

Masterscriptie
Universiteit Leiden
Master Orthopedagogiek

Het verband tussen schizotypische kenmerken en executieve
functies bij jeugdigen met een extra X chromosoom

Naam: Marjolein Bakker, s1895753

Eerste beoordelaar: Nikki Nibbering

Tweede beoordelaar: Sophie van Rijn



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Abstract	3
Introductie	4
Methode	8
Procedure	8
Participanten	9
Meetinstrumenten	9
Data-analyse.....	10
Resultaten	11
Data-inspectie.....	11
Schizotypische symptomen bij jeugdige met en zonder extra X chromosoom.....	12
Executieve functies bij jeugdige met en zonder extra X chromosoom	12
Het verband tussen schizotypische symptomen en executieve functies bij jeugdigen met en zonder extra X chromosoom	13
De voorspellende waarde van executieve functies op schizotypie symptomen bij jeugdigen met een extra X chromosoom	13
Discussie	14
Referentielijst	19

Voorwoord

Voor u ligt mijn masterscriptie waar ik het afgelopen jaar hard aan heb gewerkt. Ik ben erg blij dat ik over dit mooie en interessante onderwerp een onderzoek heb mogen doen en dit stuk heb mogen schrijven. Het is een zeer leerzaam traject geweest.

Graag wil ik een aantal mensen bedanken. Ten eerste Nienke Bouw en Nikki Nibbering die mij met veel enthousiasme en inzet hebben begeleid. Ten tweede wil ik graag Sophie van Rijn bedanken als mijn tweede beoordelaar. Verder wil ik het masteratelier bedanken voor de ondersteuning met het statische deel van deze scriptie. Als laatste wil ik mijn medestudent Janou Dieben bedanken voor de prettige samenwerking tijdens de praktische zaken.

Marjolein J. Bakker

Abstract

Klinefelter and Triple X syndrome are rare chromosomal anomalies, which is characterized by having an additional X chromosome. This could result in overall developmental delays, cognitive problems, language problems as well as emotional-, social- and behavioral problems. People with these syndromes are also vulnerable to developing psychopathology like, ADHD, autism, anxiety, depression and schizotypal problems. It is unknown which factors contribute to the increased schizotypal symptoms. These factors are important to know, as more schizotypal symptoms indicate an increased risk of developing schizophrenia.

This study researches if there is a relation between executive functioning and schizotypal symptoms in youths with an additional X chromosome. The SSV and the SPQ-k have been subjected to 170 respondents aging between 7 and 19 years old. The SSV was used to map the executive functions of the respondents and the SPQ-k was used to identify the schizotypal symptoms. Sixty of the participants were controls and 110 participants have an additional X chromosome. Results showed that youths with an extra X chromosome have more positive, negative and disorganized schizotypal symptoms than controls. This makes them more vulnerable to developing schizophrenia than their peers. They also have more trouble with cognitive flexibility and inhibition than their normal developing peers. But there is no relationship found between inhibition and positive-, negative or disorganized schizotypal symptoms. Neither was there any relationship found between cognitive flexibility and any of the schizotypal symptoms. More research is necessary to find possible mediators or to study other factors involved in predicting schizotypal symptoms, so possible preventive interventions can be constructed.

Keywords: Klinefelter, Triple X, Executive functioning, Schizotypal Symptoms

Introductie

Mensen met aneuploidie van de geslachtschromosomen hebben een ongewoon aantal geslachtschromosomen (Tartaglia et al., 2017). Ongeveer 1 op de 576 jongens wordt geboren met een extra X chromosoom (47, XXY), dit wordt het Klinefelter syndroom genoemd. Meisjes met een extra X chromosoom hebben het Trisomie X syndroom (47, XXX), hiervan is de prevalentie ongeveer 1 op 947 (Nielsen & Wohler, 1991). Het huidige onderzoek richt zich op jeugdigen van 7 tot 19 jaar met een extra X chromosoom en het verband tussen schizotypische symptomen en executieve functies.

Jongens met een extra X chromosoom kunnen verschillende problemen ervaren. Medische problemen zijn onder andere een tekort aan testosteron en vruchtbaarheidsproblemen. Verder is er een verhoogd risico op een ontwikkelingsachterstand, verbaal cognitieve problemen, taal- en leesproblemen, emotionele problemen, sociale problemen en gedragsproblemen (Tartaglia et al., 2010; Visootsak & Graham, 2006). Het IQ van jongens met Klinefelter is over het algemeen gemiddeld (van Rijn et al., 2009). Het karakter van deze jongens worden vaak beschreven als timide, verlegen en weinig assertief (Bancroft, Axworthy & Ratcliffe, 1982; Anell, Gustavson, & Tenstam, 1970). Meisjes met een extra X chromosoom hebben vergelijkbare problemen als jongens met Klinefelter. Zo hebben zij vaak medische problemen als, urogenitale abnormaliteiten, aangeboren hartproblemen, epilepsie en gastro-intestinale problemen. Ook hebben zij, net zoals jongens met Klinefelter, problemen met de taalontwikkeling en sociale problemen. Veel meisjes met trisomie X hebben een normaal cognitief vermogen, maar cognitieve problemen komen wel meer voor dan in de normale populatie en in vergelijking met hun broers en zussen. Door de sociale achterstand op leeftijdsgenoten, cognitieve- en executieve functie beperkingen kunnen meisjes met trisomie X gevoelig zijn voor sociale druk en sneller slachtoffer worden van pesten, zo ook jongens met Klinefelter. Op plekken als op school, waar veel van verbale vaardigheden gevraagd wordt, kan de beperking in de taalontwikkeling deze kinderen meer angstig maken. Deze verhoogde angst resulteert in gedragsproblemen (Tartaglia et al., 2010).

Naast bovenstaande problemen is de kans op psychopathologie ook groter bij mensen met een extra X chromosoom. Een hogere prevalentie van symptomen van Attention Deficit Hyperactive Disorder (ADHD, DSM-IV) komen zowel bij meisjes met Trisomie X (52%) en jongens met Klinefelter (36%) voor. Het overwegend onoplettend type, Attention Deficit Disorder (ADD), komt het meest voor bij deze kinderen (Tartaglia et al., 2012). Verder zijn jongens met Klinefelter ook kwetsbaar voor het ontwikkelen van een stoornis in het autismespectrum, angststoornissen en depressie (Bruining et al., 2009; Boks et al., 2007; Van Rijn et al., 2008). Ook meisjes met Trisomie X zijn extra kwetsbaar voor angststoornissen, stemmingsstoornissen en een autismespectrumstoornis (Tartaglia et al. 2010). Als laatste hebben zowel meisjes met Trisomie X als jongens met Klinefelter meer schizotypische symptomen dan hun leeftijdsgenoten zonder extra X chromosoom (Van Rijn et

al., 2006a; Miers, Ziermans & Van Rijn, 2017). Bij jongens met Klinefelter is bekend dat deze kenmerken toenemen naarmate de leeftijd toeneemt (Van Rijn & Swaab, 2011).

De term Schizotypie komt uit het schizotaxia-schizotypiemodel van Meehl (1990). Dit model beschrijft een genetische kwetsbaarheid voor persoonlijkheidskenmerken die samen de schizotypische persoonlijkheid vormen. Deze persoonlijkheidskenmerken zijn anhedonie, neiging tot magisch denken, ambivalentie en een lichte formele denkstoornis (Eurelings-Bontekoe, Verheul, & Snellen, 2007; Tarbox & Pogue-Geile, 2011).

