

# **Schizotypie en denkstoornissen bij kinderen met een extra x-chromosoom**

**M.C.M. van der Krogt**

**0837768**

**Universiteit Leiden, Nederland  
Faculteit Sociale Wetenschappen  
Masterscriptie Orthopedagogiek  
Begeleiders: Sophie van Rijn  
Hanna Swaab  
September 2012**



## Voorwoord

Het laatste half jaar van de masteropleiding Orthopedagogiek is gewijd aan het schrijven van een masterscriptie. Deze scriptie is onderdeel van het masterproject Neuropedagogiek en Ontwikkelingsstoornissen, met als titel '*Het syndroom van Klinefelter en autisme: de ontwikkeling van een 'self-management' training*'. Het voornaamste doel van dit masterproject is het onderzoek naar de risico's op ernstige sociale beperkingen en autisme bij jongens met het syndroom van Klinefelter, waarbij ook de onderliggende oorzaken onderzocht worden. Daarnaast wordt onderzocht hoe beïnvloedbaar de risico's zijn, door een 'self-management' training aan te bieden aan de jongens met Klinefelter. Mijn persoonlijke motivatie voor het kiezen van dit thema is mijn interesse in de neuropedagogiek en ontwikkelingsstoornissen. Doordat ik tijdens het onderzoek (neuro)psychologische tests heb afgenomen en neuropsychologische verslagen heb gemaakt, heb ik praktische kennis opgedaan. Daarom gaat mijn dank uit naar de kinderen en adolescenten waarbij de taken afgenomen zijn en de ouders die de tijd hebben genomen om de vragenlijsten in te vullen. Daarnaast wil ik de begeleiders van dit onderzoek bedanken, Sophie van Rijn en Hanna Swaab. Zij hebben gezorgd voor een fijne begeleiding met goede uitleg en feedback.

Mandy van der Krogt

*Leiden, September 2012*

## **Abstract**

In dit onderzoek is onderzocht of kinderen met een extra x-chromosoom kwetsbaarder zijn voor de ontwikkeling van schizotypische kenmerken en daarmee een mogelijk verhoogd risico hebben op psychotische stoornissen. Bij 150 kinderen tussen de 7 en 20 jaar zijn de Kiddie Formal Thought Disorder Story game (kFTDS) en de Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ-k) afgenomen. De steekproef bestaat uit 95 controlekinderen, 32 jongens met Klinefelter en 26 meisjes met Triple-X. De resultaten wijzen uit dat de klinische groep kinderen met een extra x-chromosoom meer schizotypische kenmerken en denkfouten laat zien dan de controlekinderen. Er kan dus geconcludeerd worden dat zij op kinderleeftijd al meer moeite hebben met de regulatie van hun denken dan controlekinderen, waardoor het belangrijk is dat er vroegtijdig gelet wordt op voorlopers van psychoses. Daarnaast zijn de resultaten een indicatie voor de rol van het extra x-chromosoom in de kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van een psychose.

## Inhoudsopgave

<b>1. Inleiding</b>	6
<b>2. Methoden</b>	9
2.1 Onderzoeksgroep	9
2.2 Meetinstrumenten	10
2.2.1 <i>Schizotypische kenmerken</i>	10
2.2.2 <i>Denkstoornissen</i>	11
2.3 Procedure	12
2.4 Data-analyseplan	12
<b>3. Resultaten</b>	13
3.1 Data screening	13
3.2 Statistische analyses	13
3.2.1 <i>Denkstoornissen</i>	13
3.2.2 <i>Schizotypische kenmerken</i>	14
3.2.3 <i>Correlatie met taal</i>	16
<b>4. Discussie</b>	16
<b>Literatuurlijst</b>	20

## 1. Inleiding

Kwetsbaar gedrag, een kwetsbare ontwikkeling en neuropsychologische kwetsbaarheid zijn geassocieerd met een verhoogd risico op de ontwikkeling van een psychose (Bogren, Mattisson, Tambs, Horstmann, Munk-Jørgensen & Nettelblatt, 2010). Daardoor kunnen mensen met een stoornis of een syndroom meer risico hebben op de ontwikkeling van een psychose. Dat is bijvoorbeeld het geval bij mannen met het Klinefeltersyndroom (47, XXY) en bij vrouwen met het Triple-X syndroom (47, XXX) (DeLisi et al., 1994; Otter, Schrandt-Stumpel & Curfs, 2010). Over de kwetsbaarheid voor psychoses bij kinderen met een extra x-chromosoom is nog maar weinig bekend. Daarom wordt in dit onderzoek gekeken naar jongens en meisjes met een extra x-chromosoom en de kwetsbaarheid voor psychoses.

