

**Autisme Kenmerken en Cognitieve Mechanismen bij
Jongens en Mannen met een Geslachtschromosomale
Afwijking: Het Klinefelter Syndroom (47,XXY)**



Naam:	Fenne van Dijk, BSc
Studentnummer:	S0601713
Emailadres:	f.van.dijk@umail.leidenuniv.nl
Datum:	December 2011
Begeleidster:	Mw. Dr. Sophie van Rijn

Universiteit Leiden
Education and Child Studies:
Clinical Child and Adolescent Studies

Inhoudsopgave

Samenvatting	3
1. Theoretische inleiding	4
2. Methoden	10
2.1 Participanten	10
2.2 Procedure	11
2.3 Intellectueel functioneren	11
2.4 Autisme Spectrum Stoornis-kenmerken	12
2.5 Executief functioneren	13
2.6 Statistische analyses	13
3. Resultaten	14
3.1 Intellectueel functioneren	14
3.2 Autisme Spectrum Stoornis-kenmerken	14
3.3 Executief functioneren	17
3.4 Samenhang Autisme Spectrum Stoornis-kenmerken en executief functioneren	19
4. Discussie	20
Referenties	26

Samenvatting

Het Klinefelter Syndroom (47,XXY) wordt geassocieerd met een verhoogde kwetsbaarheid tot het ontwikkelen van Autisme Spectrum Stoornis (ASS) kenmerken. Daarnaast lijken individuen met het Klinefelter Syndroom moeite te hebben met executief functioneren. Het doel van het onderzoek was het verband tussen ASS-kenmerken en non-verbale executieve functies binnen het Klinefelter Syndroom te onderzoeken. Gekeken is naar mentale flexibiliteit en werkgeheugen. In totaal namen 68 participanten met het Klinefelter Syndroom (24 kinderen en 44 volwassenen) en 62 gezonde participanten (24 kinderen en 38 volwassenen), gematcht op leeftijd en opleidingsniveau, deel aan het onderzoek. ASS-kenmerken werden gemeten met de Autism Spectrum Quotient (AQ). Executieve functies zijn gemeten met de Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Jongens en mannen met het Klinefelter Syndroom vertoonden meer ASS-kenmerken dan de controlegroep. Daarnaast had de totale Klinefeltergroep, vergeleken met de controlegroep, specifiek beperkingen met mentale flexibiliteit. Er was geen verschil tussen beide groepen betreffende het werkgeheugen. Binnen de Klinefeltergroep correleerde de AQ-totaalscore positief met mentale flexibiliteit. Volwassenen met het Klinefelter Syndroom hebben specifiek problemen met mentale flexibiliteit. Binnen het Klinefelter Syndroom is een positief verband aangetoond tussen de aanwezigheid van ASS-kenmerken en mentale flexibiliteit. Des te meer ASS-kenmerken een persoon met het Klinefelter Syndroom vertoont, des te meer problemen er zijn met mentale flexibiliteit. Het executief functioneren lijkt binnen het Klinefelter Syndroom een cognitief mechanisme te zijn, hetgeen zorgt voor kwetsbaarheid tot het ontwikkelen van psychopathologie op het gebied van autisme, alsmede op het gebied van schizofrenie en ADHD.

1. Theoretische inleiding

Het Klinefelter Syndroom is wereldwijd de meest voorkomende geslachtschromosomale stoornis (Morris, Alberman, Scott & Jacobs, 2008). In 1942 werd het syndroom, wat alleen bij mannen voorkomt, voor het eerst omschreven door Harry Klinefelter. De patiënten uit het onderzoek van Klinefelter hadden dezelfde bijzondere fysieke kenmerken gemeen; alle mannen waren onvruchtbaar, hadden kleine testikels en weinig baardgroei. Daarnaast was er sprake van gynecomastia (borstvorming) (Klinefelter, Reifstein & Albright, 1942). Uit onderzoek van Jacobs en Strong (1959) bleek dat een extra X-chromosoom de oorzaak was van deze fysieke kenmerken. Door het extra X-chromosoom ontstaat het karyotype XXY. Normaal gesproken heeft een mens 46 chromosomen, maar bij het Klinefelter Syndroom is er sprake van minstens 47 chromosomen. Het Klinefelter Syndroom wordt daarom ook wel het karyotype 47,XXY genoemd. De prevalentiecijfers van deze veel voorkomende stoornis wisselen van 1 op 1000 tot 1 op 426 mannen (Bojesen, Juul & Gravholt, 2003). Toch wordt 74% van deze mannen nooit gediagnosticeerd (Abramsky & Chapple, 1997). Een mogelijke oorzaak hiervoor is dat de lichamelijke kenmerken subtiel zijn en soms pas zichtbaar worden tijdens de adolescentie (Visoosak & Graham, 2009). Het is dan ook belangrijk dat er verder onderzoek wordt gedaan naar het Klinefelter Syndroom, zodat er meer inzicht ontstaat in de symptomen en het syndroom eerder kan worden vastgesteld.

Het extra X-chromosoom kan, naast opvallende fysieke kenmerken, ook voor problemen zorgen op cognitief en gedragsmatig gebied. Volgens het hersen-gedrag model is er sprake van een relatie tussen de hersenen en het gedrag, waarbij disfuncties in de hersenen samenhangen met gedragsproblemen. De gelaagdheid van de relatie tussen het brein en het gedrag wordt door dit model in kaart gebracht op gedragsniveau (fenotype), neurocognitief niveau (endofenotype) en op genetica-niveau (genotype). De aanwezigheid van het extra X-chromosoom is een afwijking op genotypisch niveau. Deze afwijking zorgt mogelijk voor afwijkingen op endofenotypisch of fenotypisch niveau. Uit Magnetic Resonance Imaging (MRI) onderzoek en functionele MRI (fMRI) onderzoek blijkt dat bepaalde regio's in de hersenen zich anders ontwikkelen binnen het Klinefelter Syndroom. Deze verschillen in hersenstructuren zijn een afwijking op endofenotypisch niveau, welke hierbinnen mogelijk zorgen voor specifieke beperkingen (Van Rijn, Aleman, Swaab, Vink, Sommer & Kahn, 2008b; Giedd, Clasen, Wallace, Lenroot, Lerch, Molloy Wells et al., 2007). Zo blijkt uit onderzoek dat er vaak sprake is van taalproblematiek bij het Klinefelter Syndroom (Ross, Zeger, Kushner, Zinn & Roeltgen, 2009). Ongeveer 70-80% van de jongens met het

Klinefelter Syndroom heeft taalproblemen (Boada, Janusz, Hutaff-Lee & Tartaglia, 2009). Daarnaast kunnen er binnen het Klinefelter Syndroom beperkingen zijn in de sociale cognitie (Van Rijn, Swaab, Aleman & Kahn, 2006a). Volwassen mannen met het Klinefelter Syndroom ondervinden bijvoorbeeld problemen om emoties op gezichten te herkennen. Vooral de emotie boosheid is voor mannen met het Klinefelter Syndroom lastig te herkennen (Van Rijn et al., 2006a). De beperkingen op neurocognitief niveau (de taalproblematiek en de sociaal cognitieve beperkingen) veroorzaken mogelijk de problemen die patiënten met het Klinefelter Syndroom kunnen ondervinden tijdens sociale interacties (Visootsak & Graham, 2009). Het Klinefelter Syndroom kan namelijk resulteren in problemen met sociaal functioneren (Visootsak & Graham, 2009; Geschwind, Boone, Miller & Swerdloff, 2000). Jongens en mannen met het Klinefelter Syndroom vertonen bijvoorbeeld regelmatig verlegen, impulsief en sociaal onafgestemd gedrag (Geschwind et al., 2000). Dit waarneembare gedrag behoort tot het fenotypisch niveau in het hersen-gedrag model. MRI en fMRI studies hebben ervoor gezorgd dat er steeds meer kennis bestaat over hersen-gedrag relaties bij het Klinefelter Syndroom. Meer inzicht in hersen-gedrag relaties bij het Klinefelter Syndroom is belangrijk, zodat de invloed van het extra X-chromosoom op de ontwikkeling van de hersenen duidelijk wordt. Daarnaast zal extra inzicht leiden tot meer gerichte interventies (Giedd et al., 2007).

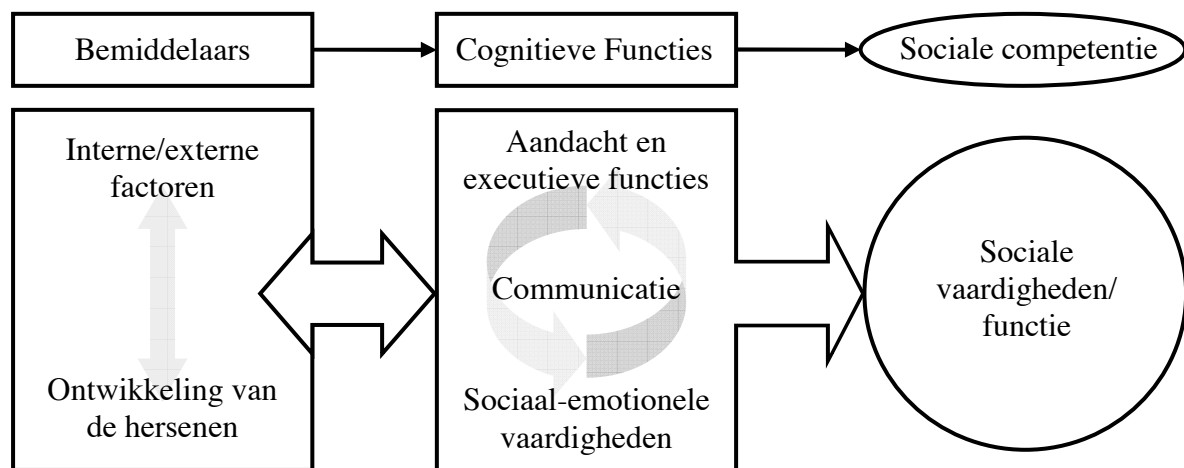
De problemen met sociaal functioneren, de sociale cognitie en de taalproblematiek zijn mogelijkwerwijs een indicatie voor het ontwikkelen van autistische kenmerken bij jongens en mannen met het Klinefelter Syndroom. Bij het Klinefelter Syndroom is er namelijk sprake van een verhoogde kwetsbaarheid tot het ontwikkelen van autistische kenmerken (Van Rijn, Swaab, Aleman & Kahn, 2008a). Een Autisme Spectrum Stoornis (ASS) is een pervasieve ontwikkelingsstoornis die de gehele ontwikkeling van een kind beïnvloedt (Berckelaer-Onnes, 2005). In meerdere studies vertonen mannen met het Klinefelter Syndroom ASS-kenmerken (Bishop & Scerif, 2011; Bruining, Swaab, Kas & Van Engeland, 2009; Van Rijn et al., 2008a). Ook in verschillende casestudies komt naar voren dat jongens met het Klinefelter Syndroom kenmerken vertonen van ASS (Jha, Sheth & Ghaziuddin, 2007; Merhar & Manning-Courtney, 2007). Volgens de DSM-IV-TR is er bij autisme sprake van een triade aan problemen (American Psychiatric Association [APA], 2000). Ten eerste moeten er kwalitatieve tekortkomingen zijn in de sociale interactie, ten tweede verloopt de communicatie met anderen moeizaam en tot slot worden repetitieve en stereotiepe gedragingen en beperkte interesses getoond (APA, 2000). Bij het Klinefelter Syndroom komen de meeste ASS gerelateerde problemen voor op het domein 'communicatie'. Maar ook