Anhedonie is het onvermogen om plezier te ervaren (Gard et al., 2007). Een neiging tot magisch denken omvatten het geloven in dingen die logischerwijs niet waar zijn. Bijvoorbeeld het geloof dat er geheime aanwijzingen zijn in gedrag van anderen (Eckblad & Chapman, 1983). Ambivalentie kan volgens Trémeau et al. (2008) gedefinieerd worden als het in zekere mate ervaren van een onaangenaam gevoel bij positieve stimuli en een zekere mate van een prettig gevoel bij een negatieve stimuli. Een formele denkstoornis uit zich in onsamenvangende of verwarde spraak (Verhulst et al., 2014)

De prevalentie van schizotypie in de algemene populatie is ongeveer 10% (Rawlings et al., 2008). Schizotypie moet gezien worden als een continuüm met een toenemende kwetsbaarheid. Mensen met deze kwetsbaarheid kunnen schizofrenie ontwikkelen in interactie met de invloed van de omgeving en de psychologische ontwikkeling (Eurelings-Bontekoe, Verheul, & Snellen, 2007; Tarbox & Pogue-Geile, 2011). De prevalentie van schizofrenie is iets minder dan 1%. De aanvang van de stoornis is meestal in de late adolescentie of vroege volwassenheid (Howard et al., 2000). Het is erg zeldzaam dat de stoornis voor het 12^{de} levensjaar en voor de pubertijd begint, dit wordt 'Very Early Onset Schizophrenia' (VEOS) genoemd. Iets meer voorkomend is 'Early Onset Schizophrenia' (EOS) met een aanvang tussen de 12 en 18 jaar (Verhulst et al., 2014). Het klinische beeld van schizofrenie ziet er anders uit bij kinderen dan volwassenen.

Volgens de DSM-IV wordt er pas gesproken van wanen, zodra er sprake is van een zeker abstractievermogen. Daarvoor wordt er gesproken over fantasieën. Het is belangrijk om de symptomen in de ontwikkelingsfase van het kind te plaatsen. Zo kan bijvoorbeeld de stem van een onzichtbare vriend horen bij een bepaalde leeftijdsfase. Daarnaast zijn symptomen bij kinderen en jeugdigen vaak minder uitgesproken en voldoen ze niet aan alle DSM criteria (<https://www.kenniscentrum-kjp.nl/>). Het huidige onderzoek vindt plaats met jeugdigen als respondenten en er zal daarom gesproken worden over schizotypische symptomen die gemeten worden op een continuüm.

Er zijn 3 categorieën van schizotypische symptomen die worden onderscheiden. Ten eerste de positieve symptomen zoals wanen en hallucinaties. Daarnaast zijn er de negatieve symptomen, onder andere afgevlakt affect, passiviteit, neigen tot sociaal isoleren, spraakarmoede en minder plezierbeleving. Als laatste wordt de categorie cognitieve desorganisatie onderscheiden, met daarbinnen gedesorganiseerd gedrag en formele denkstoornissen. Gedesorganiseerd gedrag kan zich

op verschillende manieren uiten, zoals zelfverwaarlozing, clownesk gedrag, ernstige prikkelbaarheid, maar ook verwarde spraak. (Verhulst et al., 2014). Een formele denkstoornis is een stoornis in de vorm van het denken, bijvoorbeeld zeer chaotisch, versneld, onlogisch of verhoogd associatief (Blanken et al. 2012).

In overeenstemming hebben zowel mensen met een hoge mate van schizotypische symptomen als mensen met een extra X chromosoom moeite met executieve functies (Van Rijn & Swaab, 2015; Louise et al., 2015). Executieve functies zijn vaardigheden die doelgericht gedrag, cognities en emoties aansturen en controleren (Gioia et al., 2002; Anderson, 2001). De eerste kern executieve functie is het werkgeheugen. Hierbij gaat het om het integreren van oude en nieuwe informatie. Inhibitie is de tweede kern executieve functie en omvat de mogelijkheid om irrelevantie informatie te inhiberen en zich te richten op relevante informatie. De derde kern executieve functie is cognitieve flexibiliteit en dit is het aanpassen van cognitieve strategieën zodat er met onverwachte en nieuwe situaties kan worden omgegaan (Schiels et al., 2015; Cañas et al., 2003). In het onderzoek van Louise et al. werd gevonden dat mensen met een hoge mate van schizotypische symptomen meer beperkingen vertoonden met inhibitie en cognitieve flexibiliteit dan mensen met weinig schizotypische symptomen (Louise et al., 2015).

Clark et al. vonden een significante correlatie tussen inhibitie problemen en zowel negatieve als gedesorganiseerde symptomen bij mensen met schizofrenie. Zij stelde de hypothese dat het moeilijk kunnen inhiberen van gedrag en spraak zorgt voor meer negatieve ervaringen in het contact met anderen. Hierdoor ontstaat een vicieuze cirkel die leidt tot negatieve symptomen zoals, het steeds meer terugtrekken uit sociale situaties en interactie. Daarnaast zou beperkte inhibitie kunnen bijdragen aan de gedesorganiseerde symptomen. Het moeilijk kunnen inhiberen van ongepast gedrag zou kunnen zorgen voor algemeen verwarde spraak en conceptvorming. Ook werd er in dit onderzoek een significante correlatie gevonden tussen mentale flexibiliteit en negatieve en gedesorganiseerde symptomen. Hieruit ontstond de hypothese dat een beperkte cognitieve flexibiliteit resulteert in moeite hebben met het interpreteren van lastige sociale situaties. Hierdoor zijn ze kwetsbaarder voor misverstanden en is het lastiger om zich aan te passen aan veranderingen in de sociale omgeving (Clark et al., 2010).

Mensen met een extra X chromosoom hebben meer moeite met executieve functies die te maken hadden met inhibitie, cognitieve flexibiliteit, volgehouden aandacht en het visuele werkgeheugen (Kompus et al., 2011; Van Rijn et al., 2012; Van Rijn & Swaab, 2015). Ernstige inhibitie problemen werden in het onderzoek van Van Rijn geassocieerd met onder andere denkproblemen. Deze mensen zouden moeite kunnen hebben met het reguleren van hun denken, gedrag en emoties (Van Rijn & Swaab, 2015).

Verder kwam uit het onderzoek van Barneveld et al. (2013) naar voren dat voornamelijk beperkte respons inhibitie een sterk verband heeft met schizotypische symptomen bij volwassenen met

autisme spectrum stoornis. Zij leiden uit het onderzoek af dat in de autistische populatie een beperkte respons inhibitie een kwetsbaarheid kan betekenen voor het ontwikkelen van voor gedesorganiseerde- en positieve symptomen (Barneveld et al., 2013). Echter blijkt uit onderzoek met typisch ontwikkelende volwassenen dat er geen correlatie is tussen schizotypische kenmerken en cognitieve flexibiliteit (Noguchi et al., 2007).

Het doel van het huidige onderzoek is om te achterhalen of een zwakke respons inhibitie en een beperkte cognitieve flexibiliteit, verband houden met de schizotypische kenmerken bij jeugdigen met een extra X chromosoom. Zoals hierboven beschreven is het bekend dat zowel mensen met een extra X chromosoom als mensen met schizotypie een beperkte inhibitie en beperkte cognitieve flexibiliteit hebben. Verder zijn er tegenstrijdige resultaten gevonden als het gaat om het verband tussen schizotypische kenmerken en executieve functies. Bij mensen met autisme spectrum stoornis (ASS) en mensen met schizofrenie werd er wel een verband gevonden echter bij typisch ontwikkelende volwassenen niet. Er is nog geen onderzoek bekend waarbij naar het verband is gekeken tussen schizotypische kenmerken en beperkte inhibitie en cognitieve flexibiliteit bij mensen met een extra X chromosoom.