Het krijgen van een extra x-chromosoom gebeurt door een onjuiste verdeling van de chromosomen bij de meiose (non-disjunctie) of door een fout in de celdeling in het vroege embryonale stadium (Zijlstra & Swaab, 2011). Het is de meest voorkomende geslachtschromosoomgebonden aandoening. Bij jongens wordt dit het Klinefelter syndroom genoemd (47, XXY). De prevalentie van het syndroom van Klinefelter is ongeveer 1 op de 600 geboorten, maar er is sprake van onderdiagnose (Bojesen, Juul & Gravholt, 2003). Slechts één vierde van de volwassen mannen met het Klinefelter syndroom is gediagnosticeerd, waarvan maar bij minder dan 10% de diagnose voor de puberteit is vastgesteld. Ongeveer 26% wordt gediagnosticeerd in de adolescentie en de volwassenheid, door onderontwikkelde testes, borstvorming of onvruchtbaarheid (Bojesen et al., 2003). Bij meisjes wordt het hebben van een derde x-chromosoom het Triple-X syndroom (47, XXX) genoemd. De incidentie van Triple-X is ongeveer 1 op de 1000 vrouwen, maar ook hier is sprake van onderdiagnose (Otter, Schrandt-Stumpel & Curfs, 2010).

Een extra x-chromosoom heeft invloed op de ontwikkeling van de hersenen, door bijvoorbeeld de afwijking in testosteron bij jongens met het syndroom van Klinefelter en de excessieve voortbrenging van genen op de geslachtshormonen (DeLisi et al., 2005). Daardoor hebben zij een grotere kans op ontwikkelingsproblemen. Zo hebben jongens met Klinefelter onder andere vaak zwakke taalvaardigheden, leerproblemen, een niet optimale motorische ontwikkeling en een zwakke sociale cognitie, waardoor ze te maken kunnen krijgen met moeilijkheden op sociaal en psychosociaal gebied (Mandoki, Summer, Hoffman & Riconda, 1991). De meisjes met het Triple-X syndroom kunnen ook te maken krijgen met onder andere een achterstand in de taalontwikkeling, motorische problemen en een versnelde lichamelijke groei. Het IQ is bij kinderen met een extra x-chromosoom gemiddeld lager dan dat van

controlekinderen, waarbij het verbale IQ door de achterstand in de taalontwikkeling lager is dan het performale IQ (Otter et al., 2010).

Naast de genoemde problemen die individuen met een extra x-chromosoom kunnen ondervinden, hebben zij ook een hoger risico op het ontwikkelen van een psychotische stoornis (DeLisi et al., 1994). Volwassen mannen gediagnosticeerd met het Klinefeltersyndroom, hebben bij het verlaten van het ziekenhuis 4.97 keer vaker te maken met psychoses dan de controlegroep (Bojesen, Juul, Birkebaek & Gravholt, 2006). Daarnaast lijkt er bij volwassen vrouwen met het Triple-X syndroom ook vaker sprake te zijn van een psychose dan bij de controlegroep (Otter et al., 2010; Woodhouse, Holland, McLean & Reveley, 1992). De psychose bestaat bij hen voornamelijk uit paranoïde symptomen, die samenhangen met een laag en onstabiel gevoel van eigenwaarde (Otter et al., 2010).

Een psychotische stoornis omvat symptomen zoals wanen, hallucinaties, formele denkstoornissen, gedesorganiseerd of catatoon gedrag en negatieve symptomen (Eussen & Duyx, 2009). Wanen en hallucinaties vormen samen de positieve symptomen. Het hebben van wanen houdt in dat de patiënt de controle over zijn denken verliest en hallucinaties zijn stemmen die het gedrag becommentariëren. De formele denkstoornissen en het gedesorganiseerde gedrag vormen samen het cluster 'cognitieve desorganisatie'. Door formele denkstoornissen wordt de spraak van de patiënt verward of onsamenhangend. Gedesorganiseerd gedrag kan zich uiten in zelfverwaarlozing of clownesk gedrag en een catatone patiënt blijft urenlang in dezelfde houding staan (Eussen & Duyx, 2009). Schizofrenie is een voorbeeld van een psychotische stoornis die uit drie verschillende fasen bestaat; de prodromale fase, de psychose en de restfase. De prodromale fase gaat vooraf aan de psychose en bestaat uit verschijnselen zoals verminderde aandacht, apathie, depressieve stemming en prikkelbaarheid (Eussen & Duyx, 2009). Voorspellers van schizofrenie zijn dan ook geneigdheid tot angst, sociale sensitiviteit, slechte concentratie en achterdocht (Bogren et al., 2010).