op de overige domeinen kunnen bij het Klinefelter Syndroom problemen worden ondervonden (Bruining et al., 2009). Een onderzoek naar ASS-kenmerken toont aan dat mannen met het Klinefelter Syndroom deze kenmerken meer vertonen dan mannen van de algemene populatie. Zo hebben zij, naast de communicatieproblematiek, meer moeite met sociale vaardigheden, voorstellingsvermogen, aandacht voor details en het verdelen van hun aandacht (Van Rijn et al., 2008a). De aanwezigheid van deze ASS-kenmerken is over het algemeen stabiel bij het Klinefelter Syndroom. Kinderen en volwassenen met het Klinefelter Syndroom vertonen op vier van deze kenmerken in dezelfde mate problemen. Volwassenen hebben echter, in vergelijking met een controlegroep, meer aandacht voor details. Bij kinderen met en zonder het Klinefelter Syndroom wordt dit verschil niet gevonden (Van Rijn & Swaab, 2011). Verder lijkt er bij het Klinefelter Syndroom sprake te zijn van een breed fenotype van ASS (Van Rijn et al., 2008a). Bij een breed fenotype vertoont een persoon milde trekken van ASS maar niet het volledige beeld van de ontwikkelingsstoornis.

Samengevat kan gezegd worden dat er bij het Klinefelter Syndroom ASS-gerelateerde problemen voorkomen. Bij zowel kinderen als volwassenen worden deze gedragsproblemen waargenomen (Van Rijn & Swaab, 2011). Naast problemen op fenotypisch niveau zijn er ook ASS-gerelateerde problemen op endofenotypisch niveau bij het Klinefelter Syndroom. Zo zijn er disfuncties in de sociale cognitie (Van Rijn et al., 2006a) en wordt de aanwezigheid van taalproblematiek geassocieerd met de aanwezigheid van meer ASS-kenmerken bij het Klinefelter Syndroom (Van Rijn & Swaab, 2011). Binnen het Klinefelter Syndroom is echter nog geen onderzoek gedaan naar de rol van andere neurocognitieve mechanismen bij ASS-kenmerken. Derhalve is het doel van de huidige studie te onderzoeken of binnen het Klinefelter Syndroom ook andere neurocognitieve mechanismen bijdragen aan de ontwikkeling van ASS-kenmerken. Hierin zullen slechts de mechanismen worden onderzocht waarvan, volgens de huidige wetenschappelijke kennis, bekend is dat deze van invloed zijn op Autisme Spectrum Stoornissen.

Een model wat duidelijk maakt welke neurocognitieve mechanismen een rol spelen bij sociaal gedrag is het SOCIAL model (het “Socio-Cognitive Integration of Abilities Model”) van Beauchamp en Anderson (2010), waarin sociale vaardigheden afhankelijk zijn van de rijping van de hersenen, cognitie en gedrag. De omgeving speelt hierbij een grote rol (Beauchamp & Anderson, 2010). Dit model valt terug op de gelaagdheid van het hersengedrag model. Het eerste deel van het SOCIAL model bestaat uit twee onderdelen: enerzijds de ontwikkeling van de hersenen en anderzijds de interne en externe factoren (zie Figuur 1). Tot interne factoren behoren persoonlijkheid, temperament en lichamelijke eigenschappen. De

omgeving van een persoon is de externe factor (Beauchamp & Anderson, 2010). Het tweede deel van het model betreft de cognitieve en affectieve factoren. De integriteit en aanwezigheid van sociale vaardigheden worden hierdoor bepaald. Tot cognitieve factoren behoren “aandacht en executieve functies” en “communicatie”, de “sociaal-emotionele vaardigheden” behoren tot de affectieve factoren (Beauchamp & Anderson, 2010). Volgens de auteurs zijn deze cognitieve en affectieve factoren met elkaar verbonden op genetisch en gedragsmatig niveau (genotype en fenotype). Deze factoren maken het tot een sociaal systeem.



Figuur 1. SOCIAL model van Beauchamp & Anderson (2010)

Bij ASS zijn er zowel beperkingen op de cognitieve als op de affectieve factoren van het SOCIAL model (Beauchamp & Anderson, 2010). Voor het huidige onderzoek wordt gekeken naar de rol van cognitieve factoren bij ASS-kenmerken binnen het Klinefelter Syndroom. Volgens het SOCIAL-model behoren “aandacht en executieve functies” en “communicatie” tot deze factoren. Uit onderzoek is bekend dat er bij het Klinefelter Syndroom problemen voorkomen op het domein “communicatie” (Van Rijn & Swaab, 2011; Bruining et al., 2009; Van Rijn et al., 2008a). Verder blijkt dat executief functioneren een frequent onderzocht cognitief mechanisme is bij ASS (Solomon, Ozonoff, Ursu, Ravizza, Cummings, Ly et al., 2009). Executieve functies zijn belangrijk voor de ontwikkeling van sociale competentie (Beauchamp & Anderson, 2010). De huidige studie zal zich daarom richten op de rol van executieve functies op ASS-kenmerken binnen het Klinefelter Syndroom.

Er bestaan verschillende definities over executief functioneren. In de regel wordt er van uit gegaan dat executieve functies vaardigheden zijn die essentieel zijn bij het controleren en coördineren van onafhankelijk en doelgericht gedrag (White, Burgess & Hill, 2009; Anderson, 2001). Het richten van de aandacht, het plannen van activiteiten, het concentreren

en het inhiberen van ongewenst gedrag zijn voorbeelden van executief functioneren (Blakemore & Frith, 2005). Uit onderzoek blijkt dat beschadigde executieve functies aan de basis staan van de ontwikkeling van ASS-kenmerken (Chan, Cheung, Han, Sze, Leung, Sum Man et al., 2009). Bij mensen met ASS zijn executieve functies beperkter ontwikkeld dan bij mensen zonder ASS (Chan et al., 2009; White et al., 2009; Pellicano, 2007). Dit wordt, volgens de Executieve Disfunctie Theorie bij autisme, veroorzaakt door een deficit in de prefrontale cortex waardoor mensen met ASS moeite hebben met cognitieve functies van hogere orde, zoals executieve functies (Sanders, Johnson, Garavan, Gill & Gallagher, 2008; Ozonoff, Pennington & Rogers, 1991). Executieve functies worden gereguleerd in de prefrontale cortex. Dit gedeelte van het brein is gedurende de adolescentie nog in ontwikkeling. Vaardigheden die in dit gebied worden gereguleerd zijn daarom het meest kwetsbaar in hun ontwikkeling. Genetische afwijkingen, zoals het Klinefelter Syndroom, kunnen hierbij een rol spelen (Zelazo & Muller, 2002, zoals beschreven in Van Rijn, Aleman, De Sonnevile & Swaab, 2009; Anderson, 2001). Uit onderzoek blijkt dat de ontwikkeling van de prefrontale cortex bij het Klinefelter Syndroom anders verloopt. In vergelijking met mannen zonder het Klinefelter Syndroom is de prefrontale cortex bij mannen met het Klinefelter Syndroom kleiner (Giedd et al., 2007). Parallel aan de ontwikkeling van de prefrontale cortex loopt de ontwikkeling van het executief functioneren. Het executief functioneren verbetert zich naarmate kinderen en adolescenten ouder worden (Anderson, 2001).

In verschillende onderzoeken komt naar voren dat volwassen mannen met het Klinefelter Syndroom problemen hebben met executief functioneren (Van Rijn et al., 2009; Itti, Gaw Gonzalo, Pawlikowska-Haddal, Boone, Mlikotic, Itti et al., 2006; Boone, Swerdloff, Miller, Geschwind, Razani, Lee et al., 2001). Er is echter nog veel onduidelijk over de problematiek met executieve functies. Volwassen mannen met het Klinefelter Syndroom lijken voornamelijk lager te scoren op taken die verbale executieve functies meten (Itti et al., 2006). Er worden bijvoorbeeld milde problemen gevonden op taken die het verbale werkgeheugen meten (Fales, Knowlton, Holyoak, Geschwind, Swerdloff & Gaw Gonzalo, 2003). De verbale executieve functies zijn vooral in mindere mate ontwikkeld bij mannen waarvan het verbale IQ lager ontwikkeld is dan het performale IQ (Boone et al., 2001). Mannen met een lager performaal IQ vertonen daarentegen meer problemen op non-verbale executieve functies (Boone et al., 2001; Geschwind et al., 2000). Ook uit ander onderzoek blijkt dat volwassen mannen met het Klinefelter Syndroom problemen ervaren met non-verbale executieve functies. Volwassen mannen met het Klinefelter Syndroom laten meer

problemen zien met mentale flexibiliteit dan mannen zonder het Klinefelter Syndroom (Van Rijn et al., 2009). Er worden tussen volwassen mannen met en zonder het Klinefelter Syndroom echter geen verschillen gevonden op een taak die het totale werkgeheugen meet (DeLisi, Maurizio, Svetina, Ardekani, Szulc, Nierenberg et al., 2005).

Onderzoek naar het executief functioneren van kinderen met het Klinefelter Syndroom levert eveneens wisselende resultaten op. Onduidelijk is of kinderen evenzeer moeite hebben met mentale flexibiliteit. Verschillende studies rapporteren milde problemen met mentale flexibiliteit bij jongens met het Klinefelter Syndroom (Lee, Wallace, Clasen, Lenroot, Blumenthal, White et al., 2011; Bender, Linden & Robinson, 1993). Meerdere onderzoeken vinden hiervoor echter geen resultaat (Ross et al., 2009; Temple & Sanfilippo, 2003). Met andere non-verbale executieve functies, zoals het werkgeheugen, planningsvaardigheden en probleemoplossingsvaardigheden, lijken kinderen en adolescenten met het Klinefelter Syndroom geen problemen te hebben (Temple & Sanfilippo, 2003; Bender et al., 1993). Kinderen met het Klinefelter Syndroom lijken, net als volwassenen, wel moeite te hebben met verbale executieve functies (Bender et al., 1993). De resultaten uit deze onderzoeken zijn echter niet te generaliseren naar alle jongens met het Klinefelter Syndroom; een aantal van deze studies bestonden uit een relatief kleine onderzoeksgroep (Temple & Sanfilippo, 2003; Bender et al., 1993). Verder onderzoek, met een grotere onderzoeksgroep, is noodzakelijk om mogelijk executief disfunctioneren te onderkennen bij het Klinefelter Syndroom. Dit zal de rol van deze problematiek in het dagelijks leven inzichtelijk maken. Daarnaast geeft extra inzicht meer mogelijkheden om behandelingen, gericht op executief disfunctioneren, te ontwikkelen (Boada et al., 2009).