Het neuropsychologisch denkmodel omschrijft de relatie tussen het functioneren van de hersenen, de hersenfuncties en het gedrag. Het functioneren van de hersenen uit zich in neurocognitieve functies. Deze functies bieden de mogelijkheid tot het besturen van gedrag en informatieverwerking (Swaab et al., 2016). Om de achterliggende oorzaak van het gedrag beter te begrijpen zal naar de neurocognitieve functies gekeken moeten worden. Door te kijken of er een verband is tussen beperkte executieve functies en de schizotypische symptomen kan er meer inzicht komen in hoe het schizotypische gedrag ontstaat en wat hiermee verband houdt. Dit kan een framework genereren voor de kennisontwikkeling met betrekking tot schizotypische symptomen bij jeugdigen met een extra X chromosoom. De kennis kan bijdragen aan het vinden van mogelijke kwetsbaarheden in het ontwikkelen van schizofrenie bij jeugdigen met een extra X chromosoom en daarbij bijdrage aan mogelijke (preventieve) behandelingen.

In deze studie zal worden onderzocht of er een verband is tussen schizotypische kenmerken en de beperkte cognitieve flexibiliteit en beperkte respons inhibitie bij jeugdigen met een extra X chromosoom. Hiervoor is eerst onderzocht of jeugdigen met een extra X chromosoom meer negatieve-, positieve- en gedesorganiseerde symptomen hebben dan jeugdigen zonder extra X chromosoom. De verwachting is dat jeugdigen met een extra X chromosoom meer kenmerken van schizotypie zullen hebben dan jeugdigen zonder extra X chromosoom (Van Rijn et al., 2006; Miers, et al., 2017). Daarnaast wordt er onderzocht of jeugdigen met een extra X chromosoom een beperktere cognitieve flexibiliteit en een beperktere respons inhibitie dan jeugdigen zonder een extra X chromosoom. De hypothese is dat zowel cognitieve flexibiliteit als respons inhibitie beperkter zijn bij jeugdigen met een extra X chromosoom in vergelijking tot jeugdigen zonder een extra X chromosoom (Kompus et al.,

2011; Van Rijn et al., 2015). Ten derde is er onderzoek gedaan naar het verband tussen beperkte executieve functies en negatieve-, positieve en gedesorganiseerde symptomen bij zowel jeugdigen met een extra X chromosoom en jeugdigen zonder extra X chromosoom. De verwachting is dat er een positief verband is tussen een beperkte cognitieve flexibiliteit en de symptomen van schizotypie bij jeugdigen met een extra X chromosoom (Clark et al., 2010). Dit verband wordt niet verwacht bij jeugdigen zonder extra X chromosoom (Noguchi et al., 2007). Er wordt ook een positief verband verwacht bij jeugdigen met een extra X chromosoom tussen een beperkte respons inhibitie en de symptomen van schizotypie (Clark et al., 2010). Dit verband is waarschijnlijk niet aanwezig bij jeugdigen zonder een extra X chromosoom. Als vierde en laatste is er onderzocht of een beperkte cognitieve flexibiliteit en een beperkte respons inhibitie beide een goede voorspeller voor de schizotypische symptomen bij jeugdigen met een extra X chromosoom. De verwachting is dat een beperkte cognitieve flexibiliteit en een beperkte respons inhibitie een positieve samenhang hebben met schizotypische symptomen en dat ze beide een goede voorspeller zijn voor schizotypische symptomen (Barneveld et al., 2013).

Methode

Procedure

De huidige studie was een onderdeel van een groter onderzoek waarvoor een tal van testen zijn afgenomen. De SSV en de SPQ-k, die voor de huidige studie zijn gebruikt, werden in een grotere testbatterij afgenomen door een getrainde professional en in een rustige ruimte. De ouders en de jeugdigen werden geïnformeerd over het onderzoek en tekende een informed consent.

De participanten geselecteerd voor de huidige studie zijn jeugdigen met een extra X chromosoom en jeugdigen zonder extra X chromosoom. Deze laatste groep fungeerde als controlegroep. De participanten groep met een extra X chromosoom bestonden uit twee subgroepen. De eerste subgroep bestond uit de kinderen die een prenatale diagnose hebben gekregen en daarna actief zijn gevolgd ($n = 32$). Deze kinderen werden geworven door een screening in de databases van een aantal specifieke afdelingen van Academische Medische Centra's in Nederland en België. De tweede subgroep omvat uit families die actief zochten naar informatie over het syndroom van hun kind, deze werden geworven via bijvoorbeeld steungroepen ($n = 28$). In de tweede groep bevonden zich ook de families die actief hulp zochten voor de ontwikkelingsproblemen van hun kind, deze werden geworven via psychologen, kinderartsen, psychiaters en klinisch genetische afdelingen. De controle groep bestond uit een groep jeugdigen zonder extra X chromosoom die vooral uit het westelijke gedeelte van Nederland kwamen.

Participanten

In totaal waren er 170 respondenten tussen de 7 en 19 jaar. De klinische groep met een extra X chromosoom bestond uit 60 respondenten en de controlegroep uit 110 respondenten (zie tabel 1). Alle kinderen uit de klinische groep hebben een niet-mozaiëk karyotype en kwamen uit heel Nederland en België. De controlegroep kwam voornamelijk uit westelijke gedeelte van Nederland. Al deze kinderen werden gescreend op psychopathologie met de *Child Behavior Checklist* (CBCL), waarbij geen van alle geïncludeerde kinderen in het klinisch gebied scoorde (www.nji.nl). Daarnaast hadden alle respondenten in beide groepen Nederlands als moedertaal. Recent middelenmisbruik, een neurologische conditie en een cognitieve beperking van <60 IQ werden gehanteerd als exclusiecriteria.

Tabel 1

Achtergrondgegevens per groep

	Leeftijd		Geslacht	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	Meisjes (n)	Jongens (n)
Controlegroep	12.08	3.05	64	46
Extra X groep	12.92	3.07	25	35

Meetinstrumenten

Voor dit onderzoek werden twee instrumenten gebruikt. Ten eerste werd de Nederlandse-, kinderversie van de *Schizotypal Personality Questionnaire* (SPQ-k) afgenomen. Deze zelfrapportage vragenlijst is gebruikt als screeningsinstrument welke in de gezonde populatie mensen met schizotypische kenmerken moet identificeren (Raine, 1991). Deze vragenlijst meet negatieve- en positieve schizotypische kenmerken en gedesororganiseerd gedrag. Dit wordt gemeten aan de hand van negen schizotypische kenmerken die gebaseerd zijn op de criteria voor schizotypische persoonlijkheidsstoornis van de DSM-III-R. De kenmerken zijn: sociale angst; betrekkingsideeën; magisch denken; waanstemming; vreemd excentriek gedrag; paranoïde ideeën; geen intieme vrienden; beperkt affect en vreemde spraak. De vragenlijst bestaat uit 74 vragen die met ‘klopt’ of ‘klopt niet’ beantwoord moeten worden. Twaalf vragen worden zwaarder beoordeeld wat de minimale totale score 0 maakt en de maximale totale score 86. De score van de positieve symptomen heeft een range van 0-38, de score van de negatieve symptomen score heeft een range van 0-43, en van de score van de gedesororganiseerde symptomen is de range 0-19. Een hogere score geeft een grotere hoeveelheid van schizotypische symptomen weer (Vollema, M.G. & Hoijtink, H., 2000). De SPQ heeft goede psychometrische proporties waaronder een hoge sample validiteit, hoge interne betrouwbaarheid (.91), een goede test-hertestbetrouwbaarheid- (.82), een redelijk tot goede convergente validiteit (.59), een redelijke discriminante validiteit (.63) en een hoog middelmatig criterium validiteit (.68) (Raine, 1991).