Over het algemeen komen psychotische stoornissen, zoals schizofrenie, bijna niet in de kinderleeftijd voor. Op jonge leeftijd zijn er in de ontwikkeling wel al vaker voorspellers van psychoses te zien, in plaats van een daadwerkelijke psychotische stoornis. Deze risicofactoren worden schizotypische kenmerken genoemd (Raine, 1991). Schizotypische kenmerken zijn bijvoorbeeld sociale angst, vreemde spraak en magisch denken. In de studie van Van Rijn & Swaab (2011) is onderzoek gedaan naar deze schizotypische kenmerken. De volwassenen met Klinefelter scoorden in deze studie hoger op alle domeinen van schizotypische kenmerken dan de controlepersonen. In deze studie scoorden zelfs de kinderen

met het Klinefeltersyndroom hoger op schizotypie. Zij lieten meer desorganisatie zien dan controlekinderen. Uit ander onderzoek is ook gebleken dat jongens met het Klinefeltersyndroom meer psychotische symptomen laten zien dan controlekinderen (Bruining, Swaab, Kas & Van Engeland, 2009). Bij 45% van deze jongens werden psychotische symptomen gerapporteerd. Deze symptomen bestonden voornamelijk uit hallucinaties en wanen. Van deze groep jongens met psychotische symptomen werd bij 8% (4 van de 51) de psychotische stoornis nao (niet anderszins omschreven) gevonden, waarbij er sprake was van psychotische symptomen met een duidelijke verandering van het gedrag. Daarnaast voldeed één van deze jongens (2%) aan de criteria van een schizo-affectieve stoornis en één jongen (2%) aan de criteria voor schizofrenie, het ongeorganiseerde subtype (Bruining, Swaab, Kas & Van Engeland, 2009). In de studie van Kumra et al. (1998) is ook gekeken naar de ‘zeldzame’ groep kinderen met een psychotische stoornis. In de normale populatie is de prevalentie van chromosoomafwijkingen ongeveer 1 op de 426 kinderen (0,23%), maar in deze groep kinderen met een psychotische stoornis is bij 6.1% chromosoomafwijkingen gevonden. De kinderen met de chromosoomafwijking (XXY, XYY en X0) waren voor het onderzoek echter nog niet gediagnosticeerd met deze chromosoomafwijking (Kumra et al., 1998).

In dit onderzoek wordt onderzocht of jongens met het Klinefeltersyndroom en meisjes met het Triple-X syndroom kwetsbaarder zijn voor de ontwikkeling van een psychose dan controlekinderen. In eerdere onderzoeken is hiervoor nog geen duidelijk bewijs gevonden. Het vernieuwende aan dit onderzoek is dat de steekproef bestaat uit kinderen en jongeren met een extra x-chromosoom in plaats van uit volwassenen met een extra x-chromosoom en dat er behalve van een vragenlijst, ook gebruik gemaakt wordt van een prestatietest. Daardoor kan er uitgebreider onderzoek gedaan worden naar de desorganisatie. Daarnaast bestaat de steekproef uit jongens en meisjes, wat interessant is omdat hierdoor een aanwijzing voor de rol van het extra x-chromosoom naar boven kan komen. Als blijkt dat de meisjes met een extra x-chromosoom ook kwetsbaarder zijn voor psychoses, is dit een indicatie voor de rol van het extra x-chromosoom in de kwetsbaarheid. In het onderzoek wordt gekeken of de groepen met het extra x-chromosoom in deze steekproef hogere niveaus van schizotypische kenmerken laten zien dan de controlegroepen. Daarbij wordt gekeken of er sprake is van een interactie-effect wat betreft het verschil tussen de controlejongens en de Klinefelterjongens en de controlemeisjes en de Triple-X meisjes. Als blijkt dat er geen interactie-effect is en de Klinefelterjongens en Triple-X meisjes beiden hoger scoren dan de controlekinderen, is dat een indicatie voor de rol van het x-chromosoom in de ontwikkeling van een psychose.