Samengevat blijkt dat mannen en jongens met het Klinefelter Syndroom problemen ervaren met verbale executieve functies (Itti et al., 2006; Fales et al., 2003; Boone et al., 2001; Bender et al., 1993). Het is echter nog onduidelijk of er binnen het Klinefelter Syndroom problemen zijn met non-verbale executieve functies. De resultaten hierover zijn wisselend van aard. Bij volwassen mannen met het Klinefelter Syndroom lijken er problemen te zijn met de mentale flexibiliteit (Van Rijn et al., 2009). Betreffende het werkgeheugen zijn wisselende uitkomsten gevonden (DeLisi et al., 2005; Fales et al., 2003). Bij het onderzoek naar executieve functies bij kinderen met het Klinefelter Syndroom is het onduidelijk of er problemen zijn met mentale flexibiliteit; immers de resultaten hierover zijn wisselend (Lee et al., 2011; Ross et al., 2009; Temple & Sanfilippo, 2003; Bender et al., 1993). Naar andere non-verbale executieve functies is geen gedegen onderzoek gedaan. In de huidige studie wordt daarom onderzocht welke non-verbale executieve functies, te weten mentale

flexibiliteit en het werkgeheugen, anders ontwikkelen bij het Klinefelter Syndroom. Daarnaast wordt onderzocht of er sprake is van een samenhang tussen de aanwezigheid van ASS-kenmerken en de mate van executief functioneren binnen het Klinefelter Syndroom. Hierbij wordt gekeken naar de invloed van leeftijd, vanwege mogelijke verschillen tussen kinderen en volwassenen. De onderzoeksvraag die in deze studie centraal staat is: *‘In hoeverre is er sprake van non-verbaal executief disfunctioneren bij jongens en mannen met het Klinefelter Syndroom in de leeftijd van zes tot achtenzestig jaar en in hoeverre bestaat er binnen het Klinefelter Syndroom een verband tussen deze disfuncties en de aanwezigheid van Autisme Spectrum Stoornis- kenmerken?’*.

2. Methoden

2.1 Participanten

In de huidige studie participeerden 24 jongens en 44 mannen met het Klinefelter Syndroom. In totaal bestond de Klinefeltergroep uit 68 participanten. De gemiddelde leeftijd van de jongens was 11.18 jaar ($SD = 2.96$). Van de mannen was de gemiddelde leeftijd 39.04 jaar ($SD = 11.56$). De gemiddelde leeftijd van de totale XXY-groep was 29.21 jaar ($SD = 16.40$) (zie Tabel 1). De diagnose werd op een gestandaardiseerde wijze gesteld met behulp van karyotypering. Van de jongens met het Klinefelter Syndroom volgde 52% regulier onderwijs en 48% speciaal onderwijs. Wat betreft het opleidingsniveau van de volwassen mannen met het Klinefelter Syndroom was het hoogste niveau van onderwijs voor 4.8% basisonderwijs, voor 28.6% voortgezet onderwijs, voor 52.4% middelbaar beroepsonderwijs en 14.3% hoger onderwijs.

Tabel 1

De gemiddelde leeftijd van de Klinefeltergroep en de controlegroep

	Klinefeltergroep					Controlegroep				
	<i>N</i>	Min	Max	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Min	Max	<i>M</i>	<i>SD</i>
Jongens	24	6.25	17.58	11.18	2.96	24	6.00	16.00	11.00	3.49
Mannen	44	18.08	68.00	39.04	11.56	38	18.00	56.48	37.24	12.02
Totaal	68	6.25	68.00	29.21	16.40	62	6.00	56.48	27.08	16.07

De controlegroep bestond uit een groep van 62 gezonde deelnemers. Hiervan waren 24 deelnemers kind; 38 deelnemers waren volwassen. Binnen deze groep was de gemiddelde leeftijd van de jongens 11.00 jaar ($SD = 3.49$) en van de mannen 37.24 jaar ($SD = 12.02$). De gemiddelde leeftijd van de totale controlegroep bedroeg 27.08 jaar ($SD = 16.07$) (zie Tabel 1). Alle jongens van de controlegroep volgden regulier onderwijs. Het hoogste opleidingsniveau van de volwassen mannen uit de controlegroep was voor 5.6% basisonderwijs, voor 13.9% voortgezet onderwijs, voor 58.3% beroepsonderwijs en voor 22.2% hoger onderwijs. Tussen de totale XXY-groep en de controlegroep was geen significant verschil wat betreft leeftijd [$F(1,128) = 0.556, p = .46$] en opleidingsniveau [$F(1,76) = 1.46, p = .23$].

2.2 Procedure

De jongens en mannen met het Klinefelter Syndroom zijn deels via de Nederlandse Klinefelter Vereniging, deels via klinische genetica-centra en deels via kinderarts-endocrinologen benaderd voor deelname aan het onderzoek. De controlegroep is via advertenties in kranten, via mondelinge werving en via een bestaande database van de Universiteit Leiden en de Universiteit Utrecht verzameld. Neuropsychologen hebben de jongens en mannen van de Klinefeltergroep getest op het Universitair Medisch Centrum Utrecht of op de Universiteit Leiden. De jongens van de controlegroep zijn op school getest door bachelor- en masterstudenten en de mannen van de controlegroep zijn thuis getest door masterstudenten. Voorafgaand aan het onderzoek hebben de deelnemers toestemming gegeven voor het onderzoek en een ‘informed consent’-verklaring ondertekend. Bij beide groepen is, in een rustige ruimte, dezelfde testbatterij in dezelfde volgorde afgenomen. Daarnaast zijn vragenlijsten door de participanten of hun ouders ingevuld. Na afloop van het onderzoek kregen de participanten een presentje, als dank voor hun deelname. Voor beide groepen waren verscheidene exclusie criteria opgesteld. Zo mochten de participanten geen neurologische aandoeningen hebben, recent geen verdovende middelen hebben gebruikt, in het verleden geen hersenletsel met bewustzijnsverlies hebben meegemaakt en mocht er geen sprake zijn van mentale retardatie. Het onderzoek is door de Ethische Commissie van de Universiteit Utrecht goedgekeurd.

2.3 Intellectueel functioneren

Het intelligentieniveau is binnen het huidige onderzoek geschat door middel van een geschat IQ. Hiervoor is gebruik gemaakt van de Wechsler Intelligence Scale for Children-III (WISC-III-NL) en van de Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III-NL). Dit zijn beide testen

die veelvuldig in Nederland worden afgenomen om het intelligentieniveau te bepalen. De Commissie Testaangelegenheden Nederland (COTAN) heeft de betrouwbaarheid en de constructvaliditeit van de WISC-III-NL beoordeeld met een voldoende (COTAN, 2005). De betrouwbaarheid van de WAIS-III-NL is door de COTAN beoordeeld met een goed; de constructvaliditeit met een voldoende (COTAN, 2006). In het huidige onderzoek is via een algoritme een geschat IQ berekend. Met de normscores van twee subtesten van de WISC-III-NL, te weten Woordkennis en Blokpatronen, kan een geschat IQ worden berekend (Campbell, 1998). Bij beide groepen zijn deze twee subtesten afgenomen bij de deelnemende kinderen tot 16.00 jaar. De ruwe scores zijn vervolgens omgezet in normscores. Via een algoritme $[2.9(\text{som van beide normscores})+42]$ is het geschatte IQ berekend. Bij de participanten ouder dan 16.00 jaar zijn de subtesten Woordenschat en Blokpatronen van de WAIS-III-NL afgenomen. Via hetzelfde algoritme als bij de WISC-III-NL is een geschat IQ berekend.

2.4 Autisme Spectrum Stoornis-kenmerken

Kenmerken van ASS zijn gemeten met de Autism Spectrum Quotient (AQ). De AQ is een vragenlijst welke meet of mensen met een normale intelligentie kenmerken vertonen van het Autisme Spectrum (Baron-Cohen, Wheelwright, Skinner, Martin & Clubley, 2001). De vragenlijst meet zowel het smalle, als het brede fenotype van autisme (Auyeung, Baron-Cohen, Wheelwright & Allison, 2008). De AQ is in de normale populatie normaal verdeeld. Er bestaan drie versies van de vragenlijst: de AQ-Child, de AQ-Adolescent en de AQ-Adult. Alle drie de versies omvatten 50 items. In de huidige studie is de AQ-Child door de ouders/verzorgers van jongens van 6 tot 11 jaar ingevuld. De AQ-Child heeft een uitstekende test-hertest betrouwbaarheid en een goede constructvaliditeit (Auyeung et al., 2008). Met de AQ-Adolescent zijn bij de huidige studie ASS-kenmerken gemeten bij jongens van 11 tot 16 jaar. Ook deze vragenlijst is door de ouders/verzorgers ingevuld. De AQ-Adolescent heeft een uitstekende test-hertest betrouwbaarheid en een redelijke constructvaliditeit (Baron-Cohen, Hoekstra, Knickmeyer & Wheelwright, 2006). Tot slot zijn ASS-kenmerken bij volwassen mannen gemeten met de AQ-Adult. De volwassen deelnemers hebben de vragenlijst zelfstandig ingevuld. De vragenlijst heeft een goede test-hertest betrouwbaarheid en een redelijke constructvaliditeit (Baron-Cohen et al., 2001). Alle drie de versies van de AQ bestaan uit vijf subschalen: 'sociale vaardigheden', 'communicatie', 'verbeelding', 'aandacht voor details' en 'aandacht verdelen' (Auyeung et al., 2008; Baron-Cohen et al., 2006; Baron-Cohen et al., 2001). De scores van deze subschalen zijn in de huidige studie bij elkaar opgeteld om tot een totaalscore op de AQ te komen.