Het tweede instrument was de *Shifting Attentional Set Visual (SSV)*. Deze test is een onderdeel van de Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT), ontwikkeld door de dr. Sonnevile in 2005. De ANT is een neuropsychologische testbatterij die gebruikt wordt om executieve functies te analyseren en waarbij de taken worden afgenomen op de computer. De SSV is een onderdeel van de ANT en wordt afgenomen vanaf 6 jaar. De taak bestaat uit drie delen. Bij eerste taak ziet de respondent een horizontale balk met daarin 9 grijze blokjes. Een van de blokjes licht groen op, waarna het blokje random naar links of rechts springt. Het is de bedoeling dat de respondent het groene licht volgt door op de rechterknop te drukken als het licht naar rechts springt en de linkerknop in te drukken als het licht naar links springt. Dit deel heeft 40 trails. In deel 2 is het licht altijd rood en moet het gespiegeld gevolgd worden. Wanneer het licht naar links springt, moet de respondent de rechterknop indrukken en vice versa. Hiermee wordt de respons inhibitie gemeten. Ook dit deel heeft 40 trails. Deel 3 is een combinatie van deel 1 en 2. De respondent krijgt in een random volgorde trails te zien, waarbij het lichtje na een sprong naar links of recht dan wel rood of groen is. Hiermee wordt cognitieve flexibiliteit gemeten. Dit deel bestaat uit 80 trials (De Sonnevile, 2013). Voor dit onderzoek zullen het aantal fouten die gemaakt worden in deel 2 (respons inhibitie) en 3 (cognitieve flexibiliteit) worden gebruikt voor de analyses. Een hogere score betekent dat er meer moeite is met inhibitie en cognitieve flexibiliteit. De test-hertestbetrouwbaarheid van de ANT is bevredigend tot goed. Daarnaast is de taakeffectgrootte fors en is er een goede sensitiviteit die bijdragen aan de validiteit (De Sonnevile, 2005).

Data-analyse

Alle data werd geanalyseerd met behulp van Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versie 23. Vooraf aan het uitvoeren van de statistische toetsen, zoals beschreven hieronder, zal er gecontroleerd worden of de data voldoet aan de assumpties: aselect getrokken steekproef; niet gematchte proefpersonen; normaal verdeeldheid van variabele; gelijke variantie tussen groepen; lineaire verbanden tussen variabele; normale bivariate verdeling; continue onafhankelijke variabele; onafhankelijke residuen; homoscedasticiteit; multicollineariteit; extreme uitbijters en normaal verdeelde residuen, behorend bij onafhankelijke t-toets, correlatie analyse en multi-pele regressie analyse. Schending van deze assumpties zijn gerapporteerd.

Om statistische te testen of jeugdigen met een extra X chromosoom meer negatieve-, positieve- en gedesorganiseerde symptomen hebben dan jeugdigen zonder extra X chromosoom werden er drie onafhankelijke t-toetsen uitgevoerd. De eerste t-toets vergeleek de gemiddelde score op de negatieve symptomen, de tweede de gemiddelde score op de positieve symptomen en de laatste toetste het verschil in gemiddelde scores op gedesorganiseerde symptomen tussen jeugdigen met een extra X chromosoom en jeugdigen zonder extra X chromosoom. Deze analyses zijn eenzijdig getoetst. Eveneens zijn met behulp van twee simultaan uitgevoerde onafhankelijke t-toetsen de gemiddelde

scores op cognitieve flexibiliteit en respons inhibitie tussen jeugdige met een extra X chromosoom en zonder een extra X chromosoom vergeleken. Ook deze analyse werd eenzijdig getoetst. Met behulp van een correlatie analyse zijn de verbanden tussen beperkte executieve functies en negatieve-, positieve en gedesorganiseerde symptomen bij zowel jeugdigen met een extra X chromosoom en jeugdigen zonder extra X chromosoom onderzocht. Hiermee zijn de onderliggende verbanden tussen de variabele onderzocht. Per groep (zonder extra X chromosoom en met extra X chromosoom) zijn de correlaties berekend tussen positieve symptomen, negatieve symptomen, gedesorganiseerde symptomen, respons inhibitie en cognitieve flexibiliteit. Tot slot werd doormiddel van een multi-pele curvilineaire regressie analyse onderzocht of een beperkte cognitieve flexibiliteit en een beperkte respons inhibitie beide goede voorspellers zijn voor de schizotypische symptomen voor jeugdigen met een extra X chromosoom.

Resultaten

Data-inspectie

Data inspectie toonde enkele uitbijters gedefinieerd als drie of meer standaarddeviaties van het gemiddelde. Alle cases met één of meer uitbijters op de variabelen schizotypische kenmerken zijn uit de data verwijderd. De casus met missende waarde zijn 'listwise' uitgesloten voor de analyses.

Tevens liet de data inspectie schending van enkele assumpties zien. De variabele positieve symptomen is niet normaal verdeeld (zie tabel 2), eveneens niet binnen beiden groepen. Er is daarom besloten om de variabele te transformeren met een log transformatie, waarna de variabele bij benadering normaal verdeeld was (zie tabel 2). Deze transformatie was eveneens voordelig voor de geschonden assumptie van gelijkheid van varianties ($F = 5.229, p = .024$), die na de transformatie niet meer geschonden was ($F = .019, p = .890$). De assumptie van gelijke variantie zijn echter geschonden bij de onafhankelijke t-testen tussen de groepen voor negatieve symptomen ($F = 7.48, p = .007$) en gedesorganiseerde symptomen ($F = 9.25, p = .003$). Om deze reden de resultaten van de Welch's t-testen geïnterpreteerd, geschikt voor ongelijke varianties tussen groepen. Deze test is ook gebruikt bij het vergelijken van de groepen op de gemiddelde score van inhibitie. Ook hier zijn de varianties tussen de groepen niet gelijk ($F = 5.631, p = .019$). Teven is de assumptie van lineaire relaties voor de regressieanalyse tussen de afhankelijke variabele (de drie schizotype symptomen) en de onafhankelijke variabele (inhibitie en cognitieve flexibiliteit) geschonden. Nadere inspectie liet zien dat deze relaties parabolisch van aard zijn, waardoor ervoor gekozen is deze met behulp van een curvilineaire multi-pele regressie te analyseren.

In het huidige onderzoek zijn 170 respondenten meegenomen in de analyses, waarvan 110 uit de controlegroep en 60 jeugdige met een extra X chromosoom (zie tabel 2).