In deze studie wordt de SPQ (Raine, 1991) gebruikt om schizotypische kenmerken, die de kwetsbaarheid voor psychoses aangeven, te meten. Maar omdat het meten van schizotypische kenmerken door middel van een vragenlijst vraagt om zelfreflectie en dit voor kinderen nog moeilijk is, wordt er in dit onderzoek ook gebruik gemaakt van de kFTDS (Caplan, Guthrie & Fish, 1989). Dit is een aanvullende en verdiepende manier om subtiele voorspellers en kenmerken van schizofrenie te meten. De kFTDS is namelijk een sensitief (79%) instrument voor het meten van formele denkstoornissen. Formele denkstoornissen in de kindertijd kunnen voorspellers zijn van psychotische symptomen of schizofrenie in de volwassenheid (Ott et al., 2001). Bij deze methode is er geen zelfreflectie nodig van de kinderen, omdat er spraaksamples gescoord worden op onder andere logica en coherentie. Hierbij wordt er vanuit gegaan dat de spraak een reflectie is van de organisatie van de denkprocessen van het kind (Caplan et al., 1989).

Verwacht wordt dat de klinische kinderen met het extra x-chromosoom hogere niveaus van schizotypische kenmerken laat zien dan de controlekinderen, omdat dit uit eerdere onderzoeken met volwassenen ook is gebleken (DeLisi et al., 1994; Bojesen et al., 2006). Het is van belang dat deze onderzoeksvraag beantwoord wordt, omdat het model van een extra x-chromosoom als genetisch model voor de etiologie van schizofrenie en psychoses gebruikt kan worden wanneer uit dit onderzoek aanwijzingen komen voor invloed van het extra x-chromosoom.

## **2. Methoden**

### **2.1 Onderzoeksgroep**

De onderzoeksgroep bestaat uit 150 kinderen tussen de 7 en 20 jaar. De gemiddelde leeftijd van de controlegroep is 12.1 jaar ( $SD = 2.86$ ) en de gemiddelde leeftijd van de klinische groep is 12.9 jaar ( $SD = 2.99$ ). De klinische groep en de controlegroep zijn gematcht op leeftijd, waardoor de twee groepen wat betreft leeftijd niet significant verschillen en er dus geen leeftijdseffect kan zijn. De controlegroep bestaat uit 95 kinderen, waarvan 43 jongens en 52 meisjes, en de klinische groep met een extra x-chromosoom bestaat uit 55 kinderen, waarvan 32 jongens en 26 meisjes. Exclusiecriteria voor de controlegroep waren een IQ lager dan 70 en een klinische score op de CBCL. Voor de Klinefeltergroep gold dat zij geen neurologische beschadigingen of beperkingen mochten hebben.

De werving van de controlegroep heeft plaatsgevonden van november 2009 tot juni 2010 op negen verschillende basisscholen in steden in het westen van Nederland. De Klinefeltergroep en Triple-X groep zijn geworven via verschillende centra voor genetica in

Nederland en buitenland (Leuven, België), via contactverenigingen voor Triple X en Klinfelter en via het ambulatorium van de afdeling orthopedagogiek op de Universiteit van Leiden.

## **2.2 Meetinstrumenten**

### *2.2.1 Schizotypische kenmerken*

De Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ; Raine, 1991) meet schizotypische trekken. De vragenlijst is een indicator voor genetische kwetsbaarheid voor psychoses, omdat er een toename van schizotypische kenmerken te zien is in familieleden van patiënten met schizofrenie die evenredig is met het risico van schizofrenie en de mate van verwantschap met het aangetaste familielid (Vollema, Sitskoorn, Appels & Kahn, 2002). De Nederlandse vertaling/bewerking is gemaakt door Meinte Vollema (Vollema & Hoijtink, 2000). Deze bewerking is door Mirjam Sprong aangepast op adolescentenniveau (Sprong et al., 2008). Sophie van Rijn, Marit Bierman en Hanna Swaab hebben de vragenlijst voor adolescenten aangepast voor kinderen vanaf negen jaar, door de woordkeuze af te stemmen op deze jongere doelgroep. De vragenlijst wordt ingevuld door het kind of de adolescent zelf en bestaat uit 74 stellingen die beantwoord worden met ‘Klopt’ of ‘Klopt niet’. Voor het antwoord ‘Klopt’ wordt één punt gerekend en voor het antwoord ‘Klopt niet’ worden nul punten gerekend. Een hogere score indiceert hogere niveaus van schizotypische trekken.

De vragenlijst bestaat uit tien individuele subschalen, namelijk betrekkingsideeën, waanstemming, sociale angst, magisch denken, ongewone perceptuele ervaringen, vreemd/excentriek gedrag, geen intieme vrienden, vreemde spraak, beperkt affect en achterdocht. Door middel van factor analyse zijn deze subschalen opgedeeld in drie dimensies van schizofrenie, namelijk positieve symptomen, negatieve symptomen en desorganisatie. Positieve symptomen zijn onder andere ongewone perceptuele ervaringen en magisch denken, negatieve symptomen zijn onder andere sociale angst en geen intieme vrienden en desorganisatie omvat vreemde spraak en vreemd/excentriek gedrag.