2.5 Executief functioneren

In het huidige onderzoek is het executief functioneren gemeten met de Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Bij de WCST werden 60 responskaarten door de proefpersoon gesorteerd bij vier stimuluskaarten. Voor de proefpersoon lagen vier stimuluskaarten: een kaart met een rode driehoek, een kaart met twee groene sterren, een kaart met drie gele kruizen en een kaart met vier blauwe cirkels. Op de responskaarten stonden één tot maximaal vier identieke afbeeldingen wat betreft vorm en kleur. Op de kaarten konden driehoeken, sterren, kruizen of cirkels staan, in de kleuren rood, groen, geel of blauw. De proefpersoon moest de responskaarten sorteren op aantal, vorm of kleur bij de stimuluskaarten. Tijdens het sorteren kreeg de proefpersoon te horen of dit ‘goed’ of ‘fout’ was (Berg, 1948). Als de proefpersoon tienmaal op het juiste concept sorteerde was er een categorie behaald. De testleider veranderde zonder waarschuwing vervolgens het sorteerprincipe en de proefpersoon moest het nieuwe sorteerprincipe opnieuw ontdekken (Huizinga & Van Der Molen, 2007). De proefpersoon kon maximaal 6 categorieën behalen. Daarna werd de test afgebroken. De testhertest betrouwbaarheid van de WCST is uitstekend tot goed (Tate, Perdices & Maggionto, 1998). Uit onderzoek is gebleken dat de WCST verschillende executieve functies meet, waaronder mentale flexibiliteit en werkgeheugen (Polgár, Réthelyi, Bálint, Komlósi, Czobor & Bitter, 2010; Greve, Stickle, Love, Bianchini & Stanford, 2005). Mentale flexibiliteit is in het huidige onderzoek gevormd door de variabele ‘totaal aantal perseveratieve fouten’ (PR-fouten) (Lopez, Lincoln, Ozonoff & Lai, 2005). Bij perseveratieve fouten sorteert de proefpersoon op het vorige principe ondanks de terugkoppeling van de testleider dat dit fout was. Het werkgeheugen is gevormd door de variabele ‘failure to maintain set’ (FMS) (Polgár et al., 2010; Greve et al., 2005). Dit houdt in dat een proefpersoon minstens 5 kaarten op het juiste principe sorteert, maar voordat een categorie is behaald, op een ander sorteerprincipe overstapt. Bij de statistische analyses zijn alleen de ruwe scores van de WCST gehanteerd.

2.6 Statistische analyses

De data zijn geanalyseerd met behulp van SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) voor Windows versie 17.0. Voordat de analyses zijn uitgevoerd is de data geïnspecteerd om te controleren of er sprake was van normaliteit. Middels de waarden *skewness* en *kurtosis* bleek dat, na de verwijdering van een extreme uitbijter in de controlegroep, er sprake was van normaliteit. De verschillen tussen de groepen (Klinefelter, controle) wat betreft de leeftijd, het opleidingsniveau en IQ scores zijn geanalyseerd met behulp van ANOVA. Een MANOVA is uitgevoerd om verschillen tussen beide groepen (Klinefelter, controle) te meten op de AQ

(totaalscore en subschalen) en de WCST (PR-fouten en FMS). Tevens is een MANOVA uitgevoerd om de verschillen tussen de groepen (Klinefelter, controle) en leeftijd (kinderen, volwassenen) te meten op de AQ (totaalscore en subschalen) en de WCST (PR-fouten en FMS). ‘Groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen) waren bij deze analyse de vaste factoren; de onafhankelijke variabelen waren respectievelijk de variabelen van de AQ of de WCST. Bij significante interactie-effecten werd een t-toets voor twee onafhankelijke variabelen gebruikt als post-hoc toets. De correlaties tussen de totaalscore van de AQ en de variabelen van de WCST (PR-fouten en FMS) zijn berekend met Pearson’s correlatiecoëfficiënt. Het niveau van significantie was bij de statistische analyses $p = .05$.

3. Resultaten

3.1 Intellectueel functioneren

Middels een ANOVA is berekend dat er een significant verschil was tussen de XXY-groep en de controlegroep wat betreft het intellectueel functioneren [$F(1,128) = 45.50, p < .001$]. Het gemiddelde geschatte IQ bij de totale XXY-groep was 87.21 ($SD = 13.97$). Voor de totale controlegroep was het gemiddelde geschatte IQ 103.09 ($SD = 12.76$). Met andere woorden, het geschatte intellectueel functioneren van de participanten met het Klinefelter Syndroom was lager ontwikkeld dan het geschatte intellectueel functioneren van de participanten van de controlegroep.

3.2 Autisme Spectrum Stoornis-kenmerken

Middels een MANOVA bleek dat er sprake was van een significant multivariaat effect van ‘groep’ (Klinefelter, controle) op de subschalen en de totale schaal van de AQ [Wilks’ Lambda = .499, $F(6,121) = 20.22, p < .001$]. Op de totaalscore van de AQ is sprake van een significant univariaat groepseffect (Klinefelter, controle) [$F(1,126) = 87.71, p < .001$]. De Klinefeltergroep had een hogere totaalscore op de AQ dan de controlegroep (zie Tabel 2). Het Klinefelter Syndroom verklaarde 43.2% van de variantie op de totaalscore van de AQ ($\eta^2 = .432$). Dit is een groot effect. Daarnaast zijn er significante univariate groepseffecten (Klinefelter, controle) gevonden voor de AQ-subschalen ‘Sociale Vaardigheden’ [$F(1,126) = 71.74, p < .001$], ‘Communicatie’ [$F(1,126) = 91.76, p < .001$], ‘Verbeelding’ [$F(1,126) = 35.25, p < .001$] en ‘Aandacht Verdelen’ [$F(1,126) = 47.09, p < .001$]. Op deze AQ-subschalen had de XXY-groep significant hogere scores dan de controlegroep (zie Tabel 2). Op de subschaal ‘Aandacht voor Details’ is geen significant univariaat

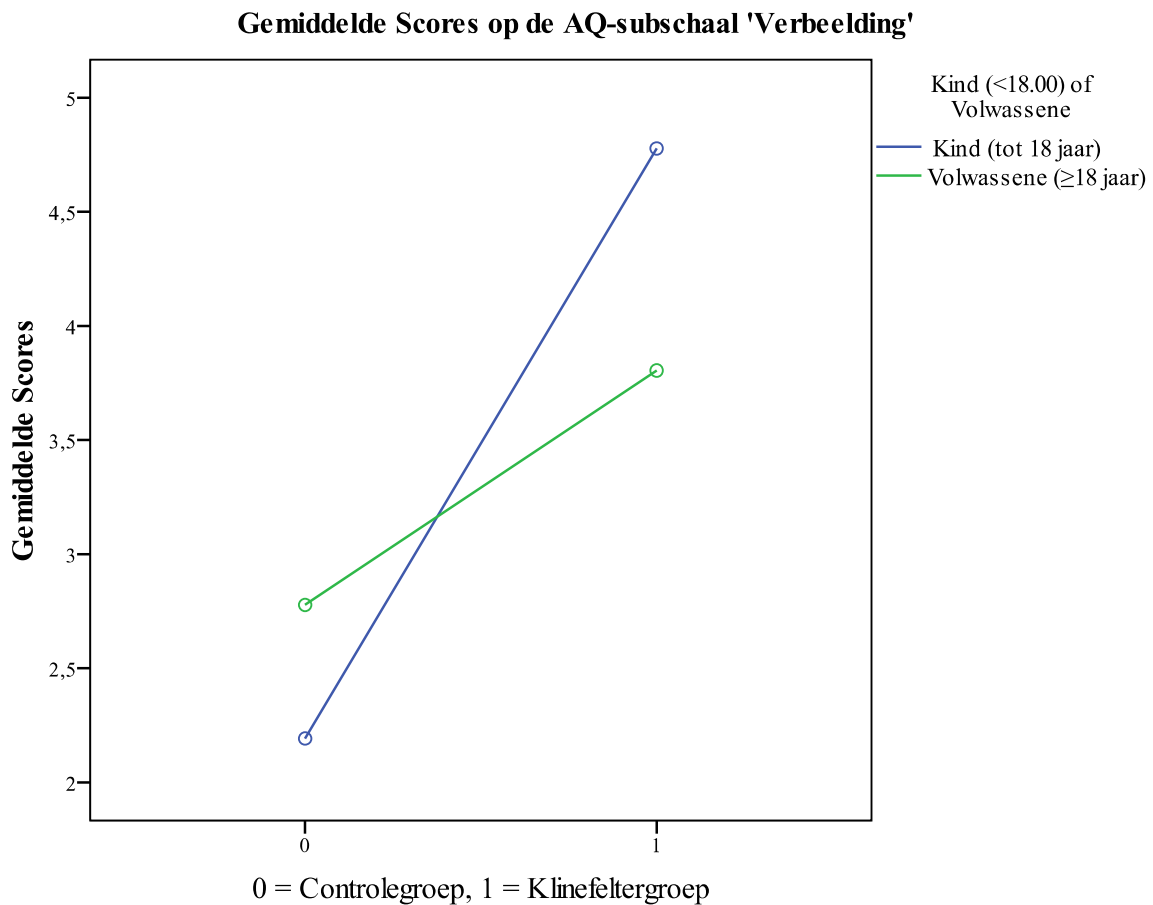
groepseffect (Klinefelter, controle) gevonden [$F(1,126) = .019, p = .891$]. In tabel 2 zijn de gemiddelde scores van de XXY-groep en de controlegroep op de subschalen van de AQ te vinden.

Tabel 2

Gemiddelde Scores van de Klinefeltergroep en de Controlegroep op de AQ-subschalen

	Klinefeltergroep ($n = 68$)		Controlegroep ($n = 62$)	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
AQ Sociale Vaardigheden	4.53	2.21	1.66	1.46
AQ Communicatie	4.69	1.76	1.85	1.60
AQ Verbeelding	4.19	1.86	2.53	1.59
AQ Aandacht voor Details	4.15	2.16	3.98	2.12
AQ Aandacht Verdelen	5.56	2.00	3.08	2.00
AQ Totaalscore	23.12	6.50	13.11	5.14

