

Masterscriptie

Faculteit der Sociale Wetenschappen

Instituut Pedagogische Wetenschappen

Auteur: Wille, M.

S0844772

1^e Begeleider: Dr. S.C.J. Huijbregts

2^e Begeleider: MSc. R. Jahja

Visuospatiëel werkgeheugen, inhibitie en cognitieve flexibiliteit in relatie tot doelgericht, efficiënt en sociaal aangepast gedrag bij patiënten met vroeg- en continu behandelde Phenylketonurie (PKU).

SAMENVATTING

In deze studie is bij patiënten met vroeg en continu behandelde Phenylketonurie (PKU) in de leeftijd van 6 tot 42 jaar is de relatie onderzocht tussen visuospatiëel werkgeheugen, inhibitie en cognitieve flexibiliteit gemeten met de Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT; De Sonneville, 2005) en doelgericht, efficiënt en sociaal aangepast gedrag gemeten met de Behavior Rating Inventory Executive Functioning- Adult (BRIEF/BRIEF-A; Smidts & Huizinga, 2009). Beide meetinstrumenten zijn paramaters voor het executief functioneren (EF). In totaal hebben 189 participanten, waaronder 90 PKU patiënten en 99 gematchte controle proefpersonen aan het onderzoek deelgenomen. Resultaten toonde aan dat binnen de groep participanten in de leeftijd van 6 tot 12 jaar, PKU patiënten gemiddeld significant slechter presteerden ten opzichte van controle proefpersonen op nauwkeurigheid en reactietijd van het inhibitie vermogen en op nauwkeurigheid van de cognitieve flexibiliteit. Tegen de verwachting in werd gevonden dat binnen de leeftijdsgroep 12 tot 18 jaar, controle proefpersonen gemiddeld significant slechter presteerden ten opzichte van PKU patiënten op reactietijd. Deze resultaten kenden allen een groot effect. Er waren geen verschillen in prestaties op visuospatiëel werkgeheugen. Met betrekking tot de BRIEF en de BRIEF-A waren er geen verschillen in rapportages tussen controle proefpersonen en PKU patiënten op de totale schaal en op de subschalen inhibitie, cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen. Binnen de groep PKU patiënten bleken life-time Phe waardes geen relatie te hebben met prestaties en vragenlijst-uitkomsten. Tot slot werden er over de gehele groep participanten er geen samenhang gevonden tussen de ANT en de BRIEF/BRIEF-A. Binnen de controlegroep bleek nauwkeurigheid van het inhibitie vermogen positief maar zwak gerelateerd aan de schaal cognitieve flexibiliteit van de BRIEF. Binnen de PKU groep bleek de snelheid van het inhibitie vermogen positief maar zwak gerelateerd aan de schaal werkgeheugen van de BRIEF-A. Ook bleek nauwkeurigheid van de cognitieve flexibiliteit positief maar zwak gerelateerd aan de schaal inhibitie van de BRIEF-A. Deze resultaten wijzen erop dat executieve functies neuropsychologisch gemeten slechts nauwelijks gerelateerd zijn aan de sturing van gedrag in het dagelijks leven zoals ingeschat door de patiënten, of in het geval van kinderen van 12 jaar of jonger, door hun ouders. Het kan het zo zijn dat de cognitieve zwakheden bij de PKU groep ervoor zorgen dat zij over minder inzicht beschikken bij het invullen van de zelfrapportage. Voor de praktijk geldt voor nu dat binnen de groep PKU patiënten de cognitieve zwakheden niet noodzakelijk problemen geven voor het dagelijks leven.

Inleiding

Deze studie onderzoekt bij de groep vroeg- en continu behandelde patiënten met Phenylketonurie (PKU) de relatie tussen drie EF-kernfuncties, te weten inhibitie vermogen, cognitieve flexibiliteit en visuospatiëel werkgeheugen en executief functioneren in het dagelijks leven, te weten doelgericht, efficiënt en sociaal aangepast gedrag. De rol van leeftijd en Phe waarden in het bloed bij PKU patiënten worden eveneens in deze relatie onderzocht. De centrale vraag in huidig onderzoek is: “In hoeverre is er bij PKU patiënten sprake van defecten in het neuropsychologisch executief functioneren, te weten visuospatiëel werkgeheugen, inhibitie vermogen en de cognitieve flexibiliteit en op welke wijze is deze gerelateerd aan de regulatie van gedrag.

Phenylketonuria (PKU) is een aangeboren stofwisselingsziekte waarbij het Phenylalaline hydroxyplase enzym (PAH) defect is (Huijbregts et al., 2002). Bij PKU wordt het aminozuur Phenylalaline (Phe), bouwsteen van eiwit, onvoldoende afgebroken. Hoofdzakelijk is dit enzym verantwoordelijk voor de omzetting van bepaalde eiwitten uit voeding naar het aminozuur tyrosine(Tyr). Als het PAH enzym defect is worden eiwitten onvoldoende afgebroken met als gevolg een ophoping van Phe in het bloed alsook een tekort aan Tyr in het bloed (Huijbregts, Gassio & Campistol, 2013). Tyrosine is belangrijk bij de aanmaak van met name dopamine en noradrenaline die op hun beurt weer belangrijke neurotransmitters voor het functioneren van het brein zijn (Huijbregts et al., 2002). In het verleden heeft dit betekend dat PKU bij een pasgeborene al tot zware hersenschade leidde en op latere leeftijd mentale retardatie vastgesteld kon worden (de Groot, Hoeksma, Blau, Reijngood & van Spronsen, 2010). Sinds de ‘neonatale screening pasgeborenen’ ook wel bekend onder de naam ‘hielprik’, die in Nederland in 1974 door de overheid is ingevoerd, worden echter individuen met diverse erfelijke ziektes, zo ook PKU, vroegtijdig gescreend, gediagnosticeerd en behandeld (RIVM, 2012). Een vroegtijdige- en consistente behandeling, die bestaat uit een eiwit beperkt- ofwel Phe beperkt dieet, kan hersenschade voorkomen. In hoeverre het dieet strikt moet worden toegepast is afhankelijk van de ernst van de PKU. Deze Phe-waarden worden aanvankelijk met de hielprik vastgesteld maar levenslange controle van de bloedwaarden volgen. Grofweg worden er drie types van PKU onderscheiden: (a) non-PKU HPA met Phe-waarden tussen de 120-600 $\mu\text{mol/L/l}$; (b) milde PKU met Phe-waarden tussen de 600-1200 $\mu\text{mol/L/l}$; en (c) klassieke PKU met Phe-waarden boven de 1200 $\mu\text{mol/L/l}$. Phe-waarden onder de 120 $\mu\text{mol/L/l}$ worden als normaal beschouwd (Huijbregts et al., 2002).

Richtlijnen voor de Phe bloedwaardes hebben in de meeste landen een bovengrens van 360 $\mu\text{mol/L}$ (Huijbregts et al., 2002).

Ondanks vroege en consistente behandeling van PKU wordt er veelal een verminderde intelligentie en een afwijkend cognitief functioneren gerapporteerd (DeRoche & Welsh, 2008) met name op het gebied van informatieverwerkingsnelheid en de executieve functies (EF; Huijbregts et al., 2002). Zoals eerder aangegeven, is dopamine een belangrijke neurotransmitter bij het functioneren van het brein. Een verstoring van dopamine in de Prefrontale Cortex (PFC) wordt gerelateerd aan een disfunctioneren van EF (Huijbregts et al., 2002). Ondanks dat er in de huidige onderzoekspraktijk geen eenduidige definitie voor EF wordt gehanteerd, wordt deze doorgaans beschreven als een coördinerend en integratief cognitief proces nodig bij betekenisvol en doelgericht gedrag (DeRoche & Welsh, 2008; Huijbregts et al., 2002). Diamond (2013) geeft aan dat er onder onderzoekers algemene consensus bestaat over drie kern executieve functies, namelijk: (a) inhibitie, waaronder zelf controle, interferentie en selectieve aandacht, (b) werkgeheugen en (c) cognitieve flexibiliteit, ook wel set shifting, mentale flexibiliteit of mentale set shifting genoemd.

Inhibitie wordt beschreven als een vaardigheid om aandacht, gedachten, emoties en gedrag die onder spanning staan te kunnen controleren (Diamond, 2013). Er wordt ook wel gesteld dat men zonder inhibitievermogen onderworpen is aan driften en impulsen en hierdoor niet nadenkend kan zijn. Het vermogen tot inhibitie maakt zodoende dat men kan kiezen wanneer en op welke wijze te reageren. Ofwel selectief met stimuli om kunnen gaan (Diamond, 2013). Uit onderzoek van Huijbregts, De Sonnevile, Licht, Sergeant en Van Spronsen (2002) bij 58 PKU kinderen in de leeftijd van 7 tot 14 jaar, bleek dat zij significant slechter presteerden op nauwkeurigheid van inhibitie ten opzichte van controle proefpersonen. Tevens bleek dat met leeftijd de nauwkeurigheid van de inhibitie omhoog ging. Er waren geen verschillen in reactietijd. Werkgeheugen, zoals door Diamond (2013) gedefinieerd, houdt in: het vasthouden van informatie en hiermee werken, zonder dat deze nog perceptueel gepresenteerd wordt. Cognitieve flexibiliteit houdt in: het aanpassen van responsgedrag aan veranderende omstandigheden (De Sonnevile, 2005). Ook wel omschreven als het kunnen wisselen van strategieën. Binnen de normale populatie lijkt snelheid en nauwkeurigheid met betrekking tot inhibitie en cognitieve flexibiliteit met leeftijd toe te nemen (De Sonnevile, 2005). Vooral in de leeftijd tussen 4 en 10 jaar lijkt er een grote progressie van snelheid en nauwkeurigheid van de cognitieve flexibiliteit. Uit onderzoek van Huijbregts, Sonnevile, Licht, Sergeant en Van Spronsen (2002) bij 58 PKU kinderen in de leeftijd van 7 tot 14 jaar,

bleek dat kinderen tot 11 jaar significant slechter presteerde op nauwkeurigheid van cognitieve flexibiliteit ten opzichte van controle proefpersonen. Ook hier bleek dat met leeftijd de nauwkeurigheid omhoog ging. Er waren geen verschillen in reactietijd.

Huidig onderzoek richt zich op de drie genoemde ‘kern’ processen als representatie voor het executief functioneren. In een meta-analyse naar executief functioneren bij PKU patiënten werden soortgelijke subdomeinen van EF onderscheiden, namelijk: inhibitie, werkgeheugen, flexibiliteit, plannen en overige EF’s (DeRoche & Welsh, 2008). In vergelijking met gezonde controle proefpersonen bleken PKU patiënten aanzienlijk slechter op executief functioneren in het algemeen te presteren met een gevonden effectgrootte van .79. Met betrekking tot inhibitie was dit .87, werkgeheugen .59 en cognitieve flexibiliteit 1.15. Uit deze meta-analyse bleek ook dat het type meetinstrument een moderator was, waarvan neuropsychologische taken de grootste effectgroottes kenden, waaronder de ANT. Een gedragsvragenlijst naar EF, de Behavior Rating Inventory Executive Functioning (BRIEF), kende relatief de kleinste effectgrootte (DeRoche & Welsh, 2008). Neuropsychologische taken gericht op het meten van EF zijn ontwikkeld op een manier waarbij omgevingsinvloeden zoveel mogelijk vermeden worden zodat er zo min mogelijk ruis is en het construct zo helder mogelijk gemeten wordt. Bij de BRIEF ligt de focus echter op de toepassing van EF in het dagelijks leven, waarbij logischerwijs ruis of andere variabelen een rol kunnen spelen. Men kan zich dus afvragen of EF defecten gemeten met neuropsychologische taken ook gemeten worden in het gedrag. Deze studie heeft hierom hoofzakelijk tot doel om de relatie tussen deze twee parameters van executief functioneren bij PKU patiënten te onderzoeken en deze af te zetten tegen een “gezonde” controlegroep. Eerder onderzoek naar deze relatie toonde aan dat kinderen met PKU ($N = 44$, $M = 9.36$) in vergelijking met controle proefpersonen significant meer problemen op de totale schaal van de BRIEF alsook op de subschalen ‘cognitieve flexibiliteit’ en ‘monitoren’ ervoeren (Anderson, Anderson, Northam, Jacobs & Mikiewicz, 2002). Er werden tevens correlaties van gemiddelde sterkte tussen de BRIEF en één van de neuropsychologische tests (Contingency Naming Test; CNT) gevonden: WG .48, Monitoren, .37, Plannen/organiseren .37 en shifting .27. Andere neuropsychologische tests bleken zwak of niet gecorreleerd aan de BRIEF (Anderson, Anderson, Northam, Jacobs & Mikiewicz, 2002). Er werden dus slechts enkele significante en betekenisvolle correlaties gevonden tussen deze cognitieve en gedragsmatige metingen van EF. Wat suggereert dat deze parameters van EF wellicht verschillende aspecten binnen dit domein meten. In huidig onderzoek zal de Amsterdamse