Tabel 2*Univariate data inspectie numerieke variabele*

Variabele	N	Missings	M	SD	skew	kurt
Positieve symptomen	170	9	7.55	7.57	1.29	1.17
Negatieve symptomen	170	9	10.53	8.12	.68	-.47
Gedesorganiseerde symptomen	170	9	5.73	4.95	.72	-.44
Inhibitie	170	11	4.45	5.67	.99	.34
Cognitieve flexibiliteit	170	9	5.99	6.46	.96	.19
Positieve symptomen log	170	9	1.72	.99	-.22	-.88

Schizotypische symptomen bij jeugdige met en zonder extra X chromosoom

Uit de onafhankelijke t-toets komt naar voren dat er een significant middelgroot effect is tussen groepen op de positieve symptomen ($t(159) = -3.89, p < .001, \text{Cohens}'d = .62$). Hierbij scoort de klinische groep significant hoger dan de controle groep (zie tabel 3). Daarnaast is er een zeer groot significant effect gevonden tussen de groepen op de negatieve symptomen ($t(84.79) = -6.255, p < .001, \text{Cohens}'d = 1.36$). Eveneens scoort de klinische groep significant hoger dan de controle groep (zie tabel 3). Als laatste is er ook een groot significant effect gevonden tussen de groepen op de gedesorganiseerde symptomen ($t(88.11) = -3.84, p < .001, \text{Cohens}'d = .82$). Net als bij de andere symptomen scoren ook bij de gedesorganiseerde symptomen de klinische groep significant hoger dan de controle groep (zie tabel 3).

Tabel 3*Gemiddelde en standaarddeviatie van de groepen op de schizotypische symptomen en executieve functies*

	Controlegroep	Extra X chromosoom
Positieve symptomen	$M = 1.52, SD = .93$	$M = 2.13, SD = .973$
Negatieve symptomen	$M = 7.79, SD = 6.42$	$M = 15.96, SD = 8.45$
Gedesorganiseerde symptomen	$M = 4.64, SD = 4.33$	$M = 7.89, SD = 5.41$
Inhibitie	$M = 3.69, SD = 5.09$	$M = 5.94, SD = 6.45$
Cognitieve flexibiliteit	$M = 4.92, SD = 5.94$	$M = 8.23, SD = 6.98$

Executieve functies bij jeugdige met en zonder extra X chromosoom

Uit de onafhankelijke t-toets is een klein significant effect gevonden tussen groepen op de inhibitie ($t(87.74) = -2.239, p = .028, \text{cohens}'d = .48$). Daarnaast is er een middelgroot significant effect gevonden tussen de groepen op de cognitieve flexibiliteit ($t(159) = -3.12, p = .002, \text{cohens}'d =$

.50). Zowel op inhibitie als cognitieve flexibiliteit scoort de klinische groep significant hoger dan de controle groep (zie tabel 3).

Het verband tussen schizotypische symptomen en executieve functies bij jeugdigen met en zonder extra X chromosoom

Correlatieanalyses laten zien dat er een significant verband is tussen de drie schizotypische symptomen binnen beide groepen. Verder zijn er, tegen verwachting in, alleen significante correlaties gevonden tussen zowel cognitieve flexibiliteit en positieve symptomen en cognitieve flexibiliteit en negatieve symptomen echter alleen bij de controlegroep (zie tabel 4).

Tabel 4

Correlaties tussen de variabele per groep (dikgedrukt = extra X, niet dikgedrukt = controle)

	Positieve sympt.	Negatieve sympt.	Gedesorganiseerde sympt.	Inhibitie	Cognitieve flexibiliteit
Positieve sympt.	1	.691**	.569**	.139	.195*
	1	.771**	.459**	-.082	.036
Negatieve sympt.		1	.497**	.139	.199*
		1	.529**	.002	.090
Gedesorganiseerde sympt.			1	.116	.096
			1	.108	.004
Inhibitie				1	.422**
				1	.436**
Cognitieve flexibiliteit					1
					1

Opmerking:

* = correlatie is significant bij $p = .05$

** = correlatie is significant bij $p = .001$

De voorspellende waarde van executieve functies op schizotypie symptomen bij jeugdigen met een extra X chromosoom

In tegenstelling tot de verwachtingen lieten exploratieve analyses curvi-lineaire relaties zien tussen executieve functies en de drie schalen van schizotypische symptomen. Met behulp van kwadratische regressie analyses kwam naar voren dat cognitieve flexibiliteit en respons inhibitie samen geen significante voorspeller is voor positieve schizotypische symptomen ($F(4, 46) = .528, p = .716$). Zowel het lineaire model als het niet-lineaire model van de relatie tussen cognitieve flexibiliteit

en positieve symptomen zijn niet significant. Daarnaast zijn ook het lineaire model en het niet-lineaire model van de relatie tussen inhibitie en positieve symptomen niet significant (zie tabel 5). Cognitieve flexibiliteit en respons inhibitie zijn samen ook geen significante voorspeller is voor negatieve schizotypische symptomen ($F(4, 46) = .317, p = .865$) en gedesorganiseerde schizotypische symptomen ($F(4, 46) = .535, p = .710$) (zie tabel 5).

Tabel 5

De Beta's per relatie tussen schizotypische symptomen en de executieve functies.

	Positieve symptomen	Negatieve symptomen	Gedesorganiseerde symptomen
Inhibitie	.012	-.099	.495
Cogn. Flex.	.445	.237	.058
Inhibitie ²	-.206	-.055	.490
Cogn. Flex. ²	-.354	-.087	-.088

Opmerking:

* = correlatie is significant bij $p = .05$

** = correlatie is significant bij $p = .001$

² = kwadratische term

Discussie

Het doel van het huidige onderzoek was om te achterhalen of zwakke respons inhibitie en een beperkte cognitieve flexibiliteit verband houden met drie type schizotypische kenmerken bij jeugdigen met een extra X chromosoom. Verbanden tussen deze complexe neurocognitieve functies en schizotypische kenmerken is eerder aangetoond bij patiënten met schizofrenie en patiënten met autisme, echter kennis ontbreekt met betrekking tot de populatie patiënten met een extra X chromosoom. Gezien de opvallende verhoogde prevalentie van autisme kenmerken en diagnoses zijn de eerder gevonden verbanden binnen andere populatie ook verwacht bij jeugdigen met een extra X chromosoom. Dergelijke kennis binnen de populatie jeugdigen met een extra X chromosoom verschaft inzicht in mogelijke verklarende mechanismen voor de verhoogde schizotypische symptomen binnen deze populatie. Deze inzichten kunnen eventuele kwetsbaarheden voor het ontwikkelen van schizofrenie bij jeugdigen met een extra X chromosoom blootleggen. Daarnaast kan deze kennis bijdragen aan mogelijke (preventieve) behandelingen en aandachtspunten voor professionals die in aanraking komen met jeugdigen met een extra X chromosoom. Voor het huidige onderzoek zijn de SPQ-k en de SSV afgenomen bij 170 respondenten met en zonder extra X chromosoom.

Ten eerste is er onderzocht of jeugdigen met een extra X chromosoom meer positieve-, negatieve- en gedesorganiseerde symptomen vertonen dan typisch ontwikkelende jeugdigen uit de

controle groep. Conform de verwachting hebben jeugdigen met een extra X chromosoom meer kenmerken van alle categorieën van schizotypische symptomen dan jeugdigen uit de controle groep. Dit is in overeenstemming met recente literatuur (Van Rijn et al., 2015). De resultaten tonen aan dat jeugdigen met een extra X chromosoom in verhoogde mate sociale angsten ervaren; betrekkingsideeën, paranoïde ideeën en waanstemmingen hebben; magisch denken; vreemd excentriek gedrag, beperkt affect en vreemde spraak vertonen en tot slot meer moeite hebben met het onderhouden van intieme vriendschappen. Hoewel de gemiddelde scores op alle soorten schizotypische symptomen van de klinische groep dubbel zo hoog zijn in vergelijking met de controle groep, zijn deze scores niet klinisch relevant.