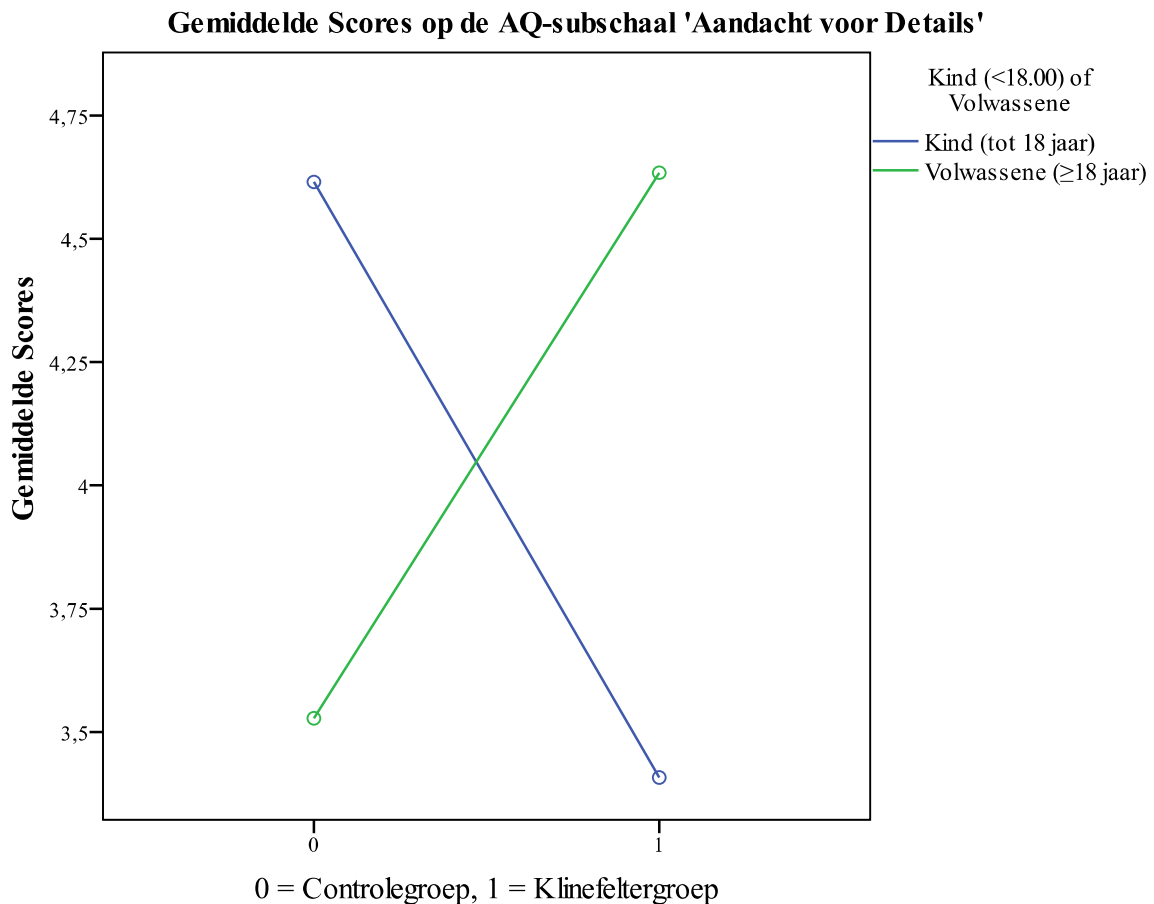
Daarnaast is met een MANOVA onderzocht of er een interactie was tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen) op de schalen van de AQ. Hierbij werd onderzocht of er verschillen waren tussen kinderen/adolescenten (leeftijd ≤ 17.99 jaar) en volwassenen (leeftijd ≥ 18.00 jaar) tussen de Klinefeltergroep en de controlegroep. Er bleek een significant multivariaat interactie-effect te zijn tussen de variabelen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen) op de schalen van de AQ [Wilks’ Lambda = .856, $F(6,121) = 3.381, p = .004$]. Wanneer naar de schalen afzonderlijk werd gekeken bleek er sprake te zijn van een significant univariaat interactie-effect op de subschaal ‘Verbeelding’ [$F(1,126) = 6.56, p = .012$] tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen). Een t-toets voor twee onafhankelijke variabelen werd gebruikt als post-hoc toets. Hieruit bleek dat de kinderen van de XXY-groep ($M = 4.63, SD = 1.86$) significant hoger scoorden op deze subschaal in vergelijking met de kinderen van de controlegroep ($M = 2.33, SD = 1.40$) [$t(46) = 4.82, p < .001$]. Verder scoorden de volwassenen van de XXY-groep ($M = 3.95, SD = 1.84$) significant hoger op deze subschaal dan de volwassenen van de controlegroep ($M = 2.66, SD = 1.70$) [$t(80) = 3.30, p = .001$]. Met andere woorden, zowel volwassenen als kinderen met het Klinefelter Syndroom hadden hogere scores op de subschaal ‘Verbeelding’ in vergelijking met de controlegroep. Het verschil met de controlegroep was echter groter in de groep met kinderen (zie Figuur 2). De autistische kenmerken waren dus meer prominent aanwezig bij kinderen met het Klinefelter Syndroom.



Figuur 2. Significant univariaat interactie-effect tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen) op de AQ-subschaal ‘Verbeelding’

Daarnaast was er op de subschaal ‘Aandacht voor Details’ eveneens sprake van een significant univariaat interactie-effect tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen) [$F(1,126) = 9.73, p = .002$]. Uit een t-toets voor twee onafhankelijke variabelen bleek dat de kinderen van de XXY-groep ($M = 3.29, SD = 1.55$) significant lager scoorden op deze subschaal dan de kinderen van de controlegroep ($M = 4.58, SD = 2.17$) [$t(46) = -2.38, p = .022$]. Bij de volwassenen bleek dat de XXY-groep ($M = 4.61, SD = 2.32$) significant hoger scoorden op de subschaal ‘Aandacht voor Details’ dan de controlegroep ($M = 3.61, SD = 2.02$) [$t(80) = 2.09, p = .04$]. Zoals hierboven is verduidelijkt, was er geen univariaat groepseffect voor de subschaal ‘Aandacht voor Details’ tussen de gehele XXY-groep en de controlegroep [$F(1,126) = .019, p = .891$]. Wanneer er echter gekeken werd naar de verschillen tussen kinderen en volwassenen bleek dat de volwassenen van de XXY-groep wel significant hogere scores behaalden op deze subschaal. Dit betekent met andere woorden dat het verschil tussen de volwassenen van de Klinefeltergroep en de controlegroep op de

subschaal ‘Aandacht voor Details’ groter was, dan het verschil tussen de kinderen van de Klinefeltergroep en de controlegroep (zie Figuur 3). Voor de subschalen ‘Sociale Vaardigheden’ [$F(1,128) = .02, p = .90$], ‘Communicatie’ [$F(1,128) < .001, p = .98$] en ‘Aandacht Verdelen’ [$F(1,128) = .76, p = .39$] werden geen significante univariate interactie-effecten gevonden tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen). Dit was eveneens het geval voor de totaalscore op de AQ [$F(1,128) = .50, p = .48$].



Figuur 3. Significant univariaat interactie-effect tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen) op de AQ-subschaal ‘Aandacht voor Details’

3.3 Executief functioneren

Uit een MANOVA bleek er sprake te zijn van een significant multivariaat effect van ‘groep’ (Klinefelter, controle) op de variabelen ‘totaal aantal perseveratieve fouten’ en ‘failure to maintain set’ van de WCST [Wilks’ Lambda = .926, $F(2,125) = 4.98, p = .008$]. Daarnaast was er sprake van een significant univariaat groepseffect (Klinefelter, controle) op het ‘totaal aantal perseveratieve fouten’ op de WCST [$F(1,126) = 7.35, p = .008$]. De Klinefeltergroep had significant meer perseveratieve fouten op de WCST dan de controlegroep (zie Tabel 3).

Er werd 8.4% van de variantie op het aantal perseveratieve fouten op de WCST verklaard door het Klinefelter Syndroom ($\eta^2 = .084$). Dit is een gemiddeld effect. Uit een ANOVA bleek dat de totale Klinefeltergroep ($M = 35.60$, $SD = 22.23$) in totaal meer fouten maakte op de WCST in vergelijking met de controlegroep ($M = 25.87$, $SD = 18.80$). Dit verschil was significant [$F(1,128) = 7.19$, $p = .008$]. Er was echter geen significant verschil tussen de totale Klinefeltergroep ($M = 16.16$, $SD = 13.16$) en de totale controlegroep ($M = 13.63$, $SD = 11.82$) op het aantal non-perseveratieve fouten [$F(1,128) = 1.32$, $p = .252$]. Met andere woorden, de klinische groep had significant meer perseveratieve fouten dan de controlegroep, maar er was geen significant verschil tussen beide groepen wat betreft het aantal non-perseveratieve fouten. Voor de variabele ‘failure to maintain set’ [$F(1,126) = 3.64$, $p = .059$] bleek er geen significant univariaat groepseffect (Klinefelter, controle) te zijn. In tabel 3 zijn de gemiddelde scores van de Klinefeltergroep en de controlegroep op de variabelen van de WCST te vinden.

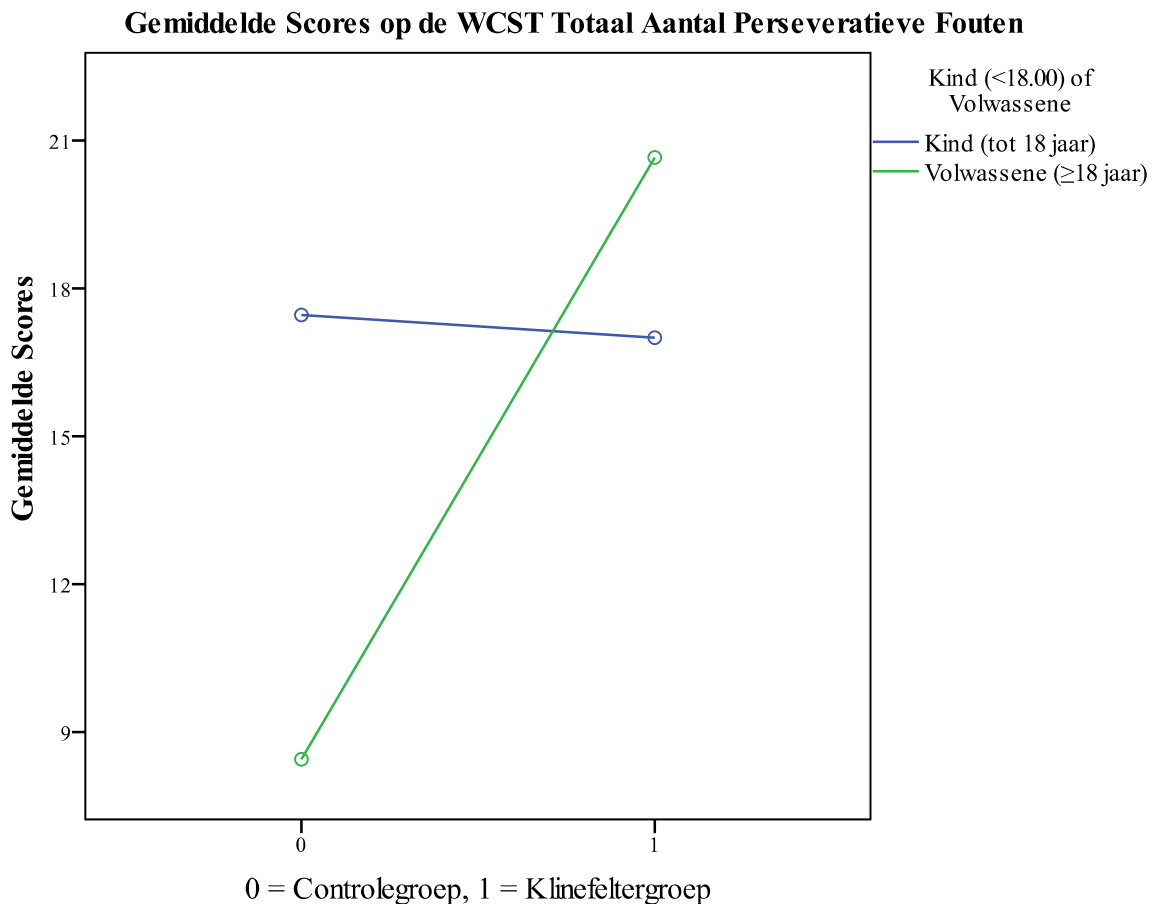
Tabel 3

Gemiddelde Scores van de Klinefeltergroep en de Controlegroep op de WCST-variabelen

	Klinefeltergroep ($n = 68$)		Controlegroep ($n = 62$)	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
WCST PR fouten	19.21	14.78	12.23	9.37
WCST FMS	.96	1.19	.58	.84