Neuropsychologische Test (ANT), worden gebruikt om neuropsychologische functioneren van EF vast te stellen. Zoals eerder vermeld blijken vooral de constructen ‘cognitieve flexibiliteit’, ‘inhibitie’ en ‘werkgeheugen’ binnen het EF profiel bij PKU patiënten aangedaan (DeRoche & Welsh, 2008; Anderson, Anderson, Jacobs & Mikiewicz, 2002; Anderson et al., 2006; Griffiths, Paterson & Harvie, 1995; Huijbregts et al., 2002). In eerste instantie zal geanalyseerd worden in hoeverre PKU patiënten in vergelijking met ‘gezonde’ controle proefpersonen over een zwakker visuospatiëel werkgeheugen, cognitieve flexibiliteit en inhibitie vermogen bezitten, zoals gemeten met de ANT. Hierbij wordt verwacht dat PKU patiënten minder snel als nauwkeurig zijn in hun prestaties. Tevens zal worden onderzocht in hoeverre PKU patiënten een defect vertonen in de regulatie van gedrag, waarbij verwacht wordt dat zij minder goed hun gedrag kunnen sturen ten opzichte van controle proefpersonen, zoals gemeten met de BRIEF en BRIEF-A. Daarnaast wordt verwacht dat een toename in leeftijd gerelateerd zal zijn aan betere prestaties, hierom wordt leeftijd als moderator meegenomen. Doorgaans blijkt uit onderzoek naar de rol van Phe waardes op prestaties, dat Phe hier negatief gerelateerd aan is (Weglage, Pietsch, Funders, Koch & Ullrich, 1996; Diamond, Prevorsek, Callender & Driscoll, 1997). Hierom wordt verwacht dat life-time Phe een belangrijke rol speelt in de kwaliteit van prestatie, waarbij hogere Phe waardes samengaan met slechtere prestaties. Tot slot zal worden onderzocht in hoeverre de executieve functies ‘werkgeheugen’, ‘inhibitie’ en ‘cognitieve flexibiliteit’ neuropsychologisch gemeten gerelateerd zijn aan de regulatie van gedrag in het dagelijks leven zoals gemeten met een vragenlijst.

Methode

PARTICIPANTEN

De groep participanten ($N = 189$) bestond uit 90 PKU patiënten (47.4%) en 99 gematchte controle proefpersonen (52.4%). Matching vond plaats op basis van sekse en leeftijd, waarbij de leeftijd van de controle proefpersoon niet meer dan een kalenderjaar naar boven of onder mocht afwijken van de leeftijd van de gematchte PKU patiënt. Voor enkele PKU patiënten zijn dubbele controle proefpersonen geworven.

De groep PKU patiënten ($n = 90$) bestond uit 51 vrouwen (56.7%) en 39 mannen (43.3%). De jongste participant was 6.99 jaar en de oudste participant was 42.82 jaar. De gemiddelde leeftijd was 21.97 jaar ($SD = 9.94$). Op één respondent na, zijn alle PKU patiënten in huidig onderzoek geboren na 1974. Bij deze ene PKU patiënt voor 1974 geboren,

was de PKU vroegtijdig ontdekt en behandeld. Invoering van de hiepriek vond in 1974 plaats, wat maakt dat alle PKU patiënten vroeg en consistent behandeld zijn, te weten: zij hebben vanaf de geboorte een strikt Phe beperkt dieet gevolgd met aanvullende voedingssupplementen. De life-time Phe waardes ($n = 63$) varieerden van 207.31 $\mu\text{mol/L}$ tot 882.02 $\mu\text{mol/L}$ met een gemiddelde van 383.30 ($SD = 142.73$). Van de PKU patiënten hadden 37 participanten (58.7%) een waarde onder de 360 $\mu\text{mol/L}$ en 26 participanten (41.3%) een waarde boven de 360 $\mu\text{mol/L}$. Er waren 27 missende waardes.

De gematchte controlegroep ($n = 99$) bestond uit participanten zonder gediagnosticeerde ziekten en-/of stoornissen. Binnen de controlegroep waren er 66 vrouwen en 33 mannen, respectievelijk 66.7% en 33.3%. De jongste participant was 7.30 jaar en de oudste participant was 40.80 jaar. De gemiddelde leeftijd was 20.48 jaar ($SD = 8.41$). Zie tabel 1 voor een overzicht van de beschrijvende statistiek voor de PKU en controlegroep.

Tabel 1

Beschrijvende statistiek voor de PKU en controlegroep uitgesplitst naar drie leeftijdscategorieën.

	PKU			Controle		
	<u>j (n)</u>	<u>m (n)</u>	<u>t (n, %)</u>	<u>j (n)</u>	<u>m (n)</u>	<u>t (n, %)</u>
6 - 12	9	13	22 (24.4%)	8	12	20 (20.2%)
12 - 18	5	8	13 (14.4%)	6	13	19 (19.2%)
>18	25	30	55 (61.1%)	19	41	60 (60.6%)
Totaal	39	51	90 (100%)	33	66	99 (100%)

INSTRUMENTEN

De PKU-COBESO studie gebruikt een testbatterij van neuropsychologische taken en diverse vragenlijsten. Enkel bij PKU patiënten werd er bloed afgenomen voor het onderzoeken van de metabolische controle. Voor een overzicht van de tests zoals afgenomen op de testdag, zie bijlage A. Voor een overzicht van de vragenlijsten, die aanvullend op de testdag zijn ingevuld zie bijlage B. Enkel meetinstrumenten relevant voor deze studie worden hieronder uitvoeriger beschreven.

ANT versie 3.1. Amsterdamse Neuropsychologische Taken (De Sonnevile, 2005). De ANT is een gecomputeriseerd programma gericht op het meten van basale en complexe cognitieve processen middels neurocognitieve taken, zoals motor controle, aandachts-,

geheugen- en executieve functies. Prestaties worden via reactietijd en nauwkeurigheid (percentage fouten) gemeten. In de PKU-COBESO studie zijn er 12 ANT taken afgenomen (zie bijlage A). Voor huidig onderzoek zijn de volgende twee taken gebruikt: Visuospatiël Sequencing (VSS) en Shifting Attentional Set Visual (SSV; De Sonneville, 2005).

Visuospatial Sequencing (VSS) meet het (werk)geheugen voor visuospatiëel temporele patronen. De taak bestaat uit 24 trials waarbij de afname ongeveer 10 tot 12 minuten duurt. Bij elke trial zijn negen rode stippen te zien, die een denkbeeldige vierkant vormen. De taak begint met een piep, dan wijst een hand verschillende rode stippen aan. Hierna moet de proefpersoon dezelfde rode stippen in de goede volgorde aanwijzen. De meting van de prestatie bestaat uit het 'totaal aantal fouten' en is als doelvariabele beschreven als 'VSS'. Bij geen fouten op de taak is de score 0, wat dus een goede score betekent. Het maximaal aantal fouten staat gelijk aan het aantal trials, namelijk 24 wat een slechte score betekent. De variabele is continue van aard. De taak is geschikt voor kinderen van vier jaar en ouder.

De Shifting Attentional Set Visual (SSV) meet de responsorganisatie, namelijk: inhibitie van de prepotent respons (set 2) en cognitieve flexibiliteit (set 3). De taak bestaat uit drie sets. Bij alle drie de sets zijn een aantal vierkanten zichtbaar die een denkbeeldige balk vormen. In de eerste set worden de vierkanten om de beurt groen. De proefpersoon volgt de groene vierkanten met zijn vingers. Wordt de vierkant rechts groen dan drukt de proefpersoon zo snel mogelijk met de rechter wijsvinger op de rechter knop. Wordt hierna de vierkant aan de linker kant groen dan drukt de proefpersoon zo snel mogelijk met de linker wijsvinger op de linker knop. Bij set 2 worden de vierkanten rood in plaats van groen en zal de proefpersoon een tegenover gestelde reactie moeten geven. Bijvoorbeeld: de rechter vierkant wordt rood dan drukt de proefpersoon zo snel mogelijk met de linker wijsvinger. De derde set bestaat uit groene en rode vierkanten waarbij moet zowel congruente als incongruente reacties worden gegeven. Afname van de taak duurt 10 tot 15 minuten. Zowel de meting van het inhibitie vermogen als van de cognitieve flexibiliteit vindt middels accuratesse en reactietijden (RT) plaats. De variabele Inhibitie-Accuratesse is het percentage fouten (misses + false alarms) van set 2 minus set 1 en is beschreven als doelvariabele 'Inhibitie-Accu'. De variabele Cognitieve Flexibiliteit-Accuratesse is het percentage fouten (misses + false alarms) van set 3 minus set 1 en is beschreven als doelvariabele 'CF-Accu'. Beide variabelen zijn continue van aard waarbij een hoge score een slechte prestatie betekent. Deze taak is geschikt voor kinderen van 5 jaar en ouder.

BRIEF/BRIEF-A. De Behavior Rating Inventory of Executive Function (Smidts & Huizinga, 2009) is een vragenlijst naar de executieve functies bij kinderen, adolescenten en volwassenen. Met deze vragenlijst wordt inzicht verkregen in het zelfsturende gedrag van het individu. Bij kinderen tot 18 jaar is de ouderrapportage de “BRIEF” gebruikt. Voor volwassenen van 18 jaar en ouder is de zelfrapportage de “BRIEF-A” gebruikt. Beide vragenlijsten bestaan uit 75 items met een 3-punts antwoord schaal (nooit, soms, altijd). De laagst mogelijke score is 75 en de hoogst mogelijke score is 225, waarbij een hoge score op meer problemen duidt. Het invullen van de vragenlijst duurt ongeveer 15 minuten. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de BRIEF en de BRIEF-A een goede betrouwbaarheid kennen (Gioia, Isquith, Retzlaff & Pratt, 2001). In huidig onderzoek was de interne consistentie, onderlinge samenhang tussen de items, voor de ouderrapportage (BRIEF) hoog, Cronbach’s alpha $\alpha = .96$ ($n = 72$). De interne consistentie voor de zelfrapportage (BRIEF-A) was tevens hoog Cronbach’s alpha $\alpha = .94$ ($n = 108$). In huidig onderzoek worden de schalen ‘werkgeheugen’, ‘inhibitie’, ‘cognitieve flexibiliteit’ en de ‘totale schaal’ van de BRIEF/BRIEF-A gebruikt. Voor een overzicht van alle schalen en bijbehorende meetprenties, zie bijlage C. De gebruikte vragenlijsten waren de gestandaardiseerde Nederlandse versies.

Metabolische controle. PKU patiënten in Nederland monitoren hun Phe-waardes aanvankelijk wekelijks tot maandelijks middels bloedafname met daarvoor bestemde bloedspot kaarten. De meting van de variabele bestaat uit een gemiddelde van de halfjaarlijkse medianen van levenslange afname (Life-time Phe) en is beschreven als doeldoelvariabele ‘Phe’. Zoals in de inleiding vermeld is, wordt bij de geboorte de hoogte van de Phe-waardes in het bloed geanalyseerd. Phe-waardes onder de 120 $\mu\text{mol/L}$ worden als normaal beschouwd. Phe-waardes tussen 120-600 duiden op non-PKU HPA, 600-1200 $\mu\text{mol/L}$ duiden op milde PKU en Phe-waardes boven de 1200 $\mu\text{mol/L}$ duiden op klassieke PKU.

PROCEDURE

Deze studie maakt deel uit van de PKU-COBESO studie, dat staat voor COgnition, BEhavior en SOciaal functioning.

PKU patiënten zijn geworven via eerdere participatie in onderzoek naar PKU en via actief werven bij landelijke PKU bijeenkomsten. Controle proefpersonen zijn veelal geworven door het eigen sociale netwerk van de onderzoekers. Het onderzoek bestond uit twee delen, een

testdag en een pakket vragenlijsten. De testafname op de testdag duurde ongeveer drie uur waarbij ‘papier en potlood’ taken afgewisseld werden met computertaken. Bij aanvang van de testdag hebben alle participanten schriftelijk toestemming gegeven. De testdag vond bij de controle proefpersonen veelal in de eigen woonsituatie plaats. Vanwege aanvullende afname van bloed voor metabolische controle bij PKU patiënten, vond de testdag voor hen altijd in een ziekenhuis plaats. Tevens hielden PKU patiënten aanvullend een dieet dagboek bij. Het onderzoek betreft een correlationeel en crosssectioneel design. Met name de samenhangen tussen de cognitieve constructen worden onderzocht. Daarnaast worden de constructen onderzocht over een levensspan van basisschoolkind tot aan volwassene. Tot slot worden prestaties van PKU patiënten gerelateerd aan hun bloedwaardes (Phe).