Stellingen die in de vragenlijst voorkomen en bij de dimensie positieve symptomen horen zijn bijvoorbeeld ‘Ik heb vaak het gevoel dat anderen mij kwaad willen doen’, ‘Ik hoor vaak een stem, die mijn gedachten hardop uitspreekt’ en ‘Ik heb vaak het gevoel dat anderen nare dingen met me willen doen’. Voorbeelden van stellingen die bij de dimensie negatieve symptomen horen zijn ‘Ik bemoei me meestal weinig met andere kinderen’ en ‘Ik voel me vaak zenuwachtig wanneer ik in een groep onbekende kinderen ben’. Stellingen van de

dimensie desorganisatie zijn ‘Soms zeggen anderen tegen me dat ik verwarrende dingen zeg en dat ze me niet snappen’ en ‘Ik heb een paar vreemde of rare gewoontes’.

De betrouwbaarheid en interne consistentie van de SPQ zijn met een testhertestbetrouwbaarheid van .82 en een interne betrouwbaarheid van .91 hoog (Raine, A. 1991).

### 2.2.2 Denkstoornissen

De Kiddie Formal Thought Disorder Story Game (kFTDS; Caplan, Guthrie & Fish, 1989) meet indicatoren voor formele denkstoornissen die voorkomen bij kinderen met schizofrenie. De Nederlandse vertaling is gemaakt door Esther de Bruin (De Bruin, Verheij, Wiegman & Ferdinand, 2007). Het kind of de adolescent krijgt twee verhalen te horen en moet na afloop van elk verhaal een aantal standaardvragen van de testleider beantwoorden. De vragen gaan onder andere over de mening van het kind over de verhalen, of het verhaal echt gebeurd zou kunnen zijn en of het kind zelf in spoken/geesten gelooft. Na deze twee verhalen is het de bedoeling dat het kind of de adolescent zelf een verhaal vertelt, waarbij hij/zij mag kiezen tussen vier onderwerpen. De testafname duurt 20 tot 30 minuten. De antwoorden en het verhaal worden opgenomen, zodat een getrainde professional de spraaksample na afloop kan scoren.

De spraaksample wordt gescoord aan de hand van denkfouten. De somscore van de denkfouten wordt berekend per uitspraak per minuut. De denkfouten zijn opgedeeld in vijf soorten, namelijk onlogisch denken, losse associaties, doorassociëren, incoherentie en afgeleide fouten. Een onlogisch antwoord is bijvoorbeeld ongepast gebruik van oorzaak-gevolg relaties. Een losse associatie is wanneer het kind van onderwerp verandert naar een nieuw, niet gerelateerd onderwerp en van incoherentie is sprake wanneer het kind van de hak op de tak springt in zijn verhaal.

De somscore van onlogisch denken en losse associaties van de kFTDS is een betrouwbare ( $\kappa = 0.77$ ), sensitieve (79%) en specifieke (90%) indicator van schizofrenie in het onderzoek van Caplan et al. (1989). Onlogisch denken en losse associaties zijn dus valide metingen voor formele denkstoornissen in de kindertijd. Incoherentie werd nauwelijks gerapporteerd, waardoor de betrouwbaarheid hiervan niet gemeten kon worden. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de somscore van onlogisch denken en losse associaties was goed en consistent tussen diagnostische groepen en verschillende beoordelaars. In dit onderzoek zijn er ook twee onafhankelijk, getrainde beoordelaars van de spraaksamples.

### **2.3 Procedure**

Om proefpersonen te werven voor de Klinefeltergroep zijn centra voor genetica en contactgroepen benaderd en voor de werving van de controlegroep zijn basisscholen benaderd. De proefpersonen hebben een uitgebreide uitleg over het onderzoek gekregen, mondeling en op papier. Bij kinderen jonger dan 12 jaar hebben de ouders/verzorgers het toestemmingsformulier getekend en bij jongeren van 12 jaar of ouder hebben het kind en de ouders/verzorgers het formulier getekend.