De gemiddelde score van 11 op de positieve symptomen van de klinische groep valt mee op de schaal van 0-38. De schaal van de negatieve symptomen is 0-43 en daarmee is de gemiddelde score van de groep met een extra X chromosoom met 16 niet extreem. Er lijken iets meer problemen met de gedesorganiseerde symptomen in vergelijking met de andere symptomen, met een gemiddelde score van 8 op de schaal van 0-19. De problemen die ervaren kunnen worden zijn niet ernstig genoeg dat behandeling wenselijk is. Aangezien de schizotypische symptomen als een continuüm moeten worden gezien met een toenemende kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van schizofrenie, heeft de klinische groep wel een verhoogd risico op het ontwikkelen van deze stoornis in vergelijking met de controlegroep (Eurelings-Bontekoe, Verheul, & Snellen, 2007). Deze bewustwording is belangrijk voor professionals in de klinische praktijk. Het vraag om alertheid op schizotypische symptomen en dit kan helpen bij een vroegtijdige diagnose.

Daarnaast is er onderzocht of jeugdigen met een extra X chromosoom een mindere responsinhibitie en cognitieve flexibiliteit hebben dan de jeugdigen uit de controlegroep. Conform de hypothese heeft de klinische groep gemiddeld een meer beperktere inhibitie dan de controlegroep, waardoor ze meer moeite hebben om irrelevantie informatie te inhiberen en zich te richten op relevante informatie (Schields et al., 2015; Cañas et al., 2003). Ook heeft de klinische groep, conform de verwachting, meer moeite met cognitieve flexibiliteit dan de controle groep. Hiermee is het voor hen lastiger om cognitieve strategieën aan te passen aan onverwachte en nieuwe situaties (Schields et al., 2015; Cañas et al., 2003). Deze resultaten zijn consistent met eerdere literatuur (Kompus et al., 2011; Van Rijn et al., 2006). De verminderde cognitieve flexibiliteit en inhibitie kan verklaard worden doordat het volume van de grijze stof van mensen met een extra X chromosoom kleiner is dan bij typisch ontwikkelende mensen. Dit verminderde volume is vooral zichtbaar in de temporale gebieden en de frontale gebieden van de hersenen, waar zich de executieve functies bevinden (Kompus et al., 2011).

Uit het onderzoek naar de verbanden tussen de executieve functies en de schizotypische symptomen bij beide groepen, kwamen andere resultaten naar voren dan verwacht. Er werden significante correlaties gevonden bij de controlegroep tussen positieve symptomen en cognitieve

flexibiliteit en tussen negatieve symptomen en cognitieve flexibiliteit. Deze resultaten zijn inconsistent met onderzoek van Noguchi et al. (2007), waarin geen correlaties zijn gevonden tussen cognitieve flexibiliteit en schizotypische symptomen bij 'typisch ontwikkelende' individuen.

Mogelijke verklaringen voor de inconsistentie met betrekking tot de resultaten van de typisch ontwikkelde jeugdige kunnen voortkomen uit de leeftijd van de participanten of de gebruikte instrumenten. In eerder onderzoek werden volwassenen onderzocht (Noguchi et al., 2007). Bij deze respondenten is de prefrontale cortex, waar cognitieve flexibiliteit gelegen is, volledig uitontwikkeld. Dit in tegenstelling tot jeugdigen (Diamond, 2002). Zij zullen lager scoren op cognitieve flexibiliteit en dit zou invloed kunnen hebben op een significant resultaat. Verder zijn er andere instrumenten gebruikt, die eventueel net een ander concept zouden kunnen meten en daarmee invloed hebben op het resultaat.

Er zijn opvallend genoeg geen significante correlaties gevonden in de verwachte relatie tussen de executieve functies en de schizotypische symptomen bij de klinische groep. Eveneens zijn beide executieve functies geen significante voorspellers voor de schizotypische symptomen bij jeugdigen met een extra X chromosoom. In eerder onderzoek werden er wel verbanden gevonden tussen responsinhibitie en gedesorganiseerde symptomen en tussen responsinhibitie en positieve symptomen bij jeugdige met autisme (Barneveld et al., 2013). Er zou een moderatie effect kunnen zijn van bijvoorbeeld geslacht. In het onderzoek van Barneveld zijn voornamelijk jongens met autisme onderzocht, waarbij in het huidige onderzoek ongeveer evenveel meisjes als jongens zijn onderzocht. Daarnaast is het bekend dat 25 procent van de jongens met een extra X chromosoom autisme kenmerken heeft (Tartaglia et al. 2010). Mogelijk zou er wel een effect kunnen zijn als er alleen bij de jongens met Klinefelter het verband tussen executieve functies en schizotypische symptomen zou worden onderzocht. Verder werd er in onderzoek met volwassenen met schizofrenie een verband gevonden tussen inhibitie en zowel negatieve- als gedesorganiseerde symptomen, en tussen mentale flexibiliteit en negatieve- en gedesorganiseerde symptomen (Clark et al., 2010). Mensen met schizofrenie scoren extreem op schizotypische symptomen in vergelijking tot de jeugdigen met een extra X chromosoom. Het verschil in scores kan invloed hebben op het vinden van een verband. Daarnaast zijn in het onderzoek van Clark andere instrumenten gebruikt. Voor het meten van de executieve functies is de *Delis Kaplan Executive Function System* (D-KEFS) gebruikt. Deze heeft 4 testen die inhibitie meten en 5 testen die cognitieve flexibiliteit meten. Door meerdere testen te gebruiken om de concepten te meten zullen de resultaten betrouwbaarder en meer valide zijn, dit kan eventueel invloed hebben op de resultaten en er kan met meer zekerheid uitspraken worden gedaan over de gevonden verbanden. Voor het meten van de schizotypische symptomen is de *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) gebruikt in het onderzoek van Clark. Deze test heeft naast een vragenlijst ook een semi gestructureerd interview (Clark et al., 2010). In het huidige onderzoek is alleen een vragenlijst uitgevoerd, waar enige zelfreflectie bij nodig is. Bij het interview kan gericht

worden doorgevraagd en kan de onderzoeker zelf ook het gedrag observeren. Als laatste zijn er nog mogelijke andere verklaringen waardoor er geen significante resultaten zijn gevonden bij de multi-pele curvilineaire analyse. Als gevolg van de relatief kleine steekproef ($N = 51$) en het gebruik van twee kwadratische termen in één analyse is de power van deze test naar verwachting beperkt. Daarnaast was het noodzakelijk om de variabele van de positieve schizotypische symptomen te transformeren, wat ook kan zorgen voor gebrek aan detectie.