DATA-ANALYSE

De data-analyse heeft plaats gevonden middels het statistische programma SPSS21.

Na zorgvuldige data-inspectie zal in eerste instantie de samenhang tussen leeftijd, Phe en de afhankelijke variabelen van de ANT en de afhankelijke variabelen van de BRIEF/BRIEF-A middels Pearson correlaties worden getoetst. De afhankelijke variabelen van de ANT zijn: (a) de prestatie op de VSS (b) de prestatie op de SSV deel inhibitie vermogen, gemeten met accuratesse ‘Inhibitie-Accu’, (c) de prestatie op de SSV deel inhibitie vermogen, gemeten met reactietijd ‘Inhibitie-RT’, (d) de prestatie op de SSV deel cognitieve flexibiliteit, gemeten met accuratesse ‘CF-Accu’, en (e) de prestatie op de SSV deel cognitieve flexibiliteit, gemeten met reactietijd ‘CF-RT’. De afhankelijke variabelen op de BRIEF/BRIEF-A zijn de schalen: (a) BRIEF-totaal, (b) BRIEF-A-totaal, (c) BRIEF-werkgeheugen, (c) BRIEF-A-werkgeheugen, (d) BRIEF-inhibitie en (e) BRIEF-A-inhibitie, (f) BRIEF-cognitieve flexibiliteit en (g) BRIEF-A-cognitieve flexibiliteit.

Meerdere tweeweg-ANOVA’s worden uitgevoerd om verschillen in prestaties tussen PKU patiënten en controle proefpersonen op de afhankelijke variabelen van de ANT en de BRIEF/BRIEF-A te toetsen. Naast ‘type groep’ is leeftijd in deze tweeweg-ANOVA’s een voorspellende variabele, bestaande uit de categorieën ‘6 tot 12 jaar’, ‘12 tot 18 jaar’ en ‘18 jaar en ouder’. Zodoende worden de verschillen in prestaties over zes groepen onderzocht.

Binnen de groep ‘PKU patiënten’ wordt middels verschillende onafhankelijke t-toetsen de rol van Phe onderzocht. Voorspellende variabelen zijn de groepen: ‘Phe < 360 $\mu\text{mol/L}$ ’ en ‘Phe > 360 $\mu\text{mol/L}$ ’.

Tot slot zullen de relaties tussen de afhankelijke variabelen van de ANT en de afhankelijke variabelen van de BRIEF/BRIEF-A middels correlatietoetsen geanalyseerd worden. Bij significante verbanden tussen de twee parameters van executief functioneren zal er een regressieanalyse worden uitgevoerd om met de prestaties op de ANT de prestaties op de BRIEF/BRIEF-A te voorspellen. Tevens worden leeftijd en Phe in deze samenhang meegenomen.

Omdat de steekproef in huidig onderzoek voldoende groot is ($n \geq 50$) kan, bij niet normaal verdeelde data van de afhankelijke variabelen, toch worden uitgegaan van benadering van normaliteit. Hierom is ervoor gekozen om parametrisch te toetsen. Bij toetsen met een significante waarde ($\alpha \leq .05$) zal er een effectgrootte worden berekend aan de hand van Cohen's *d*.

Resultaten

Na data-inspectie werd een participant met meerdere missende waardes op de afhankelijke variabelen (*ID* = 701) uit de dataset verwijderd. Ook werden participanten uit de dataset verwijderd wanneer zij een waarde hadden op de afhankelijke variabelen die niet congruent was aan de mogelijkheden, indicatief voor een meetfout (*ID* = 236, 408, 568, 514, 532, 559, 710, 732 en 959). Daar er met betrekking tot de ANT variabelen erg veel uitbijters waren ($1.5 \times IQR$), waren enkel participanten met extreme waardes uit de dataset verwijderd (*ID* = 513, 521, 536, 558, 561, 711, 714, 715, 722, 757 en 758). Extreme waardes waren per afhankelijke variabele over de hele groep berekend ($M+5*SD$).

De uiteindelijke groep participanten ($N = 189$) waarover analyses werden uitgevoerd betrof 90 PKU patiënten en 99 controle proefpersonen.

ANT: data-inspectie afhankelijke variabelen.

Verdelingen van de variabelen zijn beschreven middels twee centrummaten, een spreidingsmaat, minimum, maximum, scheefheid en gepiekttheid. De scheefheid van de verdeling was berekend door de scheefheid te delen door de standaard error. Ditzelfde gold voor de gepiekttheid. Voor normaal verdeeld data zouden de waardes van de scheefheid en gepiekttheid kleiner dan 1.96 moeten zijn.

Visuospatiëel werkgeheugen. De verdeling van de variabele 'VSS' over de gehele groep participanten ($N = 189$) was scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde van 2.57 ($SD = 3.03$). De minimale waarde behaald was .00 en de maximale waarde was 13. De

mediaan was 1.00. Er waren 4 uitbijters ($ID = 454, 541, 762$ en 866). Inspectie binnen de PKU- en controlegroep toonde een hoger gemiddelde voor de eerste groep, respectievelijk 2.81 ($SD = 3.27$) en 2.34 ($SD = 2.79$). Beide groepen hadden een minimale waarde van 0 en een maximale waarde van 13.00. De mediaan van de controlegroep was 1.00 en van de PKU groep 1.50. De scheefheid van de verdeling voor de PKU groep was 5.50 en de gepiektheid was 2.50. Voor de controlegroep was de scheefheid van de verdeling 6.50 en de gepiektheid 4.63.

Inhibitie-Accuratesse. De verdeling van de variabele 'Inhibitie-Accu' over de gehele groep participanten ($N = 189$) was scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde van 4.17 ($SD = 7.82$). De minimale waarde behaald was -25.06 en de maximale waarde was 32.50. De mediaan was 2.50. Er waren 7 uitbijters ($ID = 544, 703, 706, 725, 742, 856$ en 967). De PKU groep had een gemiddelde van 4.97 ($SD = 7.86$). De minimale waarde was -12.31 en de maximale waarde was 31.59. De mediaan was 3.20. De scheefheid van de verdeling was 3.39 en de gepiektheid was 2.03. De controlegroep had een gemiddelde van 3.45 ($SD = 7.47$). De minimale waarde was -25.06 en de maximale waarde was 32.50. De mediaan was 2.50. De scheefheid van de verdeling was 2.65 en de gepiektheid was 6.95.

Inhibitie-Reactietijd. De verdeling van de variabele 'Inhibitie-RT' over de gehele groep participanten ($N = 189$) was scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde van 366.10 ($SD = 269.77$). De minimale waarde was 7.00 en de maximale waarde was 1679.00. De mediaan was 302.00. Er waren 8 uitbijters ($ID = 541, 549, 721, 725, 729, 731, 743, 840$ en 866). De PKU groep had een gemiddelde van 345.01 ($SD = 247.23$). De minimale waarde was 7.00 en de maximale waarde was 1276.00. De mediaan was 296.75. De scheefheid van de verdeling was 5.33 en de gepiektheid was 3.86. De controlegroep had een gemiddelde van 385.27 ($SD = 288.65$). De minimale waarde was 11.50 en de maximale waarde was 1679.00. De mediaan was 308.00. De scheefheid van de verdeling was 7.21 en de gepiektheid was 9.05.

Cognitieve Flexibiliteit-Accuratesse. De verdeling van de variabele 'CF-Accu' over de gehele groep participanten ($N = 189$) was scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde van 4.89 ($SD = 7.76$). De minimale waarde was -22.68 en de maximale waarde was 41.25. De mediaan was 3.75. Er waren 11 uitbijters ($ID = 503, 510, 544, 546, 553, 702, 703, 716, 837, 856$ en 860). De PKU groep had een gemiddelde van 5.57 ($SD = 8.18$). De minimale waarde was -6.25 en de maximale waarde was 41.25. De mediaan was 4.34. De scheefheid van de verdeling was 7.46 en de gepiektheid was 9.95. De controlegroep had een gemiddelde van

4.27 ($SD = 7.34$). De minimale waarde was -22.68 en de maximale waarde was 30.00. De mediaan was 3.75. De scheefheid van de verdeling was 3.36 en de gepiekttheid was 7.15.

Cognitieve Flexibiliteit-Reactietijd. De verdeling van de variabele 'CF-RT' over de gehele groep participanten ($N = 189$) was scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde van 623.93 ($SD = 283.75$). Minimale waarde was 142.50 en de maximale waarde was 1792.50. De mediaan was 588.50. Er waren 9 uitbijters ($ID = 506, 553, 557, 705, 729, 734, 735, 872$ en 914). De PKU groep had een gemiddelde van 619.91 ($SD = 260.25$). De minimale waarde was 142.50 en de maximale waarde was 1409.00. De mediaan was 601.50. De scheefheid van de verdeling was 2.80 en de gepiekttheid was 1.07. De controlegroep had een gemiddelde van 627.59 ($SD = 304.82$). De minimale waarde was 178.75 en de maximale waarde was 1792.50. De mediaan was 573.50. De scheefheid van de verdeling was 5.27 en de gepiekttheid was 3.69.

BRIEF/BRIEF-A: data-inspectie afhankelijke variabelen.

Voordat data-inspectie plaats vond zijn de afhankelijke variabelen van de BRIEF en BRIEF-A naar een z-score omgerekend.

BRIEF-Totaal. De verdeling van de variabele 'BRIEF-Tot' over de groep participanten ($N = 72$) was normaal tot scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde van -.01 ($SD = 1.02$). De minimale waarde was -1.80 en de maximale waarde was 3.05. De mediaan was -.07. Er waren twee missende waardes ($ID = 205$ en 763) en er was één uitbijter ($ID = 430$). De PKU groep ($n = 35$) had een gemiddelde van .12 ($SD = .93$). De minimale waarde was -1.29 en de maximale waarde was 2.16. De mediaan was .22. De scheefheid van de verdeling was .65 en de gepiekttheid was -.61. De controlegroep ($n = 37$) had een gemiddelde van -.13 ($SD = .93$). De minimale waarde was -1.78 en de maximale waarde was 3.05. De mediaan was -.23. De scheefheid van de verdeling was 2.80 en de gepiekttheid was 1.44.

BRIEF-A Totaal schaal. De verdeling van de variabele 'BRIEF-A-Tot' over de gehele groep participanten ($N = 108$) was normaal verdeeld met een enkele uitschieter naar boven. De verdeling kende een gemiddelde van -.03 ($SD = 1.01$). De minimale waarde was -1.81 en de maximale waarde was 3.64. De mediaan was -.14. Er waren zeven missende waardes ($ID = 202, 467, 562, 582, 724, 866$ en 914). Er was 1 uitbijter ($ID = 430$). De PKU groep ($n = 52$) had een gemiddelde van -.03 ($SD = 1.07$). De minimale waarde was -1.81 en de maximale waarde was 3.64. De mediaan was -.15. De scheefheid van de verdeling was 3.47 en de

gepiektheid was 3.18. De controlegroep ($n = 56$) had een gemiddelde van $-.03$ ($SD = .96$). De minimale waarde was -1.69 en de maximale waarde was 2.38 . De mediaan was $-.15$. De scheefheid van de verdeling was $.83$ en de gepiektheid was $-.80$.

BRIEF subschaal werkgeheugen. De verdeling van de variabele 'BRIEF-WG' over de gehele groep participanten ($N = 73$) was scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde van $.07$ ($SD = 1.01$). De minimale waarde was -1.27 en de maximale waarde was 2.89 . De mediaan was $-.39$. Er was één missende waarde ($ID = 205$) en er waren twee uitbijters ($ID = 566$ en 543). De PKU groep ($n = 35$) had een gemiddelde van $.12$ ($SD = 1.08$). De minimale waarde was -1.05 en de maximale waarde was 2.89 . De mediaan was $-.17$. De scheefheid van de verdeling was 2.41 en de gepiektheid was $.18$. De controlegroep ($n = 38$) had een gemiddelde van $-.26$. De minimale waarde was -1.27 en de maximale waarde was 2.02 . De mediaan was $-.39$. De scheefheid van de verdeling was 2.06 en de gepiektheid was $-.27$.