Ook bij de variabelen van de WCST is middels een MANOVA onderzocht of er een interactie-effect was tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen). Er bleek een significant multivariaat interactie-effect te zijn tussen de variabelen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen) op de variabelen van de WCST [Wilks’ Lambda = .934, $F(2,125) = 4.41$, $p = .014$]. Kijkend naar de afzonderlijke variabelen van de WCST werd er een significant univariaat interactie-effect gevonden tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen) voor de variabele ‘totaal aantal perseveratieve fouten’ [$F(1,126) = 8.55$, $p = .004$]. Een t-toets voor twee onafhankelijke variabelen werd gebruikt als post-hoc toets. Hieruit werd duidelijk dat er geen significant verschil was wat betreft het totaal aantal perseveratieve fouten tussen de kinderen van de XXY-groep ($M = 18.46$, $SD = 11.91$) en de kinderen van de controlegroep ($M = 17.38$, $SD = 11.53$) [$t(46) = .320$, $p = .750$]. Tussen de volwassenen van de XXY-groep en de controlegroep bleek er wel sprake te zijn van een significant verschil [$t(55.36) = 4.05$, $p < .001$]. De volwassenen van de XXY-groep ($M = 19.61$, $SD = 16.25$) scoorden significant meer perseveratieve fouten dan de mannen van de controlegroep ($M = 8.97$, $SD = 5.83$). Met

andere woorden betekent dit dat het verschil tussen de controlegroep en volwassen mannen met het Klinefelter Syndroom wat betreft het aantal perseveratieve fouten op de WCST groter was, dan het verschil tussen de controlegroep en kinderen met het Klinefelter Syndroom (zie Figuur 4). Voor de variabele ‘failure to maintain set’ [$F(1,126) = .76, p = .384$] werd geen significant univariaat interactie-effect gevonden tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen).



Figuur 4. Significant univariaat interactie-effect tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen) op het Totaal Aantal Perseveratieve Fouten van de WCST

3.4 Samenhang Autisme Spectrum Stoornis-kenmerken en executief functioneren

Om de samenhang tussen de scores op de AQ en de WCST te onderzoeken binnen de Klinefeltergroep is er een Pearson’s correlatietoets uitgevoerd. De correlatie tussen de totaalscore op de AQ en het aantal perseveratieve fouten op de WCST was significant [$r = .240, p = .049$]. Er was sprake van een positief verband. Dit betekent dat hoe hoger de AQ-totaalscore was, des te meer perseveratieve fouten werden gemaakt op de WCST.

De correlatie tussen de AQ-totaalscore en de variabele ‘failure to maintain set’ van de WCST was niet significant [$r = .024$, $p = .847$] (zie Tabel 4). Met andere woorden, er was geen verband tussen de AQ-totaalscore en de variabele ‘failure to maintain set’ van de WCST.

Tabel 4

Correlaties tussen de AQ-totaalscore en de Variabelen van de WCST bij de Klinefeltergroep

		AQ totaalscore	WCST PR fouten	WCST FMS
AQ totaalscore	Pearson Correlatie	1	.240*	.024
	Significantie (2-zijdig)		.049	.847
	N	68	68	68
WCST PR fouten	Pearson Correlatie	.240*	1	.015
	Significantie (2-zijdig)	.049		.904
	N	68	68	68
WCST FMS	Pearson Correlatie	.024	.015	1
	Significantie (2-zijdig)	.847	.904	
	N	68	68	68

* De correlatie is significant bij een alpha van 0.05 (tweezijdig).

4. Discussie

In de huidige studie is onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van ASS-kenmerken bij het Klinefelter Syndroom. Daarnaast is onderzocht of er bij het Klinefelter Syndroom sprake is van non-verbaal executief disfunctioneren. Tot slot is het verband tussen de aanwezigheid van ASS-kenmerken en de problematiek met non-verbale executieve functies onderzocht binnen het Klinefelter Syndroom. Wat betreft de aanwezigheid van ASS-kenmerken blijkt dat de Klinefeltergroep meer ASS-kenmerken vertoonde dan de controlegroep. Het Klinefelter Syndroom verklaarde ruim 43% van de aanwezigheid van ASS-kenmerken. Dit impliceert dat er bij het Klinefelter Syndroom sprake is van een verhoogde kwetsbaarheid tot het ontwikkelen van ASS-kenmerken. In eerder onderzoek wordt deze verhoogde kwetsbaarheid eveneens gevonden (Bishop & Scerif, 2011; Bruining et al., 2009; Van Rijn et al., 2008a; Jha et al., 2007; Merhar & Manning-Courtney, 2007). Van Rijn en collega's (2008a) speculeren dat het extra X-chromosoom een genetische factor is welke meespeelt in het ontstaan van ASS-kenmerken. Deze speculatie wordt door het huidige onderzoek ondersteund. Ook op verschillende subschalen van de AQ behaalde de totale Klinefeltergroep hogere scores dan de controlegroep. De participanten met het Klinefelter Syndroom hebben meer problemen met sociale vaardigheden, communicatie, verbeelding en het verdelen van de aandacht. In vergelijking met de totale controlegroep heeft de totale XXY-groep echter geen verhoogde

aandacht voor details. Wel was er sprake van een interactie tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen) wat betreft de aandacht voor details. Kinderen met het Klinefelter Syndroom vertoonden geen verhoogde aandacht voor details, terwijl volwassenen met het Klinefelter Syndroom wel een verhoogde aandacht voor details hadden. Dit komt in eerder onderzoek ook naar voren (Van Rijn & Swaab, 2011). De verhoogde aandacht voor details lijkt binnen het Klinefelter Syndroom te ontstaan op latere leeftijd. Voor de subschaal ‘Verbeelding’ was eveneens sprake van een interactie tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen). Kinderen met het Klinefelter Syndroom hadden meer verbeeldingsproblemen dan volwassenen met het Klinefelter Syndroom. Deze problemen leken af te nemen met de leeftijd. De gehele Klinefeltergroep bleef echter meer problemen hebben met de verbeelding dan de totale controlegroep. Kortom, de verbeeldingsproblemen binnen het Klinefelter Syndroom nemen met de leeftijd mogelijk af, maar verdwijnen niet. Op de overige domeinen zijn geen interacties gevonden wat betreft ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen). Over het algemeen lijkt de aanwezigheid van ASS-kenmerken consistent binnen het Klinefelter Syndroom. Ook uit eerder onderzoek blijkt de aanwezigheid van ASS-kenmerken binnen het Klinefelter Syndroom niet afhankelijk te zijn van ontwikkelingsfases (Van Rijn & Swaab, 2011).

Kijkend naar het non-verbaal executief functioneren blijkt dat de Klinefeltergroep hier meer problemen mee had in vergelijking met de controlegroep. Wanneer naar de functies afzonderlijk werd gekeken, bleek dat de totale Klinefeltergroep meer perseveratieve fouten maakte op de WCST in vergelijking met de controlegroep. De totale Klinefeltergroep had echter niet meer non-perseveratieve fouten dan de controlegroep. Kortom, de groep met het Klinefelter Syndroom maakte meer fouten op de WCST, echter alleen meer perseveratieve fouten. Dit betekent dat individuen met het Klinefelter Syndroom specifiek moeite hebben met de mentale flexibiliteit. Ruim 8% van deze problemen werd verklaard door het Klinefelter Syndroom. Hiervoor werd ook een interactie gevonden tussen ‘groep’ (Klinefelter, controle) en ‘leeftijd’ (kinderen, volwassenen). Kinderen met het Klinefelter Syndroom hadden niet meer perseveratieve fouten in vergelijking met kinderen uit de controlegroep. Volwassenen met het Klinefelter Syndroom hadden daarentegen meer problemen vergeleken met de mannen van de controlegroep. Dit komt overeen met eerder onderzoek. Onderzoek naar mentale flexibiliteit bij kinderen met het Klinefelter Syndroom toont aan dat er weinig tot geen problemen voorkomen op dit domein (Lee et al., 2011; Ross et al., 2009; Temple & Sanfilippo, 2003; Bender et al., 1993), terwijl volwassen mannen met het Klinefelter Syndroom wel moeite hebben met mentale flexibiliteit (Van Rijn et al., 2009). Het lijkt er op

dat de problemen met mentale flexibiliteit niet stabiel zijn over de leeftijd bij individuen met het Klinefelter Syndroom. Er is sprake van een ontwikkelingsproces; de problemen met mentale flexibiliteit worden ernstiger met het opgroeien. Dit is te verklaren doordat de prefrontale cortex, het gebied waarin executieve functies worden gereguleerd, pas laat in de adolescentie volledig ontwikkeld is. Dat er bij kinderen met en zonder het Klinefelter Syndroom geen verschillen worden gevonden op de mentale flexibiliteit, komt mogelijk doordat de prefrontale cortex bij hen nog in ontwikkeling is. Bij volwassenen is dit gebied volledig ontwikkeld. Uit eerder onderzoek blijkt dat de prefrontale cortex bij mannen met het Klinefelter Syndroom kleiner is dan bij gezonde mannen (Giedd et al., 2007). De verschillen tussen de mannen met en zonder het Klinefelter Syndroom op de mentale flexibiliteit zijn daarom mogelijk te verklaren door verschillen in de prefrontale cortex. Tot slot is gekeken naar het werkgeheugen. Er is geen effect gevonden voor 'failure to maintain set' van de WCST. De totale Klinefeltergroep vertoonde niet meer problemen met het werkgeheugen dan de controlegroep. Ook werd er geen interactie gevonden tussen 'groep' (Klinefelter, controle) en 'leeftijd' (kinderen, volwassenen) wat betreft het werkgeheugen. Zowel kinderen als volwassenen met het Klinefelter Syndroom hadden geen problemen met het werkgeheugen in vergelijking met de controlegroep. Dit is overeenkomstig met de literatuur. Uit eerder onderzoek blijkt dat het werkgeheugen zowel bij kinderen (Temple & Sanfilippo, 2003; Bender et al., 1993) als bij volwassenen (DeLisi et al., 2005) met het Klinefelter Syndroom niet anders ontwikkelt in vergelijking met gezonde kinderen en volwassenen. Een ander cognitief domein waarop problemen voorkomen bij het Klinefelter Syndroom is het intellectueel functioneren. Het geschatte totaal IQ was bij de Klinefeltergroep lager dan bij de controlegroep. Het geschatte totaal IQ lag aan de ondergrens van het gemiddelde bij het Klinefelter Syndroom. Dit komt overeen met eerder onderzoek (Boada et al., 2009). Kortom, binnen het Klinefelter Syndroom zijn er cognitieve problemen, onder andere met het non-verbale executief functioneren. Mannen met het Klinefelter Syndroom hebben specifiek problemen met de mentale flexibiliteit.