Er zitten een aantal beperkingen aan het huidige onderzoek. Zo heeft de SPQ-k een gedichtomiseerd antwoordenpatroon, waardoor de uiteindelijke score extremer kan uitvallen (zowel lager als hoger). Daarnaast is de SPQ-k het enige instrument geweest waarmee de schizotypische kenmerken worden gemeten. Aangezien de SPQ-k een zelfrapportage vragenlijst is, kan dit een vertekend beeld geven. De respondent moet over zelfreflectie en taalvaardigheid beschikken. Kinderen met een extra X chromosoom vertonen vaak meer taalproblemen en taalachterstanden wat een vragenlijst lastiger maakt (Visoosak & Graham, 2006). Het mogelijk maken van meerdere antwoordmogelijkheden bij de SPQ-k en het toevoegen van een observatie of interview zou een verbetering kunnen zijn. Een andere beperking aan het huidige onderzoek is dat er gemiddeld geen klinisch relevante scores zijn behaald bij de groep met een extra X chromosoom op de schizotypische symptomen. Als de scores hoger waren zouden er mogelijk wel verbanden zijn gevonden. In vervolgonderzoek zouden jeugdigen met een extra X met erg hoge scores en jeugdigen met een extra X met lagere scores met elkaar vergeleken kunnen worden. Daarbij moet wel gekeken worden hoe groot de groep is met een hoge score, hoe vaak deze in de populatie voorkomen en welke specifieke problemen er ervaren worden. Ook zou in vervolgonderzoek leeftijd als mediatie mee kunnen worden genomen aangezien uit eerder onderzoek blijkt dat bij jongens met Klinefelter de schizotypische kenmerken toenemen naarmate ze ouder worden (Van Rijn & Swaab, 2011).

Een sterk aspect van het huidige onderzoek is dat het eerder onderzoek repliceert en daarmee bevestigd dat jeugdigen met een extra X chromosoom een meer beperkte cognitieve flexibiliteit en inhibitie hebben en dat ze meer last hebben van schizotypische symptomen. Het huidige onderzoek heeft verder een goed kader en is innovatief van aard. Het is het eerste onderzoek dat naar verbanden tussen executieve functies en schizotypische symptomen kijkt. Dit onderzoek biedt aanknopingspunten voor vervolgonderzoek en draagt bij aan de wetenschappelijke kennis.

Concluderend kan er gesteld worden dat de voorlopige bevindingen geen verband tussen schizotypische symptomen en executieve functies ondersteunen bij jeugdigen met een extra X chromosoom. Preventieve behandelingen voor schizofrenie gebaseerd op het verbeteren van de executieve functies zullen waarschijnlijk geen effect hebben op de schizotypische symptomen van deze jeugdigen. Dit soort interventies zouden wel effect kunnen hebben op het algemeen functioneren en zouden de aansluiting met typisch ontwikkelende leeftijdsgenoten kunnen verbeteren. Daarnaast tonen de voorlopige resultaten wel dat deze jeugdigen meer kenmerken van schizotypie hebben dan

jeugdigen zonder extra X chromosoom en dus kwetsbaarder zijn voor het ontwikkelen van schizofrenie. Het is belangrijk om te achterhalen welke factoren wel verband houden met schizotypische symptomen en welke voorspellend zijn. Deze factoren eventueel wel effectief kunnen worden ingezet op het verminderen van de schizotypische symptomen. Met het oog op interventies kan er ook onderzoek worden gedaan naar de interactie tussen de kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van schizofrenie en de invloed van de omgeving en de psychologische ontwikkelingen. Als er achterhaald kan worden welke factoren uit de omgeving of de psychologische ontwikkeling invloed kunnen hebben op het ontwikkelen van schizofrenie bij mensen die kwetsbaar zijn, kan de interventie hierop worden ingezet. Verder zijn er op dit moment geen andere wetenschappelijke en klinische implicaties.

Referentielijst

- Anderson, V. (2001). Assessing executive functions in children: Biological, psychological, and developmental considerations. *Pediatric Rehabilitation, 4*(3), 119-136
- Annell, A., Gustavson, M.D. & Tenstam, J.M.D (1970). Symptomatology in schoolboys with positive sex chromatin (the klinefelter syndrome). *Acta Psychiatrica Scandinavica, 46*(1), 71-80.
- Bancroft, J., Axworthy, D., & Ratcliffe, S. (1982). The personality and psycho-sexual development of boys with 47 XXY chromosome constitution . *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 23* (2), 169-180
- Barneveld, P., De Sonnevile, L., Van Rijn, S. & Van Engeland, H. (2013). Impaired response inhibition in autism spectrum disorder, a marker of vulnerability to schizophrenia spectrum disorder? *Journal of the International Neuropsychological Society, 19* (6), 646-655.
- Barneveld, P., Pieterse, J., De Sonnevile, L., Van Rijn, S., Lahuis, B., Van Engeland, H. & Swaab, H. (2011). Overlap of autistic and schizotypal traits in adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Schizophrenia Research, 126* (1-3), 231-236.
- Blanken, C., Clijsen, M., Garenfeld, W., Te Paske, I., & Van Piere, M. (2012). *Psychiatrie voor SPH*. Reed Business: Amsterdam
- Boada, R., Janusz, J., Hutaff-Lee, C. & Tartaglia, N. (2009). The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: A review of the literature including genetic and hormonal factors. *Developmental Disabilities Research Reviews, 15* (4), 284-294.
- Boks, M.P., De Vette, M.H., Sommer, I.E. et al. (2007). Psychiatric morbidity and S chromosomal origin in a Klinefelter sample. *Schizophrenia Research, 93*(1-3), 399-402.
- Cañas, J.J., Quesada, J.F., Antoli, A., & Fajardo, I. (2003). Cognitive flexibility and adaptability to environmental changes in dynamic complex problem-solving tasks. *Ergonomics, 46*(5), 482-501.
- Clark, L.K., Warman, D., & Lysaker, P.H. (2010). The relationships between schizophrenia symptom dimensions and executive functioning components. *Schizophrenia Research, 124*, 169-175.
- De Sonnevile, L. (2005). Amsterdamse Neuropsychologische Taken: Wetenschappelijke en klinische toepassingen. *Tijdschrift voor Neuropsychologie, 0*, 27-41
- De Sonnevile, L. (2013). *Handboek ANT: Amsterdamse Neuropsychologische Taken*. Amsterdam, Nederland: Boom uitgevers
- DeLisa, L.E., Friedrich, U., Wahlstrom, J., et al. (1994). Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophrenia Bulletin, 20*(3), 495-505.
- DeLisi, L.E., Maurizio, A.M., Svetina, C., Ardekani, B., Szulc, K., Nierenberg, J., Leonard, J. & Harvey, P.D. (2005). Klinefelter's syndrome (XXY) as a genetic model for

- psychotic disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 135B (1), 15-23
- Diamond, A. (2002). Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: Cognitive functions, anatomy, and biochemistry. New York, VS: Oxford University Press
- Eckblad, M. & Chapman, J. (1983). Magical Ideation as an Indicator of Schizotypy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51(2), 215-225
- Eurelings-Bontekoe, E.H.M., Verheul, R., & Snellen, W.M.F (2007). *Handboek persoonlijkheidspathologie*. Houten, Nederland: Bohn Stafleu van Loghum.
- Gard, D.E., Kring, A.M., Gard, M.G., Horan, W.P., & Green, M.F. (2007). Anhedonia in schizophrenia: Distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophrenia Research*, 93, 253-260
- Gioia, G.A., Isquith, P.K., Retzlaff, P.D., & Espy, K.A. (2002). Confirmatory factor analysis of the behavior rating inventory of executive function (BRIEF) in a clinical sample. *Child Neuropsychology*, 8(4), 249-257
- Howard, R., Rabins, P.V., Seeman, M.V., Jeste, D.V., The International Late-Onset Schizophrenia Group (2000). Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An international consensus. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 172-178
- Jones, P.H., Testa, R.R., Ross, N., Seal, M.L., Pantelis, C. & Tonge, B. (2015). The Melbourne Assessment of Schizotypy in Kids: A Useful Measure of Childhood Schizotypal Personality Disorder. *BioMed Research International*, vol. 2015, 10 pages.
- Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie (z.j.). *Psychotische stoornissen bij kinderen en volwassenen*. Geraadpleegd op <https://www.kenniscentrumkjp.nl/Professionals/Stoornissen/Psychotische-stoornissen/Omschrijving-8#Prevalentie>
- Kompus, K., Westerhausen, R., Nilsson L., Hugdahl, K., Jongstra, S., Berglund, A., Arver, S. & Savic, I. (2011). Defecits in inhibitory executive functions in Klinefelter (47, XXY) syndrome. *Psychiatry Research*, 189 (1), 135-140
- Louise, S., Gurvich, C., Neill, E., Tan, E.J., Van Rheenen, T.E., & Rossell, S. (2015). Schizotypal traits are associated with poorer executive functioning in healthy adults. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 79
- Miers, M., Ziermans, T., Van Rijn, S. (2017). Connecting the dots between schizotypal symptoms and social anxiety in youth with an extra X chromosome: A mediating role for catastrophizing. *Brain Sciences*, 7 (9), 113.
- Nielsen, J. & Wohlert, M. (1991) Chromosome abnormalities found among 34910 newborn