BRIEF-A subschaal werkgeheugen. De verdeling van de variabele 'BRIEF-A-WG' over de gehele groep participanten ($N = 110$) was scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde van $-.03$ ($SD = .98$). De minimale waarde was -1.24 en de maximale waarde was 3.28 . De mediaan was $-.27$. Er waren vijf missende waardes ($ID = 202, 467, 582, 724$ en 866). Er was 1 uitbijter ($ID = 504$). De PKU groep ($n = 53$) had een gemiddelde van $-.02$ ($SD = 1.10$). De minimale waarde was -1.24 en de maximale waarde was 3.28 . De mediaan was $-.27$. De scheefheid van de verdeling was 3.39 en de gepiektheid was 1.78 . De controlegroep ($n = 57$) had een gemiddelde van $-.05$. De minimale waarde was -1.30 en de maximale waarde was 2.08 . De mediaan was $-.03$. De scheefheid van de verdeling was $.88$ en de gepiektheid was $.45$.

BRIEF subschaal inhibitie. De verdeling van de variabele 'BRIEF-Inhibitie' over de gehele groep participanten ($N = 74$) was scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde van $.06$ ($SD = 1.02$). De minimale waarde was -1.19 en de maximale waarde was 3.28 . De mediaan was $-.40$. Er waren geen missende waardes. Er waren 4 uitbijters ($ID = 533, 709, 718$ en 733). De PKU groep ($n = 35$) had een gemiddelde van $-.10$ ($SD = .93$). De minimale waarde was -1.19 en de maximale waarde was 3.02 . De mediaan was $-.40$. De scheefheid van de verdeling was 3.40 en de gepiektheid was 3.15 . De controlegroep ($n = 39$) had een gemiddelde van $-.03$ ($SD = 1.11$). De minimale waarde was -1.19 en de maximale waarde was 3.28 . De mediaan was $-.14$. De scheefheid van de verdeling was 3.99 en de gepiektheid was 2.84 .

BRIEF-A subschaal inhibitie. De verdeling van de variabele 'BRIEF-A-Inhibitie' over de gehele groep participanten ($N = 110$) was scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde

van $-.03$ ($SD = .98$). De minimale waarde was -1.56 en de maximale waarde was 3.03 . De mediaan was $-.03$. Er waren vijf missende waarden ($ID = 202, 467, 582, 724$ en 866). Er waren geen uitbijters. De PKU groep ($n = 53$) had een gemiddelde van $-.07$ ($SD = .93$). De minimale waarde was -1.56 en de maximale waarde was 3.03 . De mediaan was $-.03$. De scheefheid van de verdeling was 2.33 en de gepiektheid was 1.87 . De controlegroep ($n = 57$) had een gemiddelde van $.01$. De minimale waarde was -1.56 en de maximale waarde was 2.27 . De mediaan was $-.03$. De scheefheid van de verdeling was $.80$ en de gepiektheid was -1.58 .

BRIEF subschaal cognitieve flexibiliteit. De verdeling van de variabele 'BRIEF-CF' over de gehele groep participanten ($N = 73$) was scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde van $-.00$. ($SD = 1.03$). De minimale waarde was -1.09 en de maximale waarde was 3.00 . De mediaan was $-.41$. Er was een missende waarde ($ID = 763$) en er waren 4 uitbijters ($ID = 550, 709, 718$ en 733). De PKU groep ($n = 35$) had een gemiddelde van $-.09$ ($SD = .95$) De minimale waarde was -1.09 en de maximale waarde was 2.66 . De mediaan was $-.41$. De scheefheid van de verdeling was 3.06 en de gepiektheid was 1.23 . De controlegroep ($n = 38$) had een gemiddelde van $.07$ ($SD = 1.11$) De minimale waarde was -1.09 en de maximale waarde was 3.00 . De mediaan was $-.41$. De scheefheid van de verdeling was 3.03 en de gepiektheid was $.65$.

BRIEF-A subschaal cognitieve flexibiliteit. De verdeling van de variabele 'BRIEF-A-CF' over de gehele groep participanten ($N = 110$) was scheef naar rechts verdeeld met een gemiddelde van $-.02$ ($SD = 1.00$). De minimale waarde was -1.30 en de maximale waarde was 2.50 . De mediaan was $-.03$. Er waren vijf missende waarden ($ID = 202, 467, 582, 724$ en 866). Er waren geen uitbijters. De PKU groep ($n = 53$) had een gemiddelde van $-.07$ ($SD = 1.03$). De minimale waarde was -1.30 en de maximale waarde was 2.50 . De mediaan was $-.03$. De scheefheid van de verdeling was 2.56 en de gepiektheid was $-.01$. De controlegroep ($n = 57$) had een gemiddelde van $-.05$. De minimale waarde was -1.30 en de maximale waarde was 2.08 . De mediaan was $-.03$. De scheefheid van de verdeling was 1.34 en de gepiektheid was -1.38 .

De Kolmogorov-Smirnov test voor normaliteit was niet significant voor de totale schaal van de BRIEF en BRIEF-A. Voor alle overige afhankelijke variabele van de ANT, BRIEF en BRIEF-A was de Kolmogorov-Smirnov wel significant. Deze variabelen waren dus in meer of mindere mate scheef naar rechts verdeeld ofwel een positieve scheefheid. Wat betekende dat relatief gezien veel respondenten een lage waarde hadden en slechts weinig respondenten een hoge waarde hadden. Deze veronderstellingen werden bevestigd door

nadere data-inspectie middels histogrammen, box-plots, normale en detrended Q-Q plots. Ondanks dat al deze indicatoren erop wezen dat de data niet normaal verdeeld was, was ervoor gekozen parametrisch te toetsen aangezien de steekproef voldoende groot was en hierom bij benadering sprake was van een normaal verdeling van de data.

Samenhangen ANT, leeftijd en Phe.

Over de gehele groep participanten alsook voor de groepen ‘PKU patiënten’ en ‘controle proefpersonen’ afzonderlijk, zijn Pearson correlatie toetsen (optie: exclude cases listwise) uitgevoerd met als afhankelijke variabelen de ANT, leeftijd en Phe (zie tabel 2). Een voorwaarde voor een correlatie was een lineair verband tussen alle paren afhankelijke variabelen. Deze veronderstellingen waren gecontroleerd middels spreidingsdiagrammen.

Leeftijd bleek over de gehele groep met twee van de drie ANT constructen significant negatief samen te hangen, namelijk aan zowel accuratesse als reactietijd van de cognitieve flexibiliteit en aan visuospatiëel werkgeheugen. De sterkte van deze negatieve samenhangen varieerden tussen zwak en matig. Over de gehele groep was leeftijd niet gerelateerd aan het construct ‘inhibitie’ (zowel accuratesse als reactietijd).

Binnen de PKU groep hing leeftijd met alle ANT variabelen negatief samen (zie tabel 3). De sterkte van deze samenhangen varieerden eveneens van zwak tot matig. Binnen de controlegroep hing leeftijd alleen met inhibitie-accuratesse, cognitieve flexibiliteit-reactietijd en visuospatiëel werkgeheugen negatief samen. Opvallend was dat controle proefpersonen een positieve samenhang tussen leeftijd en inhibitie-Accuratesse kenden, waar PKU patiënten een negatieve samenhang kenden. Dit betekende dat naarmate de leeftijd bij controle proefpersonen toenam zij gemiddeld meer fouten maakten terwijl naarmate de leeftijd bij PKU patiënten toenam zij minder fouten maakten. Tevens was opvallend dat PKU patiënten naarmate zij ouder werden sneller reageerden terwijl controle proefpersonen dit niet deden.

Over de gehele groep alsook binnen de groepen afzonderlijk, hing de wijze van meten (accuratesse of reactietijden) tussen de constructen significant positief met elkaar samen. Deze samenhangen kenden een gemiddelde sterkte. Dit betekende dat hoge reactietijden op inhibitie samengingen met hoge reactietijden op cognitieve flexibiliteit. En een hoge mate van accuraatheid op inhibitie ging samen met een hoge mate van accuraatheid op cognitieve flexibiliteit. Over de hele groep hing de wijze van meten binnen het construct inhibitie positief significant doch zwak met elkaar samen. Binnen de subgroepen hield deze samenhang geen stand. Over de hele groep alsook binnen de subgroepen hing de wijze van meten binnen het

construct cognitieve flexibiliteit significant positief met elkaar samen. Deze samenhang varieerden van zwak voor de controlegroep tot matig voor de PKU groep.

Binnen de PKU groep was Phe alleen significant gerelateerd aan leeftijd. Dit positieve verband kende een matige sterkte. Dit betekende dat met de toename van leeftijd, Phe waardes van de PKU patiënten eveneens toenamen.

Samenhangen BRIEF/BRIEF-A, leeftijd en Phe.

Eveneens waren de samenhangen voor de afhankelijke variabelen op de BRIEF, BRIEF-A, leeftijd en Phe getoetst middels correlatie toetsen (optie: exclude cases listwise) over de gehele groep participanten alsook voor de PKU en controlegroep afzonderlijk.

Leeftijd bleek over de gehele groep slechts enkel op de BRIEF aan inhibitie significant gerelateerd te zijn (zie tabel 4 en 6). Dit verband was negatief en kende een zwakke samenhang. Wat betekende dat met een toename in leeftijd de problemen op het gebied van werkgeheugen afnamen. Binnen de subgroepen op zowel de BRIEF als BRIEF-A waren er geen samenhangen tussen leeftijd en de BRIEF/BRIEF-A schalen (zie tabel 5 en 7).

Op de BRIEF bleek over de gehele groep de vier schalen significant positief met elkaar samen te hangen. De sterkte van deze verbanden varieerden van zwak tot sterk. Binnen de PKU groep waren er echter geen significante samenhangen tussen de schalen werkgeheugen met inhibitie alsook met cognitieve flexibiliteit op de BRIEF. Dit betekende dat voor de controlegroep een toename van rapportage van problemen op de ene schaal samengingen met een toename van rapportage van problemen op de andere schalen. Voor PKU patiënten gold dat enkel met een toename van rapportage van problemen op inhibitie er ook een toename van rapportage van problemen op cognitieve flexibiliteit was en andersom.

Op de BRIEF-A bleek over de gehele groep en binnen de PKU groep de vier schalen significant positief met elkaar samen te hangen. De sterkte van deze verbanden varieerden van matig tot sterk. Binnen de controlegroep waren enkel de subschaal inhibitie en cognitieve flexibiliteit niet aan elkaar gerelateerd.

Phe bleek binnen de PKU groep zowel op de BRIEF alsook op de BRIEF-A niet significant gerelateerd aan de schalen. Phe bleek ook niet significant gerelateerd aan leeftijd.

Tabel 2

Pearsons correlaties ANT en leeftijd van de totale groep (N = 189).

	Inhibitie- Accu	Inhibitie- RT	CF-Accu	CF-RT	VSS
Leeftijd	-.10	-.06	-.25**	-.24**	-.38**
Inhibitie-Accu		.18*	.49**	.02	.06
Inhibitie-RT			.15*	.55**	.23**
CF-Accu				.29**	.29**
CF-RT					.31**

*Pearsons correlatie r was significant op $\alpha \leq .05$ (tweezijdig).

**Pearsons correlatie r was significant op $\alpha \leq .01$ (tweezijdig).

Tabel 3

Pearsons correlaties ANT, leeftijd en Phe voor controlegroep en PKU patiënten afzonderlijk.

	Leeftijd	Inhibitie- Accu	Inhibitie- RT	CF-Accu	CF-RT	VSS
<i>Controlegroep (n = 99)</i>						
Leeftijd		.24*	.03	-.14	-.24*	-.29**
Inhibitie-Accu			.13	.43**	-.12	-.20*
Inhibitie-RT				-.09	.52**	.17
CF-Accu					.23*	.22*
CF-RT						.38**
<i>PKU patiënten (n = 63)</i>						
Phe	.47**	-.13	-.05	-.15	-.05	-.25
Leeftijd		-.29*	-.31*	-.39**	-.37**	-.46**
Inhibitie-Accu			.15	.57**	.23	.25*
Inhibitie-RT				.20	.55**	.32*
CF-Accu					.37**	.29*
CF-RT						.20

* Pearson correlatie r was significant op $\alpha \leq .05$ (tweezijdig).

** Pearson correlatie r was significant op $\alpha \leq .01$ (tweezijdig).

Tabel 4

Pearsons correlaties BRIEF en leeftijd (N = 72).

	Inhibitie	CF	WG	Totaal
Leeftijd	-.21*	-.12	.05	.03
Inhibitie		.60**	.42**	.77**
CF			.29*	.66**
WG				.78**

* Pearsons correlatie r was significant op $\alpha \leq .05$ (tweezijdig).

**Pearsons correlatie r was significant op $\alpha \leq .01$ (tweezijdig).

Tabel 5

Pearsons correlaties BRIEF, leeftijd en Phe voor controlegroep en PKU patiënten afzonderlijk.