De controlegroep is thuis of op school getest, in een ruimte met zo min mogelijk prikkels. De klinische groep kinderen met een extra x-chromosoom is getest in klinische instellingen, zoals het ambulatorium en het ziekenhuis waar ze gediagnosticeerd zijn. De taken van het onderzoek zijn afgenomen door getrainde onderzoekers die ervaring hebben met het doen van psychologisch onderzoek bij deze doelgroep. Alle taken zijn tijdens twee ochtenden afgenomen, die beiden ongeveer twee en een half uur duurden met vijftien minuten pauze. Aan het einde van de tweede ochtend ontvingen alle proefpersonen een vvv-bon als dank voor het meedoen aan het onderzoek. De ouders en verzorgers hebben thuis de vragenlijsten ingevuld. Alle proefpersonen hebben een neuropsychologisch rapport ontvangen met een kort overzicht van de prestaties op een aantal taken. De taken en vragenlijsten zijn gescoord en verwerkt volgens de passende gestandaardiseerde methoden.

### **2.4 Data-analyseplan**

In dit onderzoek wordt onderzocht of schizotypische kenmerken en denkstoornissen meer voorkomen in de klinische groep kinderen met een extra X chromosoom dan in de controlegroep. Dit wordt gedaan met behulp van een multivariate variantie-analyse (MANOVA). Er wordt gekeken of de populatiegemiddelden van de SPQ en de kFTDS van de klinische groep en de controlegroep van elkaar verschillen. Daarbij wordt geslacht meegenomen als tweede onafhankelijke variabele, zodat er gekeken kan worden naar een eventueel interactie-effect tussen geslacht en groep. Op deze manier wordt duidelijk of het verschil in SPQ- en kFTDSscore tussen controlejongens en Klinefelterjongens net zo groot is als tussen controlemeisjes en Triple-X meisjes. Als laatste wordt gekeken naar de correlatie tussen de scores en woordenschat, om te zien of de taalvaardigheid invloed heeft op de uitkomsten.

### 3. Resultaten

#### 3.1 Data screening

In totaal bestaat de steekproef uit 150 kinderen. De steekproef bestaat uit een klinische groep kinderen met een extra x-chromosoom en controlekinderen, jongens en meisjes. Zie Tabel 1 voor de aantallen per subgroep. De leeftijd van de kinderen ligt tussen de 7 en 20 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 12.4 jaar ( $SD = 2.92$ ) en een mediaan van 11.6 jaar. De gemiddelde leeftijd van de controlegroep is 12.1 jaar ( $SD = 2.86$ ) en de gemiddelde leeftijd van de klinische groep 12.9 jaar ( $SD = 2.99$ ) is. De gemiddelde normscore voor woordenschat van de klinische kinderen is 5.1 ( $SD = 0.47$ ) en de gemiddelde normscore voor woordenschat van de controlekinderen is 10.9 ( $SD = 0.29$ ). Het verschil tussen de gemiddelde normscores van de klinische groep en de controlegroep is significant verschillend,  $F(1,141) = 122.39$ ,  $p < 0.05$ . De klinische groep kinderen scoort dus significant lager op woordenschat dan de controlekinderen.