Tot slot is in het huidige onderzoek het verband tussen de aanwezigheid van ASS-kenmerken en de problematiek met non-verbale executieve functies onderzocht binnen het Klinefelter Syndroom. Er bleek sprake te zijn van een positief verband tussen de totaalscore op de AQ en het aantal perseveratieve fouten op de WCST. Dit betekent dat hoe meer ASS-kenmerken een persoon met het Klinefelter Syndroom vertoont, des te meer problemen er zijn met de mentale flexibiliteit. Dit verband wordt eveneens gevonden in onderzoek naar het executief functioneren bij Autisme Spectrum Stoornissen (Pellicano, 2007; Verté, Geurts,

Roeyers, Oosterlaan & Sergeant, 2006, Lopez et al., 2005; Ozonoff et al., 1991). Lopez en collega's (2005) hebben aangetoond dat vooral de mate van repetitief en stereotiep gedrag afhankelijk is van de problematiek met mentale flexibiliteit. Tevens zijn er aanwijzingen dat ook op de overige domeinen van een Autisme Spectrum Stoornis, te weten sociale interacties en communicatie, problemen voorkomen met mentale flexibiliteit (Geurts, Corbett & Solomon, 2009). Binnen het Klinefelter Syndroom werd geen verband gevonden tussen de aanwezigheid van ASS-kenmerken (AQ-totaalscore) en het werkgeheugen, gemeten met 'failure to maintain set' van de WCST. Uit eerder onderzoek is gebleken dat het werkgeheugen een relatief sterke kant lijkt te zijn bij mensen met ASS; het werkgeheugen lijkt bij ASS normaal te functioneren (Lopez et al., 2005). Zoals hierboven is beschreven, is het werkgeheugen bij het Klinefelter Syndroom eveneens normaal ontwikkeld. Kortom, het verband tussen de aanwezigheid van ASS-kenmerken en de problematiek met non-verbale executieve functies binnen het Klinefelter Syndroom, lijkt te corresponderen met de problematiek die wordt gezien met het executief functioneren binnen een Autisme Spectrum Stoornis. Mogelijk beïnvloedt de problematiek met executief functioneren ook andere vormen van psychopathologie. Uit onderzoek is gebleken dat er binnen het Klinefelter Syndroom tevens sprake is voor een kwetsbaarheid tot het ontwikkelen van schizofrenie of schizotypische kenmerken (Van Rijn, Aleman, Swaab & Kahn, 2006b). Het executief disfunctioneren speelt hierbij een rol (Van Rijn et al., 2009). Daarnaast komen aandachtsproblemen of kenmerken van ADHD binnen het Klinefelter Syndroom regelmatig voor (Lee et al., 2011). Het executief functioneren verslechtert wanneer er, naast het Klinefelter Syndroom, sprake is van comorbide ADHD (Lee et al., 2011). Het executief functioneren lijkt binnen het Klinefelter Syndroom een cognitief mechanisme te zijn, hetgeen zorgt voor kwetsbaarheid tot het ontwikkelen van psychopathologie.

Geconcludeerd kan worden dat er een verband gevonden is tussen de aanwezigheid van ASS-kenmerken en de mentale flexibiliteit binnen het Klinefelter Syndroom. Kijkend naar het hersen-gedrag model blijkt dat de problematiek op fenotypisch (de mate van ASS-kenmerken) en endofenotypisch niveau (het executief functioneren) elkaar wederzijds beïnvloeden. Verder is het mogelijk dat de afwijking op genotypisch niveau, het extra X-chromosoom, inderdaad voor afwijkingen op endofenotypisch en fenotypisch niveau zorgt. Aanwijzingen om deze hypothese te ondersteunen worden gevonden in onderzoek naar andere chromosomale afwijkingen. Bij het Triple X Syndroom (47,XXX), een syndroom wat alleen bij meisjes en vrouwen voorkomt en waarbij sprake is van drie X-chromosomen, lijkt ook sprake te zijn van een verhoogd risico op het ontwikkelen van ASS-kenmerken. Zo hebben

vrouwen met het Triple X Syndroom moeite om zich sociaal aan te passen (Bender, Harmon, Linden, Bucher-Bartelson & Robinson, 1999) en vertonen meisjes met dit syndroom meer ASS-gerelateerde problemen op sociaal en communicatief gebied (Bishop, Jacobs, Lachlan, Wellesley, Barnicoat, Boyd et al., 2011). Het is onbekend of vrouwen met het Triple X Syndroom ook problemen hebben met executief functioneren. Bij het Turner Syndroom (45,X), een syndroom wat alleen bij meisjes en vrouwen voorkomt en waarbij sprake is van slechts één X-chromosoom, is er eveneens sprake van een verhoogd risico op het ontwikkelen van ASS-kenmerken (Skuse, 2006; Creswell & Skuse, 1999). Daarnaast komen problemen met het executief functioneren veelvuldig voor bij het Turner Syndroom (Mazzocco & Hanich, 2010).

Het is echter mogelijk dat niet het extra X-chromosoom, maar een andere afwijking de problemen op endofenotypisch en fenotypisch niveau veroorzaakt. Testosteron is bijvoorbeeld een hormoon welke de regulatie van sociaal gedrag beïnvloedt (Volman, Toni, Verhagen & Roelofs, 2011). Vanaf de adolescentie is er binnen het Klinefelter Syndroom sprake van een verlaagd niveau van testosteron (Salbenblatt, Bender, Puck, Robinson, Faiman & Winter, 1985). Het is onduidelijk of de problemen met ASS en executief functioneren binnen het Klinefelter Syndroom worden veroorzaakt door een verlaagd niveau van testosteron. De ASS-problematiek lijkt hieraan niet te zijn gerelateerd, aangezien deze problemen ook voorkomen bij het Triple X Syndroom, een syndroom wat niet geassocieerd wordt met een verlaagd testosteronniveau. Daarnaast is de ASS-problematiek binnen het Klinefelter Syndroom stabiel, terwijl er pas vanaf de adolescentie sprake is van een verlaagd niveau van testosteron. Dit impliceert dat het verlaagde niveau van testosteron geen rol lijkt te spelen bij de ontwikkeling van ASS-kenmerken binnen het Klinefelter Syndroom. Onduidelijk is of dit ook het geval is voor executief functioneren. Hiernaar is binnen het Triple X Syndroom geen onderzoek verricht. Tevens wordt de problematiek met de mentale flexibiliteit binnen het Klinefelter Syndroom ernstiger gedurende de ontwikkeling, wat in verband kan staan met het verlaagde testosteronniveau vanaf de adolescentie. Tot slot lijkt testosteron de activiteit van de prefrontale cortex te beïnvloeden (Volman et al., 2011). Bij het Klinefelter Syndroom is de prefrontale cortex kleiner van stuk dan bij gezonde mannen (Giedd et al., 2007). Hoewel speculatief, is het mogelijk dat het verlaagde testosteronniveau ervoor zorgt dat de prefrontale cortex afwijkend ontwikkelt binnen het Klinefelter Syndroom, waardoor er problemen ontstaan met executief functioneren. Longitudinaal en neuroimaging onderzoek naar verschillende geslachtschromosomale afwijkingen is dan ook noodzakelijk, zodat de rol van testosteron op het executief (dis)functioneren duidelijk wordt.

Er zijn verschillende beperkingen binnen het huidige onderzoek. Mogelijk is de aanwezigheid van ASS-kenmerken onderschat bij de volwassen deelnemers. Zo blijkt uit onderzoek dat volwassenen met het Klinefelter Syndroom de problematiek van hun sociale gedrag onderschatten (Bender et al., 1999). Binnen het huidige onderzoek hebben volwassenen hun sociale gedrag zelf beoordeeld middels een vragenlijst, terwijl ouders dit hebben gedaan voor de kinderen die deelnamen aan het onderzoek. Een aanbeveling voor verder onderzoek is om de ASS-problematiek ook via andere manieren vast te stellen. Daarnaast is het executief functioneren met slechts één meetinstrument onderzocht. Om de conclusies die in het huidige onderzoek zijn genomen te versterken, valt het aan te bevelen om het executief functioneren eveneens te meten met meerdere meetinstrumenten. Verder onderzoek naar het verband tussen ASS-kenmerken en problematiek met executieve functies binnen het Klinefelter Syndroom wordt daarom aanbevolen, de hierboven genoemde implicaties voor vervolgonderzoek in acht nemend. Tevens wordt aangeraden om meerdere executieve functies te onderzoeken. De huidige studie heeft onderzoek gedaan naar ASS-kenmerken in relatie met de executieve functies mentale flexibiliteit en het werkgeheugen. Uit onderzoek blijkt dat verschillende executieve functies (werkgeheugen en respons inhibitie) behoren tot de relatief sterke kanten bij personen met autisme, terwijl andere executieve functies (mentale flexibiliteit en planningsvaardigheden) behoren tot de zwakke kanten (Lopez et al., 2005). Verder onderzoek zal moeten laten blijken of een dergelijk sterkte-zwakke profiel ook zichtbaar is binnen het Klinefelter Syndroom. Dit is tevens klinisch gezien belangrijk, zodat de behandeling van kinderen met het Klinefelter Syndroom zich vervolgens zou kunnen richten op deze specifieke executieve functies. Hierdoor neemt de problematiek met executief functioneren bij volwassenen met het Klinefelter Syndroom mogelijk af.

Referenties

- Abramsky, L. & Chapple, J. (1997). 47,XXY (Klinefelter Syndrome) and 47,XYY: Estimated Rates of and Indication for Postnatal Diagnosis with Implications for Prenatal Counselling. *Prenatal Diagnosis*, 17, 363-368.
- American Psychiatric Association. (2000). *Beknopte Handleiding bij de Diagnostische Criteria van de DSM-IV-TR*. Amsterdam, Nederland: Pearson Assessment and Information.
- Anderson, V. (2001). Assessing Executive Functions in Children: Biological, Psychological, and Developmental Considerations. *Pediatric Rehabilitation*, 4, 119-136.
- Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S. & Allison, C. (2008). The Autism Spectrum Quotient: Children's Version (AQ-Child). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38, 1230-1240.
- Baron-Cohen, S., Hoekstra, R.A., Knickmeyer, R. & Wheelwright, S. (2006). The Autism-Spectrum Quotient (AQ) – Adolescent Version. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 343-350.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J. & Clubley, E. (2001). The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Aspergers Syndrome/High-Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31, 5-17.
- Beauchamp, M.H. & Anderson, V. (2010). SOCIAL: An Integrative Framework for the Development of Social Skills. *Psychological Bulletin*, 136, 39-64.
- Bender, B.G., Harmon, R.J., Linden, M.G., Bucher-Bartelson, B. & Robinson, A. (1999). Psychosocial Competence of Unselected Young Adults with Sex Chromosome Abnormalities. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 88B, 200-206.
- Bender, B.G., Linden, M.G. & Robinson, A. (1993). Neuropsychological Impairment in 42 Adolescents with Sex Chromosome Abnormalities. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 48B, 169-173.
- Berckelaer-Onnes, I.A. (2005). Autisme: van Ziektebeeld naar Orthopedagogische Vraagstelling. In M. H. van IJzendoorn & H. de Frankrijker (Red.), *Pedagogiek in Beeld: Een Inleiding in de Pedagogische Studie van Opvoeding, Onderwijs en Hulpverlening* (p. 237-248). Houten, Nederland: Bohn Stafleu Van Loghum.