- children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. *Human Genetics*, 87, 81-83
- Nederlands Jeugdinstituut (z.j.). *Child Behavior Checklist (CBCL)*. Geraadpleegd op [https://www.nji.nl/nl/Databank/Databank-Instrumenten/Zoek-een-instrument/Child-Behavior-Checklist-\(CBCL\)](https://www.nji.nl/nl/Databank/Databank-Instrumenten/Zoek-een-instrument/Child-Behavior-Checklist-(CBCL))
- Noguchi, H., Hori, H., & Kunugi, H. (2007). Schizotypal traits and cognitive function in healthy adults. *Psychiatry Research*, 161 (2), 162-169
- Raine A. (1991). The SPQ: A scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophrenia Bulletin*, 17(4), 555–564.
- Rawlings, D., Williams, B., Haslam a, N., & Claridge, G. (2008). Taxometric analysis supports a dimensional latent structure for schizotypy. *Personality and Individual Differences*, 44, 1640-1651.
- Roser, P. & Kawohl, W. (2010). Turner syndrome and schizophrenia: A further hint for the role of the X-chromosome in the pathogenesis of schizophrenic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11, 239-242
- Shields, G.S., Bonner, J.C., & Moons, W.G. (2015). Does cortisol influence core executive functions? A meta-analysis of acute cortisol administration effects on working memory, inhibition, and set-shifting. *Psychoneuroendocrinology*, 58, 91-103.
- Swaab, H., & Bouma, A. (2015). *Klinische kinderneuropsychologie*. Uitgeverij Boom: Amsterdam
- Tarbox, S.I., & Pogue-Geile, M.F. (2011). A multivariate perspective on schizotypy and familial association with schizophrenia: A review. *Clinical Psychology Review*, 31, 1169-1182.
- Tartaglia, N., Cordeiro, L., Howell, S., Wilson, R., & Janusz, J. (2010). The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47,XXY (Klinefelter Syndrome). *Pediatric Endocrinology Reviews*, 8(01), 151-159
- Tartaglia, N.R., Ayari, N., Hutaff-Lee, C., & Boada, R. (2012). Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: XXY, XXX, XYY, and XXYY. *Journal of Development and Behavioral Pediatrics*, 33(4), 309-3018
- Tartaglia, N.R., Cordeiro, L., Howell, S., Wilson, R., & Janusz, J. (2010). The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47,XXY (Klinefelter syndrome). *Pediatric Endocrinology Reviews*, 8(01), 151-159
- Tartaglia, N.R., Wilson, R., Miller, J.S., Rafalko, J., Cordeiro, L., Davis, S., Hessel, D., & Ross, J. (2017). Autism spectrum disorder in males with sex chromosome aneuploidy: XXY/Klinefelter syndrome, XXY, and XXYY. *Journal of Development*

- and *Behavioral Pediatrics*, 38, 197-207.
- Tartaglia, T.R., Howell, S., Sutherland, A., Wilson, R., & Wilson, L. (2010). A review of trisomy X (47, XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 8
- Trémea, F., Antonius, D., Cacioppo, J.T., Ziwich, R., Jalbrzikowski, M., Saccente, E., Silipo, G., Butler, P., & Javitt, D. (2008) In support of Bleuler: Objective evidence for increased affective ambivalence in schizophrenia based upon evocative testing. *Schizophrenia Research*, 107, 223-231.
- Van Rijn, S. & Swaab, H. (2015). Executive dysfunction and the relation with behavioral problems in children with 47,XXY and 47,XXX. *Genes, Brain and Behaviour*, 14, 200-208
- Van Rijn, S., & Swaab, H. (2011). Vulnerability for psychopathology in Klinefelter syndrome: age-specific and cognitive-specific risk profiles. *Acta Paediatrica*, 100(6), 908-916
- Van Rijn, S., Aleman, A., De Sonneville, L. & Swaab, H. (2009). Cognitive mechanisms underlying disorganization of thought in a genetic syndrome (47, XXY). *Schizophrenia Research*, 112 (1-3), 91-98.
- Van Rijn, S., Aleman, A., Swaab, H. & Kahn, R. (2006). Klinefelter's syndrome (karyotype 47, XXY) and schizophrenia-spectrum pathology. *The British Journal of Psychiatry*, 189 (5), 459-461.
- Van Rijn, S., Aleman, A., Swaab, H., & Kahn, R. (2006a). Klinefelter's syndrome (karyotype 47,XXY) and schizophrenia-spectrum pathology. *The British journal of psychiatry*, 189, 459-60
- Van Rijn, S., Bierman, M., Bruining, H. & Swaab, H. (2012). Vulnerability for autism traits in boys and men with an extra X chromosome (47, XXY): The mediating role of cognitive flexibility. *Journal of Psychiatric Research*, 46 (10), 1300-1306
- Van Rijn, S., Stockmann, L., Borghgraef, M., Bruining, H., Van Ravenswaaij-Arts, C., Lutgarde, G., Hansson, K., & Swaab, H. (2014). The social behavioral phenotype in boys and girls with an extra X chromosome (Klinefelter syndrome and Trisomy X): A comparison with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44 (2), 310-320.
- Van Rijn, S., Swaab, H., Aleman, A. & Kahn, R.S (2006). Chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: A study with Klinefelter men (47, XXY). *Schizophrenia Research*, 84 (2-3), 194-203
- Van Rijn, S., Swaab, H., Aleman, A., & Kahn, R.S. (2008). Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47XXY) syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38, 1634-1641

- Verhulst, F.C., Verheij, F. & Danckaerts, M. (2014). *Kinder- en Jeugdpsychiatrie*. Assen, Nederland: Van Gorcum.
- Visootsak, J & Graham, J.M. (2006). Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Journal of Rare Diseases*, *1*, 42
- Vollema, M.G. & Herbert, H. (2000). The multidimensionality of self-report schizotypy in a psychiatric population using multidimensional Rasch models. *Schizophrenia Bulletin*, *26* (30), 565-575.
- Ziermans, T., Swaab, H., Stockmann, A., De Bruin, E. & Van Rijn, S. (2017). Formal thought disorder and executive functioning in children and adolescents with autism spectrum disorder: Old leads and new avenues. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *47* (6), 1756-1768