**Tabel 1.** Aantal kinderen per subgroep.

	Jongens	Meisjes	Totaal
Controle	43	52	95
Klinisch	32	23	55
Totaal	75	75	150

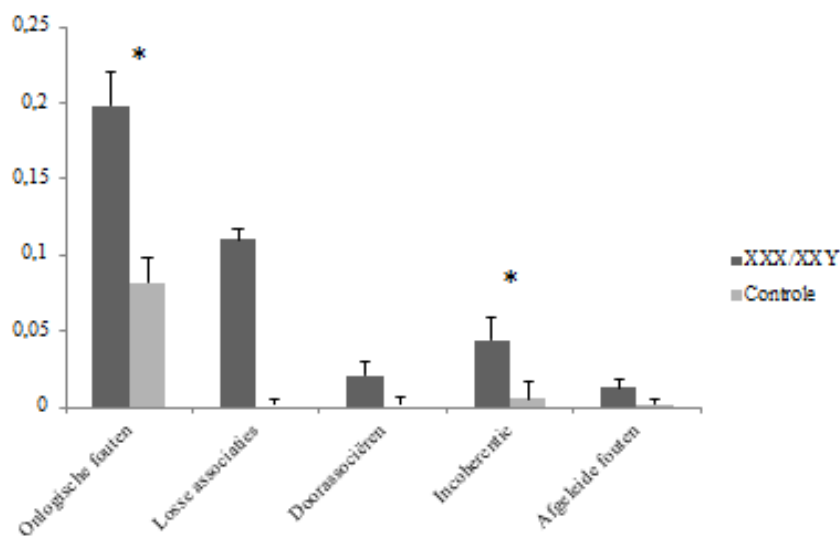
#### 3.2 Statistische analyses

##### 3.2.1 Denkstoornissen

Voor de kFTDS-totaalscore wordt een significant hoofdeffect gevonden voor groep,  $F(5,132) = 5.30$ ,  $p < 0.05$ . Gekeken naar de subschalen van de kFTDS, blijkt dat de subschalen ‘onlogische fouten’,  $F(1,139) = 16.73$ ,  $p < 0.05$ , en ‘incoherentie’,  $F(1,139) = 4.19$ ,  $p < 0.05$ , significant zijn voor groep. Op deze subschalen scoren de individuen met een extra x-chromosoom significant hoger dan de controlepersonen. Zie Figuur 1 voor de gemiddelde scores en standaarddeviaties per groep en per subschaal van de kFTDS. Voor de kFTDS-score wordt geen significant effect gevonden voor geslacht,  $F(5,132) = 1.22$ ,  $p > 0.05$ . Tussen groep en geslacht is er wat betreft de kFTDS-score een overall multivariaat interactie-effect,  $F(5,132) = 3.00$ ,  $p < 0.05$ . Wanneer er gekeken wordt naar het univariate interactie-effect bij de aparte subschalen, blijkt er echter geen één significant te zijn. Het verschil tussen de

controlejongens en de Klinefelterjongens is dus even groot als het verschil tussen de controlemeisjes en de Triple-X meisjes.

De effectgrootte van de significante subschaal ‘onlogische fouten’ voor groepen uitgedrukt in cohen’s  $d$  is 0,69. Dit wijst op een middelgroot effect. De effectgrootte van de significante subschaal ‘incoherentie’ voor groepen uitgedrukt in cohen’s  $d$  is 0,41. Dit wijst op een klein effect.

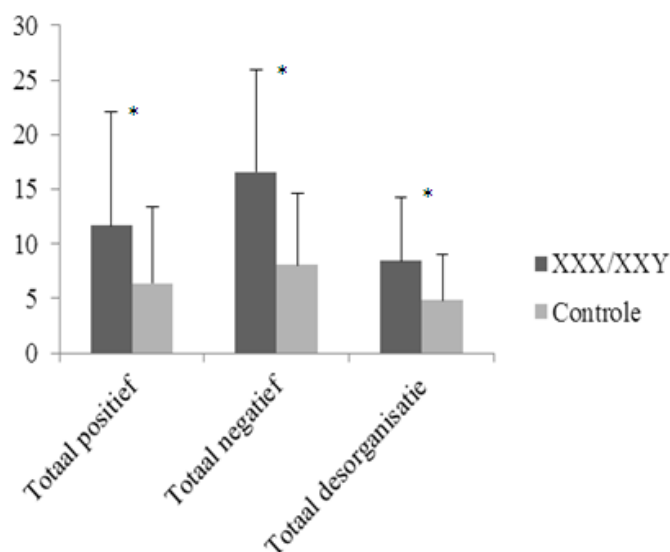


*Figuur 1.* Gemiddelden en standaarddeviaties voor de subschalen van de kFTDS, opgedeeld in klinische groep (XXX/XXY) en controlegroep. Op de subschalen ‘onlogische fouten’ en ‘incoherentie’ (zie \*) scoorden de individuen met een extra x-chromosoom significant hoger dan de controlegroep.