- Berg, E.A. (1948). A Simple Objective Technique for Measuring Flexibility in Thinking. *The Journal of General Psychology*, 39, 15-22.
- Bishop, D.V.M., Jacobs, P.A., Lachlan, K., Wellesley, D., Barnicoat, A., Boyd, P.A., Fryer, A., Middlemiss, P., Smithson, S., Metcalfe, K., Shears, D., Leggett, V., Nation, K. & Scerif, G. (2011). Autism, Language and Communication in Children with Sex Chromosome Trisomies. *Archives of Disease in Childhood*, 96, 954-959.
- Bishop, D.V.M. & Scerif, G. (2011). Klinefelter Syndrome as a Window on the Aetiology of Language and Communication Impairments in Children: the Neuroligin-Neurexin Hypothesis. *Acta Paediatrica*, 100, 903-907.
- Blakemore, S.J. & Frith, U. (2005). *The Learning Brain: Lessons for Education*. Malden, MA: Blackwell Publishing.
- 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*, 15, 284-294.
- Bojesen, A., Juul, S. & Gravholt, C.H. (2003). Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 622-626.
- Boone, K.B., Swerdloff, R.S., Miller, B.L., Geschwind, D.H., Razani, J., Lee, A., Gaw Gonzalo, I., Haddad, A., Rankin, K., Lu, P. & Paul, L. (2001). Neuropsychological Profiles of Adults with Klinefelter Syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 446-456.
- Bruining, H., Swaab, H., Kas, M. & Engeland, H. van (2009). Psychiatric Characteristics in a Self-Selected Sample of Boys with Klinefelter Syndrome. *Pediatrics*, 123, 865-870.
- Campbell, J.M. (1998). Internal and External Validity of Seven Wechsler Intelligence Scale for Children – Third Edition Short Forms in a Sample of Psychiatric Inpatients. *Psychological Assessment*, 10, 431-434.
- Chan, A.S., Cheung, M.C., Han, Y.M.Y., Sze, S.L., Leung, W.W., Sum Man, H. & Yee To, C. (2009). Executive Function Deficits and Neural Discordance in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clinical Neurophysiology*, 120, 1107-1115.
- Commissie Testaangelegenheden Nederland. (2005). *COTAN Documentatie*. Verkregen op 26 september, 2011, van http://www.cotandocumentatie.nl/test_details.php?id=99.
- Commissie Testaangelegenheden Nederland. (2006). *COTAN Documentatie*. Verkregen op 26 september, 2011, van http://www.cotandocumentatie.nl/test_details.php?id=384.

- Creswell, C.S. & Skuse, D.H. (1999). Autism in Association with Turner Syndrome: Genetic Implications for Male Vulnerability to Pervasive Developmental Disorders. *Neurocase*, 5, 511-518.
- 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, 15-23.
- Fales, C.L., Knowlton, B.J., Holyoak, K.J., Geschwind, D.H., Swerdloff, R.S. & Gaw Gonzalo, I. (2003). Working Memory and Relational Reasoning in Klinefelter Syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 839-846.
- Geschwind, D.H., Boone, K.B., Miller, B.L. & Swerdloff, R.S. (2000). Neurobehavioral Phenotype of Klinefelter Syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6, 107-116.
- Geurts, H.M., Corbett, B. & Solomon, M. (2009). The Paradox of Cognitive Flexibility in Autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 13, 74-82.
- Giedd, J.N., Clasen, L.S., Wallace, G.L., Lenroot, R.K., Lerch, J.P., Molloy Wells, E., Blumenthal, J.D., Nelson, J.E., Tossell, J.W., Stayer, C., Evans, A.C. & Samango-Sprouse, C.A. (2007). XXY (Klinefelter Syndrome): A Pediatric Quantitative Brain Magnetic Resonance Imaging Case-Control Study. *Pediatrics*, 119, 232-240.
- Greve, K.W., Stickler, T.R., Love, J.M., Bianchini, K.J. & Stanford, M.S. (2005). Latent Structure of the Wisconsin Card Sorting Test: A Confirmatory Factor Analytic Study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 355-364.
- Huizinga, M. & Molen, M.W. van der (2007). Age-Group Differences in Set-Switching and Set-Maintenance on the Wisconsin Card Sorting Task. *Developmental Neuropsychology*, 31, 193-215.
- Itti, E., Gaw Gonzalo, I.T., Pawlikowska-Haddal, A., Boone, K.B., Mlikotic, A., Itti, L., Mishkin, F.S. & Swerdloff, R.S. (2006). The Structural Brain Correlates of Cognitive Deficits in Adults with Klinefelter's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 1423-1427.
- Jacobs, P.A. & Strong, J.A. (1959). A Case of Human Intersexuality Having a Possible XXY Sex-Determining Mechanism. *Nature*, 183, 302-303.
- Jha, P., Sheth, D. & Ghaziuddin, M. (2007). Autism Spectrum Disorder and Klinefelter Syndrome. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 16, 305-308.

- Klinefelter, H.F., Reifenstein, E.C. & Albright, F. (1942). Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2, 615-627.
- Lee, N.R., Wallace, G.L, Clasen, L.S., Lenroot, R.K., Blumenthal, J.D., White, S.L., Celano, M.J. & Giedd, J.N. (2011). Executive Function in Young Males with Klinefelter (XXY) Syndrome with and without Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 522-530.
- Lopez, B.R., Lincoln, A.J., Ozonoff, S., Lai, Z. (2005). Examining the Relationship between Executive Functions and Restricted, Repetitive Symptoms of Autistic Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 445-460.
- Mazzocco, M.M.M. & Hanich, L.B. (2010). Math Achievement, Numerical Processing, and Executive Functions in Girls with Turner Syndrome: Do Girls with Turner Syndrome Have Math Learning Disability?. *Learning and Individual Differences*, 20, 70-81.
- Merhar, S.L. & Manning-Courtney, P. (2007). Two Boys with 47,XXY and Autism. *Journal Of Autism and Developmental Disorders*, 37, 840-846.
- Morris, J.K., Alberman, E., Scott, C. & Jacobs, P. (2008). Is the Prevalence of Klinefelter Syndrome Increasing?. *European Journal of Human Genetics*, 16, 163-170.
- Ozonoff, S., Pennington, B.F. & Rogers, S.J. (1991). Executive Function Deficits in High-Functioning Autistic Individuals: Relationship to Theory of Mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32, 1081-1105.
- Pellicano, E. (2007). Links Between Theory of Mind and Executive Function in Young Children with Autism: Clues to Developmental Primacy. *Developmental Psychology*, 43, 974-990.
- Polgár, P., Réthelyi, J.M., Bálint, S., Komlósi, S., Czobor, P., & Bitter, I. (2010). Executive Function in Deficit Schizophrenia: What Do the Dimensions of the Wisconsin Card Sorting Test Tell Us?. *Schizophrenia Research*, 122, 85-93.
- Rijn, S. van, Aleman, A., Sonnevile, L. de & Swaab, H. (2009). Cognitive Mechanisms Underlying Disorganization of Thought in a Genetic Syndrome (47,XXY). *Schizophrenia Research*, 112, 91-98.
- Rijn, S. van, Aleman, A., Swaab, H. & Kahn, R.S. (2006b). Klinefelter's Syndrome (Karyotype 47,XXY) and Schizophrenia-spectrum pathology. *British Journal of Psychiatry*, 189, 459-460.

- Rijn, S. van, Aleman, A., Swaab, H., Vink, M., Sommer, I. & Kahn, R.S. (2008b). Effects of an Extra X Chromosome on Language Lateralization: An fMRI Study with Klinefelter Men (47,XXY). *Schizophrenia Research*, *101*, 17-25.
- Rijn, S. van & Swaab, H. (2011). Vulnerability for Psychopathology in Klinefelter Syndrome: Age-Specific and Cognitive-Specific Risk Profiles. *Acta Paediatrica*, *100*, 908-916.
- Rijn, S. van, Swaab, H., Aleman, A. & Kahn, R.S. (2006a). X Chromosomal Effects on Social Cognitive Processing and Emotion Regulation: A Study with Klinefelter Men (47,XXY). *Schizophrenia Research*, *84*, 194-203.
- Rijn, S. van, Swaab, H., Aleman, A. & Kahn, R.S. (2008a). Social Behavior and Autism Traits in a Sex Chromosomal Disorder: Klinefelter (47XXY) Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *38*, 1634-1641.
- Ross, J.L., Zeger, M.P.D., Kushner, H., Zinn, A.R. & Roeltgen, D.P. (2009). An Extra X or Y Chromosome: Contrasting the Cognitive and Motor Phenotypes in Childhood in Boys with 47,XXX Syndrome or 47,XXY Klinefelter Syndrome. *Developmental Disabilities*, *15*, 309-317.
- Salbenblatt, J.A., Bender, B.G., Puck, M.H., Robinson, A., Faiman, C. & Winter, J.S.D. (1985). Pituitary-Gonadal Function in Klinefelter Syndrome before and during Puberty. *Pediatric Research*, *19*, 82-86.
- Sanders, J., Johnson, K.A., Garavan, H., Gill, M. & Gallagher, L. (2008). A Review of Neuropsychological and Neuroimaging Research in Autistic Spectrum Disorders: Attention, Inhibition and Cognitive Flexibility. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *2*, 1-16.
- Skuse, D.H. (2006). Sexual Dimorphism in Cognition and Behaviour: The Role of X-Linked Genes. *European Journal of Endocrinology*, *155*, 99-106.
- Solomon, M., Ozonoff, S.J., Ursu, S., Ravizza, S., Cummings, N., Ly, S. & Carter, C.S. (2009). The Neural Substrates of Cognitive Control Deficits in Autism Spectrum Disorders. *Neuropsychologia*, *47*, 2515-2526.
- Tate, R.L., Perdices, M. & Maggiotto, S. (1998). Stability of the Wisconsin Card Sorting Test and the Determination of Reliability of Change in Scores. *The Clinical Neuropsychologist*, *12*, 348-357.
- Temple, C.M. & Sanfilippo, P.M. (2003). Executive Skills in Klinefelter's Syndrome. *Neuropsychologica*, *41*, 1547-1559.

- Verté, S., Geurts, H.M., Roeyers, H., Oosterlaan, J. & Sergeant, J.A. (2006). Executive Functioning in Children with an Autism Spectrum Disorder: Can We Differentiate Within the Spectrum?. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 351-372.
- Visootsak, J. & Graham, J.M. (2009). Social Function in Multiple X and Y Chromosome Disorders: XXY, XYY, XXYY, XXXY. *Developmental Disabilities*, 15, 328-332.
- Volman, I., Toni, I., Verhagen, L. & Roelofs, K. (2011). Endogenous Testosterone Modulates Prefrontal-Amygdala Connectivity during Social Emotional Behavior. *Cerebral Cortex*, 21, 2282-2290.
- White, S.J., Burgess, P.W. & Hill, E.L. (2009). Impairments on “Open-Ended” Executive Function Tests in Autism. *Autism Research*, 2, 138-147.