	Leeftijd	Inhibitie	CF	WG	Totaal
<i>Controlegroep (n = 37)</i>					
Leeftijd		-.23	-.09	-.16	-.10
Inhibitie			.72**	.55**	.85**
CF				.55**	.81**
WG					.83**
<i>PKU groep (n = 31)</i>					
Phe	.19	-.09	-.15	.00	-.03
Leeftijd		-.11	-.16	.25	.25
Inhibitie			.43*	.34	.67**
CF				.02	.46**
WG					.76**

* Pearsons correlatie r was significant op $\alpha \leq .05$ (tweezijdig).

** Pearsons correlatie r was significant op $\alpha \leq .01$ (tweezijdig).

Tabel 6

Pearsons correlaties BRIEF-A en leeftijd (N = 108).

	Inhibitie	CF	WG	Totaal
Leeftijd	-.18	-.03	-.11	-.11
Inhibitie		.32**	.54**	.65**
CF			.59**	.72**
WG				.81**

**Pearsons correlatie r was significant op $\alpha \leq .01$ (tweezijdig).

Tabel 7

Pearsons correlaties BRIEF-A, leeftijd en Phe voor controlegroep en PKU patiënten afzonderlijk.

	Leeftijd	Inhibitie	CF	WG	Totaal
<i>Controlegroep (n = 56)</i>					
Leeftijd		-.21	-.10	-.09	-.08
Inhibitie			.24	.56**	.63**
CF				.52**	.71**
WG					.82**
<i>PKU groep (n = 31)</i>					
Phe	.17	-.13	.08	-.12	-.05
Leeftijd		.01	-.08	-.23	-.19
Inhibitie			.46**	.64**	.70**
CF				.57**	.74**
WG					.82**

** Pearson's correlatie r was significant op $\alpha \leq .01$ (tweezijdig).

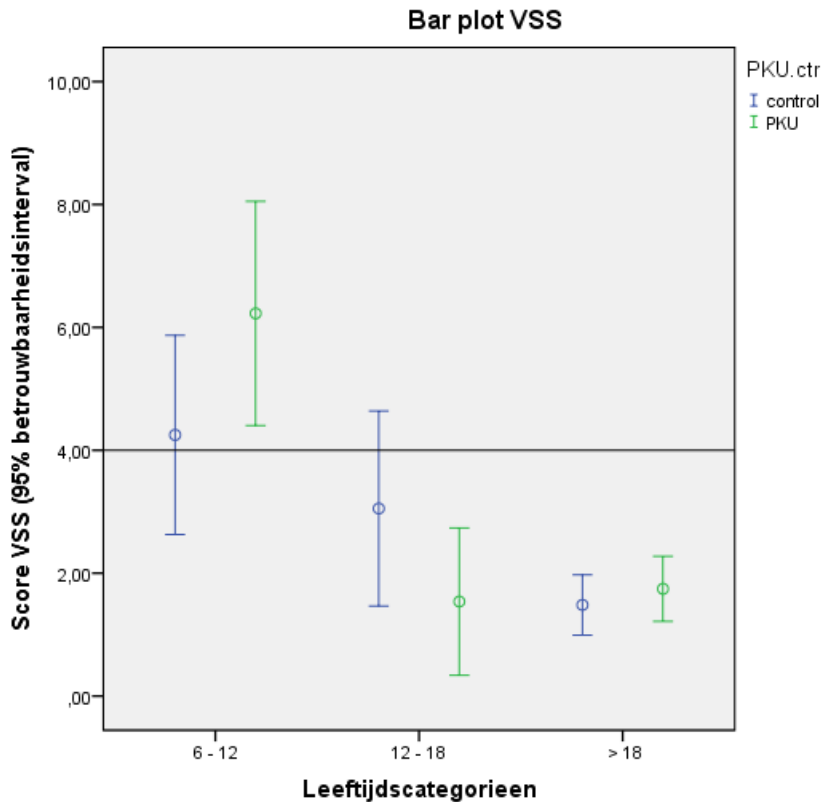
Vershil in visuospatiëel werkgeheugen (ANT) tussen PKU- en Controle proefpersonen.

In hoeverre patiënten met PKU gemiddeld verschilden in hun vermogen van het visuospatiëel werkgeheugen ten opzichte van gezonde controle proefpersonen was getoetst middels een tweeweg-ANOVA. Het getoetste model was significant ($F(5, 183) = 14.00, p < .001$) maar toonde geen hoofdeffect voor type groep, $F(1, 183) = .30, p = .60$) daarentegen wel voor leeftijd ($F(2, 183) = .29.74, p < .001$). De jongste groep proefpersonen, 6 tot 12 jaar, scoorde gemiddeld significant hoger dan de twee oudere leeftijdsgroepen 12 tot 18 en 18 jaar en ouder,

respectievelijk 5.24 ($SD = .40$), 2.30 ($SD = .47$) en 1.61 ($SD = .24$). Het model toonde tevens een interactie-effect voor leeftijd en type groep, $F(2, 195) = 4.02$, $p = .02$. Een error bar plot van deze data (zie figuur 1) toonde aan dat binnen de drie leeftijdscategorieën de PKU en controlegroep niet opmerkelijk van elkaar verschilden. Binnen de jongste groep leken PKU patiënten slechter te presteren daarentegen leek binnen de groep 12 tot 18 jaar controle proefpersonen slechter te presteren. Een onafhankelijke t-toets toonde echter aan dat PKU patiënten in de leeftijd van 6 tot 12 jaar niet significant slechter presteerde ten opzichte van controle proefpersonen in dezelfde leeftijdscategorie, $t(40) = -1.68$, $p = .051$ (eenzijdig). Een onafhankelijke t-toets voor de twee oudere leeftijdscategorieën toonde eveneens geen significant verschil aan in gemiddelde prestatie tussen PKU patiënten en controle proefpersonen.

Binnen de groep PKU patiënten toonde een onafhankelijke t-toets aan dat PKU patiënten met een waarde hoger dan 360 $\mu\text{mol/L}$ gemiddeld niet significant slechter presteerde ten opzichte van patiënten met een waarde lager dan 360 $\mu\text{mol/L}$ op de afhankelijke variabele VSS, $t(61) = 1.14$, $p = .14$ (eenzijdig).

Deze resultaten ondersteunden niet de hypothese dat PKU patiënten over een zwakker visuospatiëel werkgeheugen beschikten ten opzichte van controle proefpersonen. Tevens was er geen ondersteuning voor de hypothese dat Phe waarden in het bloed een rol speelden bij de prestaties van PKU op het visuospatiëel werkgeheugen.



Figuur 1. Bar plot voor type groep en leeftijd op de afhankelijke variabele VSS.

Verschil in inhibitie vermogen (ANT) tussen PKU- en Controle proefpersonen.

In hoeverre PKU patiënten gemiddeld verschilden van controle proefpersonen in hun inhibitie vermogen was getoetst middels meerdere tweeweg-ANOVA's. De groepen waren onderverdeeld in drie leeftijdscategorieën, namelijk 6 tot 12 jaar, 12 tot 18 jaar en boven de 18 jaar.

Het model met als afhankelijke variabele 'inhibitie-Accu' was significant, $F(5, 183) = 3.13, p = .01$. Er was een hoofdeffect voor type groep ($F(1, 183) = 5.71, p = .02$) maar niet voor leeftijd ($F(2, 183) = .62, p = .54$). PKU patiënten scoorde significant hoger dan controle proefpersonen op nauwkeurigheid oftewel percentage fouten, met gemiddeldes van respectievelijk 2.46 ($SD = .88$) en 5.55 ($SD = .95$). Tevens was er een significant interactie-effect, $F(2, 183) = 6.08, p = .003$. Een bar plot over de data toonde dat de betrouwbaarheidsintervallen van alle groepen elkaar overlaptten (zie figuur 2). Onafhankelijke t-toetsen toonde aan dat enkel binnen de jongste groep participanten er een significant verschil was in gemiddelde inhibitie-Accu score tussen PKU patiënten en controle proefpersonen, $t(40) = -2.78, p = .004$ (eenzijdig). Er was een hoger gemiddelde voor de eerste groep,

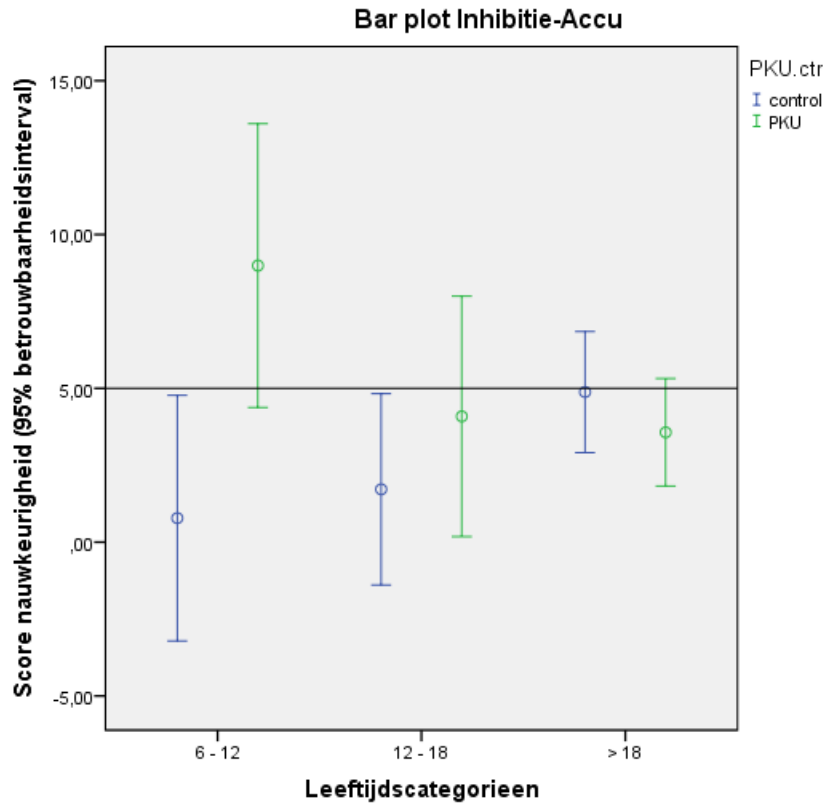
respectievelijk 8.99 ($SD = 10.40$) en .78 ($SD = 8.53$) en deze kende een groot effect van .86 Cohen's d . Binnen de groep PKU patiënten toonde een onafhankelijke t-toets geen significant verschil aan in gemiddelde inhibitie-Accu score tussen degenen met een Phe waarde boven de 360 $\mu\text{mol/L}$ en die met een waarde daaronder ($t(61) = .54, p = .30$, eenzijdig).

Een tweeweg-ANOVA met als afhankelijke variabele 'inhibitie-RT' toonde eveneens een significant model aan, $F(5, 183) = 2.62, p = .026$. Er was geen hoofdeffect voor type groep ($F(1, 183) = .94, p = .34$) en leeftijd ($F(2, 183) = 1.17, p = .31$). Er was wel een significant interactie-effect, $F(2, 183) = 4.41, p = .013$. Een bar plot over de data toonde dat de betrouwbaarheidsintervallen van alle groepen elkaar overlaptten, zie figuur 3. Onafhankelijke t-toetsen toonden aan dat binnen de groep participanten van 6 tot 12 jaar PKU patiënten gemiddeld een significant hogere inhibitie-RT score hadden ten opzichte van controle proefpersonen met gemiddeldes van respectievelijk 471.75 ($SD = 265.87$) en 325.50 ($SD = 184.64$), $t(40) = -2.05, p = .024$ (eenzijdig). Dit was een groot effect .64 Cohen's d . Daarentegen toonde een onafhankelijke t-toets binnen de groep participanten van 12 tot 18 jaar aan, dat controle proefpersonen gemiddeld een significant hogere inhibitie-RT score hadden ten opzichte van PKU patiënten met gemiddeldes van respectievelijk 505.50 ($SD = 374.57$) en 288.39 ($SD = 175.20$), $t(27.18) = 2.20, p = .019$ (eenzijdig). Dit was tevens een groot effect .74 Cohen's d . Er was geen significant verschil in gemiddelde inhibitie-RT score tussen PKU patiënten en controle proefpersonen in de leeftijdscategorie boven de 18 jaar $t(113) = 1.22, p = .11$ (eenzijdig).

