15	6.16	4.60	1.04	-0.92
ASR Delinquent Gedrag	25	0	8	2.56	2.40	2.54	0.52
ASR Agressief Gedrag	25	0	12	2.84	2.70	3.66	4.80
ASR Internaliserend Gedrag	25	0	45	10.88	10.23	3.82	4.38
ASR Externaliserend Gedrag	25	0	24	6.76	5.43	2.70	3.02
ASR Totale Problemen	25	4	101	30.04	21.24	3.59	4.48
<i>Geldige N (alle variabelen)</i>	25						

Tabel 13

Beschrijvende statistieken van de verdelingen der variabele - PKU-patiënten boven de 18 jaar

	<i>N</i>	Min	Max	<i>M</i>	<i>s_X</i>	<i>Z</i> _{skewness}	<i>Z</i> _{kurtosis}
Percentage fout deel 1 FR	54	0.00	22.50	6.30	5.02	2.87	1.42
Percentage fout deel 2 FR	54	0.00	17.50	5.55	4.22	2.56	0.53
Percentage fout deel 3 FR	54	0.00	22.50	10.60	5.77	0.09	-1.20
Percentage fout deel 1 IFE	54	0.00	12.50	2.04	2.33	5.64	9.63
Percentage fout deel 2 IFE	54	0.00	32.50	10.33	7.94	2.42	-0.29
Percentage fout deel 3 IFE	54	0.00	20.00	5.87	5.02	3.21	0.56
Percentage fout deel 4 IFE	54	0.00	20.00	5.80	5.04	3.91	2.43
Percentage gemiddeld fout FR	54	1.67	15.75	7.64	3.54	0.29	-1.00
Percentage gemiddeld fout IFE	54	0.63	16.88	6.01	3.18	2.11	1.69
Concurrent Phe	28	106.00	1760.00	695.00	408.26	2.09	0.51
Reactietijd deel 1 FR	54	753.50	2288.50	1245.70	290.58	3.65	3.62
Reactietijd deel 2 FR	54	649.50	2047.50	1161.07	265.62	2.90	2.09
Reactietijd deel 3 FR	54	706.50	2334.00	1479.57	304.63	1.57	0.98
Reactietijd deel 1 IFE	54	440.00	969.50	644.79	125.65	2.57	0.49
Reactietijd deel 2 IFE	54	682.50	1753.00	1019.33	233.95	3.12	2.47
Reactietijd deel 3 IFE	54	626.00	1468.50	892.76	201.34	2.90	0.52
Reactietijd deel 4 IFE	54	533.00	1735.50	943.14	267.17	2.52	0.24
Gemiddelde reactietijd FR	54	703.17	2127.67	1295.45	269.23	2.51	1.93
Gemiddelde reactietijd IFE	54	577.50	1274.63	875.00	186.74	1.63	-1.07
ASR Angstig/Depressief	40	0	19	6.48	5.51	2.00	-0.50
ASR Teruggetrokken/Depressief	40	0	10	2.33	2.46	3.49	1.82
ASR Lichamelijke Klachten	40	0	11	3.05	2.71	2.69	0.98
ASR Intrusief	40	0	6	.95	1.32	5.72	7.14
ASR Denkproblemen	40	0	10	1.93	1.90	5.67	9.85
ASR Aandachtsproblemen	39	0	19	5.33	4.25	2.77	1.83
ASR Delinquent Gedrag	40	0	5	1.25	1.19	2.45	1.20
ASR Agressief Gedrag	40	0	11	2.85	3.05	3.46	1.29
ASR Internaliserend Gedrag	40	0	36	11.85	8.85	2.20	0.30
ASR Externaliserend Gedrag	40	0	15	5.05	4.16	2.53	-0.30
ASR Totale Problemen	39	0	65	28.62	17.82	0.84	-1.35
<i>Geldige N (alle variabelen)</i>	27						