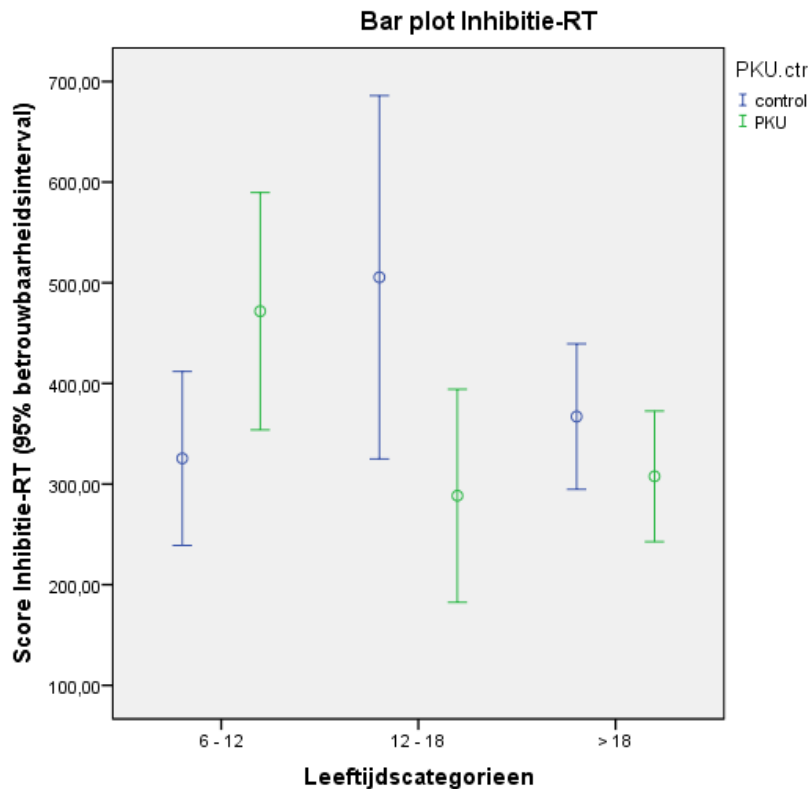
Binnen de groep PKU patiënten toonde een onafhankelijke t-toets dat er geen significant verschil was in gemiddelde inhibitie-RT tussen de groepen Phe onder en boven de 360 $\mu\text{mol/L}$ ($t(61) = 1.00, p = .16$, eenzijdig).

Deze resultaten betekenden dat enkel PKU patiënten tussen de 6 en 12 jaar minder nauwkeurig en snel waren in hun prestaties op inhibitie ten opzichte van controle proefpersonen. Tussen PKU patiënten en controle proefpersonen ouder dan 12 jaar waren er geen verschillen in prestaties in nauwkeurigheid. Opmerkelijk was dat binnen de leeftijdscategorie 12 tot 18 jaar controle proefpersonen minder snel waren op inhibitie ten opzichte van PKU patiënten in dezelfde leeftijdscategorie. Tussen PKU patiënten en controle proefpersonen ouder dan 18 jaar waren er geen verschillen in snelheid op inhibitie. Deze resultaten leverden hierom gedeeltelijk ondersteuning aan de hypothesen dat PKU patiënten over een zwakker inhibitie vermogen bezitten. Binnen de PKU groep bleek Phe geen rol te spelen op de prestaties van nauwkeurigheid en reactiesnelheid op inhibitie. Dit resultaat

leverde hierom geen ondersteuning aan de hypothese dat PKU patiënten met Phe waarde hoger dan 360 $\mu\text{mol/L}$ slechter zouden presteren dan PKU patiënten met Phe waarde lager dan 360 $\mu\text{mol/L}$.



Figuur 2. Bar plot voor type groep en leeftijd op de afhankelijke variabele Inhibitie-Accu.



Figuur 3. Bar plot voor type groep en leeftijd op de afhankelijke variabele Inhibitie-RT.

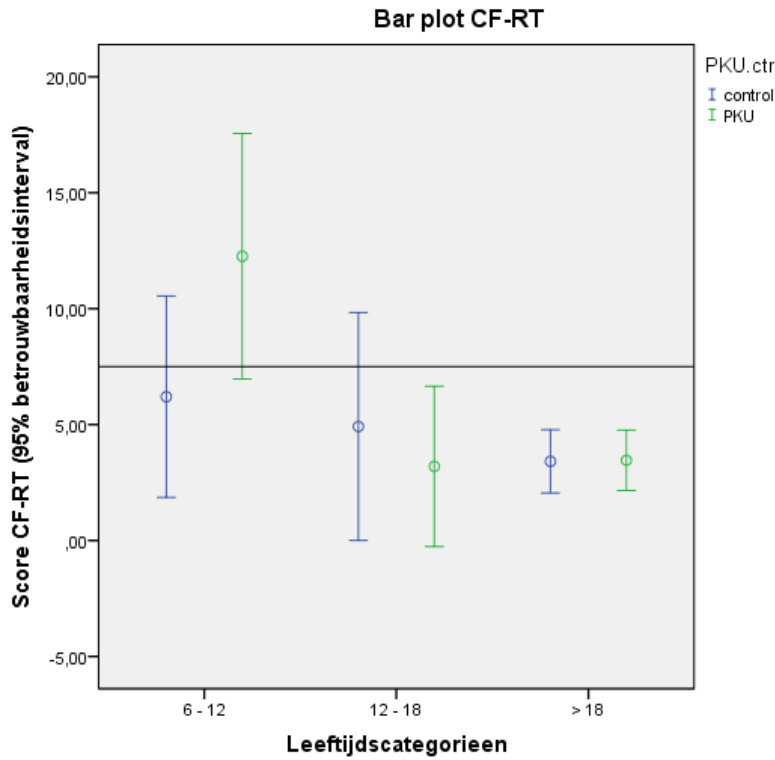
Verschil in cognitieve flexibiliteit (ANT) tussen PKU en Controle proefpersonen.

In hoeverre PKU patiënten gemiddeld verschilden in hun vermogen tot cognitieve flexibiliteit ten opzichte van controle proefpersonen was getoetst middels tweeweg-ANOVA's. De groepen waren wederom onderverdeeld in drie leeftijdscategorieën, namelijk 6 tot 12 jaar, 12 tot 18 jaar en boven de 18 jaar.

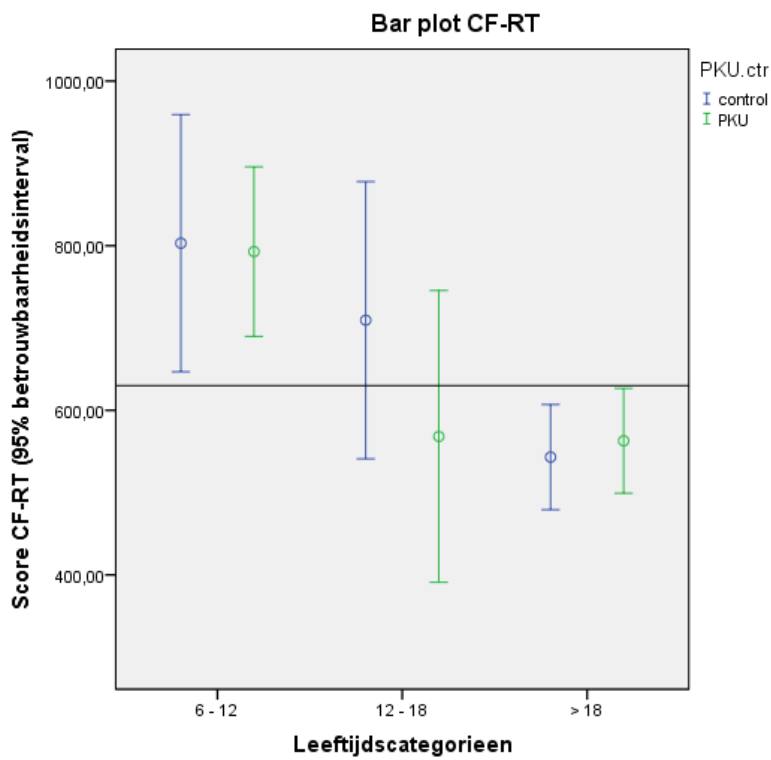
Een tweeweg-ANOVA met als afhankelijke variabele 'CF-Accu' toonde een significant model aan, $F(5,183) = 5.64, p < .001$. Er was geen hoofdeffect voor type groep ($F(1, 183) = 1.38, p = .24$) maar wel voor leeftijd, $F(2, 183) = 9.83, p < .001$. De jongste groep participanten had gemiddeld een significant hogere CF-Accu score dan de twee oudere groepen participanten met gemiddeldes van respectievelijk, 9.23 ($SD = 1.13$), 4.06 ($SD = 1.32$) en 3.44 ($SD = .68$). De groep participanten in de leeftijd van 12 tot 18 verschilden niet significant in hun gemiddelde CF-Accu score ten opzichte van de groep participanten boven de 18 jaar. Er was tevens een significant interactie-effect voor type groep en leeftijd, $F(2, 183) = 3.28, p = .04$ (zie figuur 4). Onafhankelijke t-toetsen toonden aan dat enkel binnen de jongste groep participanten, 6 tot 12 jaar, er een significant verschil in gemiddelde CF-Accu

score was met een hoger gemiddelde voor PKU patiënten ($M = 12.26$, $SD = 11.94$) ten opzichte van controle proefpersonen ($M = 6.20$, $SD = 9.29$), $t(40) = -1.82$, $p = .038$ (eenzijdig). Dit was een groot effect $.57$ Cohen's d . Binnen de groep PKU patiënten toonde een onafhankelijke t-toets aan dat er geen significant verschil was in gemiddelde CF-Accu score tussen PKU patiënten met een Phe waarde hoger en lager dan $360 \mu\text{mol/L}$, ($t(61) = .94$, $p = .18$, eenzijdig). Een tweeweg-ANOVA met als afhankelijke variabele 'CF-RT' toonde eveneens een significant model aan, $F(5, 183) = 5.72$, $p < .001$. Er was wederom geen hoofdeffect voor type groep ($F(1, 183) = .93$, $p = .34$) maar wel voor leeftijd, $F(2, 183) = 12.94$, $p < .001$. De jongste groep participanten hadden gemiddeld een significant hogere CF-RT score dan de twee oudere groepen participanten met gemiddeldes van respectievelijk, 797.93 ($SD = 41.32$), 638.86 ($SD = 48.14$) en 553.06 ($SD = 24.97$). De groep participanten in de leeftijd van 12 tot 18 verschilden niet significant in hun gemiddelde CF-RT score ten opzichte van de groep participanten boven de 18 jaar. Er was geen significant interactie-effect $F(2, 183) = 1.10$, $p = .33$. Een onafhankelijke t-toets toonde binnen de groep PKU patiënten geen significant verschil in gemiddelde CF-RT score tussen de groepen Phe boven en onder $360 \mu\text{mol/L}$, $t(61) = 1.20$, $p = .12$ (eenzijdig).

Enkel binnen de jongste leeftijdsgroep waren PKU patiënten minder nauwkeurig dan controle proefpersonen op cognitieve flexibiliteit. PKU patiënten waren daarnaast even snel als controle proefpersonen op de taak waarin cognitieve flexibiliteit werd gemeten. Voor zowel PKU patiënten als controle proefpersonen gold dat de reactiesnelheid hoger was in de twee oudere leeftijdscategorieën ten opzichte van de jongste leeftijdsgroep. Binnen de PKU groep gold dat degenen met Phe waarden hoger dan $360 \mu\text{mol/L}$ even accuraat als snel in hun prestatie waren op de taak waarin cognitieve flexibiliteit werd gemeten als PKU patiënten met Phe waarden lager dan $360 \mu\text{mol/L}$.



Figuur 4. Bar plot voor type groep en leeftijd op de afhankelijke variabele cognitieve flexibiliteit Accuratesse.



Figuur 5. Bar plot voor type groep en leeftijd op de afhankelijke variabele cognitieve flexibiliteit-Reactietijd.

Verskil in Executief Functioneren in het dagelijks leven (BRIEF/BRIEF-A) tussen PKU- en Controle proefpersonen.

In hoeverre patiënten met vroeg- en continu behandelde PKU gemiddeld verschilden van gezonde controle proefpersonen in hun score op de BRIEF/BRIEF-A is getoetst middels meerdere tweeweg-ANOVA's. De groepen waren onderverdeeld in drie leeftijdscategorieën, namelijk 6 tot 12 jaar, 12 tot 18 jaar en boven de 18 jaar.

De tweeweg-ANOVA's met als afhankelijke variabelen de 'totale schaal', 'subschaal werkgeheugen', 'subschaal inhibitie' en 'subschaal cognitieve flexibiliteit' toonde geen significant model aan, respectievelijk $F(5, 174) = .50, p = .78.$, $F(5, 177) = 1.03, p = .40.$, $F(5, 178) = 1.48, p = .20.$ en $F(5, 177) = .68, p = .64.$ Binnen de groep PKU patiënten toonde meerdere onafhankelijke t-toetsen (eenzijdig getoetst) dat er geen significante verschillen waren in gemiddelde prestatie tussen de groepen met een waarde hoger of lager dan 360 $\mu\text{mol/L}$ op de afhankelijke variabelen de 'totale schaal', 'subschaal werkgeheugen', 'subschaal inhibitie' en de 'subschaal cognitieve flexibiliteit', respectievelijk: $t(60) = .66, p = .26$ (eenzijdig), $t(60) = .50, p = .31$ (eenzijdig), $t(60) = .26, p = .40$ (eenzijdig) en $t(60) = .30, p = .39$ (eenzijdig).

PKU patiënten rapporteerde dus niet meer problemen en hadden geen slechtere sturing van gedrag in het dagelijks leven dan controle proefpersonen. Deze resultaten leverde hierom geen ondersteuning aan de hypothese dat PKU patiënten minder doelgericht, efficiënt en sociaal aangepast waren ten opzichte van controle proefpersonen. Tevens bleek dat binnen de groep PKU patiënten, degene met Phe waarden hoger dan 360 $\mu\text{mol/L}$ niet meer problemen rapporteerde dan die met Phe waarden lager dan 360 $\mu\text{mol/L}$. Deze resultaten ondersteunden hierom tevens niet de hypothese dat Phe waarden een rol speelden bij de rapportage op de BRIEF/BRIEF-A.

Relatie tussen ANT en BRIEF

Om te onderzoeken in hoeverre de twee parameters van executief functioneren samenhangen, zijn Pearson correlatietoetsen uitgevoerd tussen de variabelen van de ANT, de BRIEF (zie tabel 6) en de BRIEF-A (zie tabel 7).

Over de gehele groep was geen enkele variabele van de ANT significant gerelateerd aan één van de schalen van de BRIEF of de BRIEF-A (zie tabel 8 en 9).

Binnen de controlegroep bleek enkel inhibitie-Accuratesse op de BRIEF maar niet op de BRIEF-A significant gerelateerd aan de subschaal cognitieve flexibiliteit.

Binnen de PKU groep bleek inhibitie-Reactietijd (ANT) significant gerelateerd aan de subschaal werkgeheugen (BRIEF-A) en cognitieve flexibiliteit-Reactietijd (ANT) significant gerelateerd aan de subschaal inhibitie (BRIEF-A). Deze verbanden waren negatief van aard en kende een zwakke samenhang. Dit betekende dat voor de PKU patiënten van 18 jaar en ouder maar niet voor de controlegroep gold dat een toename in reactietijd op inhibitie, dus een verslechtering van de prestatie, samenging met een afname in de rapportage problemen op de subschaal werkgeheugen. Voor PKU patiënten van 18 jaar en ouder maar niet voor de controlegroep gold daarnaast dat een toename van fouten op cognitieve flexibiliteit samenging met en afname in de rapportage problemen op de subschaal inhibitie.

De gemeten neuropsychologische constructen voorspelde de toepassing ervan in het dagelijks nauwelijks of niet. Dit betekende dat de hypothese die stelde dat neuropsychologisch executief functioneren een voorspeller was van doelgericht, efficiënt en sociaal aangepast gedrag in het dagelijks levens, niet werd ondersteund.

Tabel 8

Pearsons correlatie ANT en BRIEF (listwise, N =72).

ANT	BRIEF schalen			
	WG	Inhibitie	CF	Totaal
WG	.18	.02	-.14	.00
Inhibitie-Accu	.00	.11	.12	.08
Inhibitie-RT	-.11	-.08	-.08	-.13
CF-Accu	-.05	.05	.13	.07
CF-RT	.08	-.02	-.05	-.01

* Pearsons correlatie r was significant op $\alpha \leq .05$ (tweezijdig).

Tabel 9

Pearsons correlatie ANT en BRIEF-A (listwise, N =108).

ANT	BRIEF-A schalen			
	WG	Inhibitie	CF	Totaal
WG	-.08	-.06	-.09	-.01
Inhibitie-Accu	-.08	-.13	.01	-.03
Inhibitie-RT	-.18	-.14	.07	-.04
CF-Accu	-.01	-.06	-.04	-.07
CF-RT	-.08	-.03	.08	.01

* Pearsons correlatie r was significant op $\alpha \leq .05$ (tweezijdig).

Tabel 10

Pearsons correlatie ANT en BRIEF per groep afzonderlijk.

ANT	BRIEF schalen			
	WG	Inhibitie	CF	Totaal
<i>Controlegroep (listwise, n = 37)</i>				
WG	.29	-.13	-.15	.01
Inhibitie-Accu	-.06	.26	.34*	.22
Inhibitie-RT	-.08	-.05	-.18	-.13
CF-Accu	.11	.14	.30	.24
CF-RT	.12	-.09	-.21	-.09
<i>PKU patiënten (listwise, n = 35)</i>				
WG	.07	.20	-.11	-.03
Inhibitie-Accu	-.07	.01	-.04	-.13
Inhibitie-RT	-.14	-.13	.08	-.12
CF-Accu	-.24	-.02	-.02	-.16
CF-RT	.09	.10	.18	.14

* Pearsons correlatie r was significant op $\alpha \leq .05$ (tweezijdig).

Tabel 11

Pearsons correlatie ANT en BRIEF-A per groep afzonderlijk.

ANT	BRIEF-A schalen			
	WG	Inhibitie	CF	Totaal
<i>Controlegroep (listwise, n = 56)</i>				
WG	-.13	-.13	-.16	-.16
Inhibitie-Accu	-.16	-.14	-.05	-.08
Inhibitie-RT	-.06	.01	.05	-.04
CF-Accu	.00	.01	-.02	-.06
CF-RT	-.06	-.10	-.05	-.14
<i>PKU patiënten (listwise, n = 52)</i>				
WG	-.04	.03	-.04	.11
Inhibitie-Accu	.00	-.11	.09	.03
Inhibitie-RT	-.28*	-.14	.09	-.05
CF-Accu	-.02	-.29*	-.06	-.09
CF-RT	-.09	.07	.19	.15

* Pearsons correlatie r was significant op $\alpha \leq .05$ (tweezijdig).

Discussie

Deze studie heeft bij patiënten met vroeg- en continu behandelde Phenylketonurie (PKU) de relatie onderzocht tussen cognitieve en gedragsmatige parameters van executief functioneren (EF), te weten (visuospatiëel-) werkgeheugen, inhibitie en cognitieve flexibiliteit. De rol van leeftijd en Phe waarden in het bloed werden eveneens in dit verband onderzocht.

In eerste instantie is gekeken in hoeverre PKU patiënten en controle proefpersonen verschilden in hun prestaties op visuospatiëel werkgeheugen, inhibitie en cognitieve flexibiliteit neuropsychologisch gemeten met de Amsterdamse Neuropsychologische taken (ANT; De Sonneville, 2005). Alleen PKU patiënten in de leeftijd van 6 tot 12 jaar waren minder nauwkeurig en snel in hun prestaties op inhibitie ten opzichte van controle proefpersonen. Tegen de verwachting in waren controle proefpersonen in de leeftijdscategorie 12 tot 18 jaar minder snel op inhibitie ten opzichte van PKU patiënten. Dit betekende dat wanneer controle proefpersonen ouder werden zij gemiddeld langzamer werden terwijl wanneer PKU patiënten ouder werden zij sneller werden. In de oudere leeftijdsgroepen 12 tot 18 en boven de 18 waren geen verschillen in prestaties van nauwkeurigheid op inhibitie. In de

oudste leeftijdsgroep was er ook geen verschil in snelheid tussen PKU patiënten en controle proefpersonen. Met betrekking tot cognitieve flexibiliteit waren wederom PKU patiënten in de leeftijd van 6 tot 12 jaar minder nauwkeurig in hun prestaties ten opzichte van controle proefpersonen. Maar dit verschil was niet meer aanwezig bij de twee oudere leeftijdsgroepen. Er waren echter geen verschillen in snelheid van prestaties van tussen PKU patiënten en controle proefpersonen. Er waren ook geen verschillen in prestaties op visuospatiëel werkgeheugen tussen PKU patiënten en controle proefpersonen. Al de gevonden verschillen kenden een groot effect. Overigens was het meten van de reactietijden nauwelijks gerelateerd aan het meten van accuraatheid, wat betekende dat wanneer een proefpersoon relatief langzaam reageerde deze niet noodzakelijk een accurate score had. Dit maakt dat de twee metingen los van elkaar kunnen worden geïnterpreteerd. Enige samenhang tussen deze twee metingen is echter logischerwijs begrijpelijk. Tevens was een hoge samenhang tussen de twee reactietijden en de twee metingen van accuraatheid van de constructen inhibitie en cognitieve flexibiliteit gewenst. Proefpersonen die snel of accuraat waren op de ene taak waren dit ook op een andere taak, wat wijst op systematische prestaties onder de participanten.

Ten tweede werd onderzocht in hoeverre PKU patiënten en controle proefpersonen verschilden in hun rapportages van executief functioneren in het dagelijks leven gemeten met de Behavior Rating Inventory Executive Functioning- Adult (BRIEF/BRIEF-A). PKU patiënten en controle proefpersonen werden vergeleken op vier schalen, te weten: de totale schaal en de subschalen werkgeheugen, inhibitie en cognitieve flexibiliteit. Er bleken geen significante verschillen te bestaan in rapportages tussen de twee groepen op de beschreven schalen. Leeftijd bleek vrijwel geen rol te spelen. Enkel over de hele groep was leeftijd negatief aan Inhibitie gerelateerd, doch zwak. Daarnaast was deze relatie niet meer significant binnen de PKU- en controlegroep afzonderlijk.

Wat betreft historische Phe waardes, bleken deze zowel op de ANT alsook op de BRIEF en de BRIEF-A de hoogte van Phe geen rol te spelen in prestatie of de rapportage van problemen met executief functioneren in het dagelijks leven. Wel werd gevonden dat met een toename van leeftijd de Phe waardes van PKU patiënten ook toenamen. Resultaten van huidig onderzoek sluiten daarom niet aan bij eerder onderzoek waarbij kinderen blootgesteld aan hoge Phe waardes slechtere prestaties hadden ten opzichte van controle proefpersonen (Antshel & Waisbren, 2003). Vervolg onderzoek zou naast historische Phe ook de concurrente Phe of de Tyr/Phe ratio kunnen analyseren in relatie tot prestaties. Daarbij komt dat Tyr waardes meer gerelateerd zijn aan dopamine dan Phe waardes zijn (Jahja, Huijbregts,

de Sonnevile, van der Meere, van Spronsen, 2014). Dit laatste is tevens aangetoond in onderzoek waarbij hogere Phe/Tyr ratios, meer dan absolute Phe waarden, significant gerelateerd waren aan executief functioneren (Jahja, Huijbregts, De Sonnevile, Van der Meere, Van Spronsen, 2014). Life time Phe bleek echter uit eerder onderzoek een sterker en consistente voorspeller van cognitieve uitkomsten (Jahja, Huijbregts, De Sonnevile, Van der Meere, Van Spronsen, 2014).

Tot slot werd onderzocht in hoeverre de neuropsychologische metingen van visuospatieel werkgeheugen, inhibitie en cognitieve flexibiliteit gerelateerd waren aan de toepassing ervan in het dagelijks leven gemeten middels vragenlijsten. Resultaten toonden dat de twee parameters nauwelijks of niet aan elkaar gerelateerd waren. Zo was er over de gehele groep participanten geen enkele variabele van de ANT significant gerelateerd aan één van de schalen van de BRIEF of de BRIEF-A. Enige differentiatie was er binnen de groepen. Binnen de controlegroep bleek enkel inhibitie-Accuratesse (ANT) significant gerelateerd aan de subschaal cognitieve flexibiliteit van de BRIEF. Binnen de PKU groep bleek inhibitie- reactietijd (ANT) significant gerelateerd aan de subschaal werkgeheugen op de BRIEF-A. Binnen de PKU groep bleek ook cognitieve flexibiliteit-reactietijd (ANT) significant gerelateerd aan de subschaal inhibitie op de BRIEF-A. Al deze verbanden waren negatief van aard en kende een zwakke samenhang. Voor PKU patiënten van 18 jaar en ouder, maar niet voor de controlegroep, gold dat een toename in reactietijd op inhibitie (dus een verslechtering van de prestatie) samenging met een afname in de rapportage problemen op de subschaal werkgeheugen. Voor PKU patiënten van 18 jaar en ouder, maar niet voor de controlegroep, gold daarnaast dat een afname van nauwkeurigheid op cognitieve flexibiliteit samenging met een afname in de rapportage problemen op de subschaal inhibitie. De gevonden resultaten met betrekking tot de ANT ondersteunen gedeeltelijk bevindingen uit eerder onderzoek. Namelijk herhaaldelijk is aangetoond dat PKU patiënten significant slechter presteren op de genoemde constructen (DeRoche & Welsh, 2008; Huijbregts et al., 2002). Uit de meta-analyse van de DeRoche en Welsh (2008) bleek dat de ANT een meetinstrument is die afwijkingen in functioneren snel detecteert. Een mogelijke verklaring voor het ontbreken van sommige de te verwachte verschillen tussen PKU patiënten en controle proefpersonen kan zijn dat veel controle proefpersonen onder de maat hebben gepresteerd. Deze hypothese wordt ondersteund door het resultaat dat binnen de groep 12 tot 18 jaar controle proefpersonen zelfs significant slechter presteerden dan PKU patiënten wat betreft reactietijd op inhibitie. Een gebrek aan

standaardisatie bij de controlegroep kan ervoor gezorgd hebben dat de twee groepen participanten wat betreft prestaties op de ANT minder goed vergelijkbaar zijn. Dit geldt echter slechts voor prestaties verworven op de testdag en niet voor het invullen van de vragenlijsten (BRIEF/BRIEF-A) waarbij dezelfde condities verondersteld worden.

De BRIEF en de BRIEF-A kende in huidig onderzoek een hoge interne consistentie, dat een maat voor betrouwbaarheid is. Eerdere studies toonde ook een hoge betrouwbaarheid en goede validiteit aan. Hierom kan er vanuit gegaan worden dat dit meetinstrument betrouwbare resultaten weergeeft. Dat er geen verschillen in de mate van rapportages tussen PKU patiënten en controle proefpersonen werd gevonden is hierom generaliseerbaar naar de grotere populatie. Daarentegen kan gesteld worden dat ondanks dat het meetinstrument een goede betrouwbaarheid kent, deze niet voldoende sensitief is voor het detecteren van problemen. Deze veronderstelling wordt ondersteund door resultaten uit een meta-analyse naar executief functioneren, waarin werd gevonden dat de BRIEF niet sterk was in het detecteren van verschillen (DeRoche & Welsh, 2008). De resultaten van huidig onderzoek ondersteunen dus niet eerder onderzoek van Anderson en collega's (2002) waarbij PKU kinderen significant meer problemen ervoeren dan controle proefpersonen op de totale schaal van de BRIEF alsook op de subschaal cognitieve flexibiliteit. Tevens sluiten deze resultaten niet aan bij eerdere bevindingen waarbij PKU patiënten in vergelijking met controle proefpersonen meer problemen ervoeren op de subschaal werkgeheugen (Huijbregts, Gassio & Campistol, 2013). Vervolg onderzoek zou naast het onderzoeken van verschillen in rapportages ook de normscores kunnen gebruiken als cut-off score. In plaats van zelfrapportage bij proefpersonen van 18 jaar en ouder (BRIEF-A), zou vervolg onderzoek beter de informant versie van dit meetinstrument kunnen hanteren derhalve een objectievere maat zal zijn.

Een verklaring voor het ontbreken van een relatie tussen de neuropsychologische meting van EF en de meting van EF middels vragenlijsten kan zijn de context van meten. Zo beargumenteren Huijbregts, Gassio en Campistol (2013) dat het meten van executief functioneren in het dagelijks leven onderhevig is aan motivationele en affectieve contextuele factoren. Daarentegen is het meten van executief functioneren in een laboratorium setting, gestandaardiseerd en sensitief voor het meten van kleine afwijkingen. Zij bieden hiervoor een hot-cool taxonomie voor het beschouwen van executief functioneren.

Tot slot kan nog gesteld worden dat niet de executieve functies maar de informatiewerkingssnelheid bij PKU patiënten is aangedaan (Channong, German, Cassina &

Lee, 2004; Channon, Mockler & Lee, 2005). Deze veronderstelling wordt ondersteund met onderzoek naar de informatieverwerkingssnelheid en executieve functies bij PKU kinderen in de leeftijd van 7 tot 18 jaar (Janos, Grange, Steiner & White, 2012). Dit betekent dat de disfuncties van het cognitief functioneren met name wordt veroorzaakt door abnormaliteiten van de myeline, dan door een tekort aan dopamine. Deze abnormaliteit zou dan zichtbaar zijn in tragere reactietijden binnen de PKU groep.

Een kwalitatief goed aspect van de huidige studie, was dat er ten opzichte van veel andere studies naar PKU, aan deze studie een relatief groot aantal PKU patiënten deelnamen. Door de brede range in leeftijd heeft deze studie een gedegen analyse met betrekking tot de ontwikkeling van executief functioneren mogelijk gemaakt. Tevens waren er gematchte controle proefpersonen geworven waardoor vergelijking van de onderzochte constructen tussen de twee groepen niet afhankelijk was van leeftijd of sekse. Een nadeel hierom was echter dat binnen de leeftijdsgroepen er kleine groepen participanten bestonden. Exploratie van de samenhangen binnen de groepen afzonderlijk maakte het mogelijk om de verschillen tussen PKU patiënten en controle proefpersonen te observeren.

Literatuurlijst:

- Anderson, V.A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs R., & Mikiewicz, O. (2002). Relationship between Cognitive and Behavioral measures of executive function in Children with Brain Disease. *Child Neuropsychology: A Journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 8, 231-240.
DOI: org/10.1076/chin.8.4.231.13509.
- Antshel, K.M. & Waisbren, S.E., (2003). Timing is everything: executive functioning in children exposed to elevated levels of Phenylalanine. *Neuropsychology*, 17, 458-468.
DOI:10.1037/0894-4105.17.3.458.
- Channon, S., German, E., Cassina, C., & Lee, P. (2004). Executive Functioning, memory and learning in phenylketonuria. *Neuropsychology*, 18, 613-620.
- Channon, S., Mockler, C., & Lee., P. (2005). Executive functioning and speed of processing in phenylketonuria. *Neuropsychology*, 19, 679-787.
- Christ, S.E., Huijbregts, S.C., Sonnevile de, L.M., White, D.A. (2010). Executive function in early-treated Phenylketonuria: profile and underlying mechanism. *Moleculair genetics metabolics*, 99, S22-S32.
- Diamond, A. (2012). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.
DOI: 10.1146/annurev-psych-113011-143750.
- DeRoche, K., & Welsh, M. (2008). Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated Phenylketonuria: intelligence and executive functions. *Developmental Neuropsychology*, 33, 474-504.
- Gioia, G.A., Isquith, P.K., Guy, S. C., & kenworthy, L. (2000). Test Review: Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychology*, 3, 235-238.
- Huijbregts, S.C.J., Gassio, R., & Campistol, J. (2013). Executive functioning in context: Relevance for treatment and monitoring of Phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110, 25-30.
- Huijbregts, S.C.J, Sonnevile de, L.M.J, Licht, R., Spronsen, van, F.J., Verkerk, P.H., & Sergeant, J.A. (2002). Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*, 40, 1, 7-15. DOI: 10.1016/S0028-3932(01)00078-1
- Jahja, R., Huijbregts, SCJ., Sonnevile, de, L.M.J., Meere, van der, J.J., Bosch, A.M., Hollak, C.E.M., Rubio-Gozalbo, M.E., Brouwers, M.C.G.J., Hofstede, F.C., Vries, de, M.C., Janssen, M.C.H., Ploeg, van der, A.T., Langendonk, J.G., Spronsen van, F.J. (2013).

Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: The PKU-COBESO study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110, 57-61.

DOI: [org/10.1016/j.y.mgme.2013.10.011](https://doi.org/10.1016/j.y.mgme.2013.10.011)

Jahja, R., Huijbregts, S.C.J., Sonnevile, de, L.M.J., Meere, van der, J.J., Spronsen, van, F.J. (2014). Neurocognitive Evidence for Revision of Treatment Targets and Guidelines for Phenylketonuria. *The Journal of Pediatrics*, 164, 895-899.

DOI: [10.1016/j.jpeds.2013.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.015).

Janos, Grange, Steiner & White (2012). Processing speed and executive abilities in children with phenylketonuria. *Neuropsychology*.

Smidts, D.P. & Huizinga, M. (2009). BRIEF Executieve Functies Gedragsvragenlijst: Handleiding. Amsterdam: Hogrefe Uitgevers.

Sonneville, de, L., (2005). Amsterdamse Neuropsychologische Taken: Wetenschappelijke en klinische toepassingen. *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, 0: 27- 41.

Bijlage A

Overzicht van de instrumenten op de testdag op volgorde van afname

Instrument	Meetpretentie
Neuropsychologische taken	
WISC/WAIS-III	IQ schatting
Blokpatronen & Woordenschat	
ANT: Baseline speed (BS)	Basismeting, gemiddelde reactie snelheid
ANT: Face Recognition (FR)	Sociale cognitie: herkennen van gezichten
ANT: Visuospatial Sequencing (VSS)	EF: Werk geheugen voor visuospatiele patronen.
P&P: FAUX-Pas & SCVT	Sociale cognitie: Sociale cognitieve vaardigheden
P&P: Reading the Mind in the Eyes Test	Sociale cognitie: identificeren van emoties in ogen
ANT: Shifting Attentional Set Visual (SSV)	EF: Inhibitie van prepotent respons en cognitieve flexibiliteit
ANT: Sustained Attention Dots (SAD)	EF: volgehouden aandacht, inhibitie van prepotent respons
ANT: Focused Attention 4 Letters (FA4L)	EF: Gerichte aandacht, inhibitie irrelevantie afleiders
ANT: Feature Identification (FI)	EF: Manipulatie en monitoring van het werkgeheugen
ANT: Memory Search 2D Objects (MS2D)	EF: verdeelde aandacht, werkgeheugen
ANT: Identifications of Facial Emotions (IFE)	Sociale cognitie: identificeren van emoties
ANT: Flanker interference task (FL)	EF: Gerichte aandacht, inhibitie irrelevantie afleiders
ANT: Tracking (TR)	Motor controle
ANT: Pursuit (PU)	Motor controle

ANT = Amsterdamse Neuropsychologische taken, P&P = papier en potlood taken,

EF = executief functioneren.

Bijlage B

Overzicht van de vragenlijsten

Vragenlijst	Meetpretentie
Demografische vragenlijst	Achtergrond informatie: werk, school, vrienden
BRIEF/BRIEF-A: Behavioral Rating Inventory of Executive Function	Executieve functies in het dagelijks leven
Pragmatic Language Questionnaire	Pragmatische taal en communicatieve vaardigheden
Empathy quotient	Sociale cognitieve vaardigheden
SSRS: Social Skills Rating System / Novotni	Sociale vaardigheden
SSC: Social Skills Checklist	
Multidimensional Scale for Perceived Social Support	Social support
Child Behavior Checklist, Teacher Report For, Youth Self-Report, Adult-Self Report	Gedragsproblemen
Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire	BIS & BAS
Behavioral Inhibition System /Behavioral Approach system	BIS & BAS
Questionnaire for Children's or Adult's Health-related Quality of Life	Kwaliteit van leven

BIS = behavior inhibition system, BAS = behavior approach system

Bijlage C

BRIEF & BRIEF-A: Overzicht van de schalen en de bijbehorende meetpretenties

General Executive Composite (GEC)	Meetpretentie
BRI	
Inhibitie	Controleren van impulsen: gepast stoppen van aandacht, verbaal en fysiek gedrag op het juiste moment.
Cognitieve Flexibiliteit	Vrij bewegen van de ene naar de andere situatie, actief, kunnen meebewegen of veranderen wanneer de situatie hierom vraagt, flexibel kunnen denken o.a. m.b.t. probleem oplossen.
Emotionele Controle	Gepast moduleren van emotionele reacties.
Zelf Monitoring*	Herkennen van het effect van eigen gedrag op anderen.
MCI	
Monitoren/Taak Monitoring*	Prestaties kunnen evalueren tijdens of na een taak of fout.
Initiatief nemen	Beginnen van een taak of activiteit zonder externe stimulatie, onafhankelijk genereren van ideeën.
Werk Geheugen	Informatie vast houden en bewerken voor het volbrengen van een taak of activiteit.
Plannen/Organiseren	Anticiperen op toekomstige gebeurtenissen, stellen van doelen, stappenplan kunnen maken, organiseren van informatie en gedrag om op een systematische wijze een taak te volbrengen.
Organiseren van Materiaal	De omgeving ordelijk kunnen houden en weten waar je spullen hebt opgeborgen.

BRI = Behavioral Regulation Index, MCI = Meta Cognition Index

*Bij de BRIEF vallen de twee monitoring schalen onder een overkoepelende schaal 'Monitoren' die onder MCI valt.