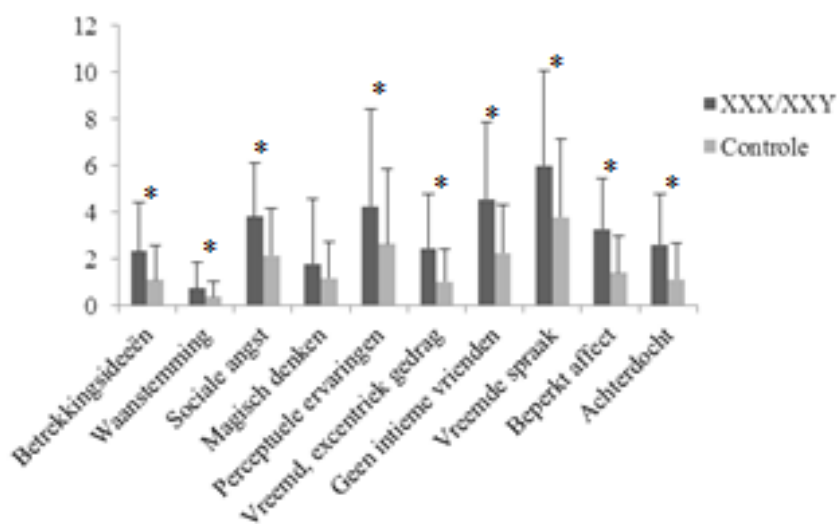
### 3.2.2 Schizotypische kenmerken

Voor de SPQ-totaalscore wordt ook een significant hoofdeffect gevonden voor groep,  $F(10,132) = 4.91, p < 0.05$ . Op de drie totaalschalen, totaal positief, totaal negatief en totaal desorganisatie, scoren de individuen met een extra x-chromosoom significant hoger dan de controlepersonen, zie Figuur 2. Voor negen subschalen wordt een significant hoofdeffect gevonden voor groep, behalve voor de subschaal ‘magisch denken’. Zie Figuur 3 voor de gemiddelde scores en standaarddeviaties per groep en per subschaal van de SPQ. Voor de SPQ-score wordt geen significant effect gevonden voor geslacht,  $F(10,132) = 1.05, p > 0.05$ , en er is geen interactie-effect tussen groep en geslacht,  $F(10,132) = 1.18, p > 0.05$ .

De effectgroottes tussen groepen uitgedrukt in cohen’s  $d$  zijn respectievelijk 0,61, 1,07 en 0,73 voor de SPQ totaalschalen positief, negatief en desorganisatie. Dit wijst op een middelgroot en groot effect.



*Figuur 2.* Gemiddelden en standaarddeviaties voor de drie totaalschalen van de SPQ, opgedeeld in klinische groep (XXX/XXY) en controlegroep. Op alle drie de totaalschalen (zie \*) scoorden de individuen met een extra x-chromosoom significant hoger dan de controlegroep.



*Figuur 3.* Gemiddelden en standaarddeviaties voor de subschalen van de SPQ, opgedeeld in klinische groep (XXX/XXY) en controlegroep. Op de meeste subschalen (zie \*) scoorden de individuen met een extra x-chromosoom significant hoger dan de controlegroep.

### 3.2.3 Correlatie met taal

De correlaties tussen taal en de significante subschalen zijn gemeten, om te kijken of taal mogelijk invloed heeft op de uitkomsten. De correlatie tussen woordenschat en de ‘incoherentie’ subschaal van de kFTDS is significant op een significantieniveau van 0.01. De correlatie,  $r = -.404$ , heeft een verklaarde variantie van 16,3% ( $r^2 = .163$ ). Dit betekent dat 16,3% van de variatie in ‘incoherentie’ verklaard kan worden door taal. Er is een negatieve relatie, dus een lage score op woordenschat is gerelateerd aan een hoge score op de ‘incoherentie’ subschaal, waarbij er dus sprake is van meer fouten. De correlatie tussen woordenschat en de ‘onlogische fouten’ subschaal van de kFTDS is niet significant. Gekeken naar de SPQ totaalscores correleert ook geen van de totaalschalen significant met woordenschat.

## 4. Discussie

Het doel van deze studie was om te onderzoeken of de klinische groep kinderen met het extra x-chromosoom in deze steekproef hogere niveaus van schizotypische kenmerken en meer problemen met de regulatie van hun denken laat zien dan de groep controlekinderen. De relevantie van deze onderzoeksvraag is dat het model van een extra x-chromosoom als genetisch model voor de etiologie van de psychose-kwetsbaarheid gebruikt kan worden, wanneer uit dit onderzoek aanwijzingen komen voor invloed van het extra x-chromosoom. De bevindingen uit dit onderzoek ondersteunen de hypothese. De klinische groep kinderen met een extra x-chromosoom laat meer schizotypische kenmerken en denkfouten zien. De incoherentie fouten die gemaakt werden, kunnen deels verklaard worden door een lage woordenschat van de kinderen. Dit is echter maar een deel van de verklaarde variantie en de onlogische fouten correleren niet met woordenschat.

Het is daarom belangrijk dat er bij patiënten met een extra x-chromosoom behalve aan de medische problemen, ook aandacht wordt besteed aan deze kwetsbaarheid voor psychose. Uit dit onderzoek blijkt namelijk dat deze klinische kinderen tussen 7 en 20 jaar al meer psychiatrische klachten hebben dan controlekinderen, en niet pas in de volwassenheid. Wanneer voorlopers van onder andere psychoses tijdig worden opgemerkt, kan een eventuele ontwikkeling van een psychose voorkomen worden door middel van preventieve behandeling. Daarnaast bieden de resultaten uit dit onderzoek mogelijk een indicatie voor de rol van het extra x-chromosoom in de kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van een psychose, omdat de



jongens met Klinefelter en de meisjes met Triple-X beiden meer schizotypische kenmerken en denkstoornissen laten zien dan controlekinderen.

Het Klinefeltersyndroom is dus geassocieerd met hoge niveaus van kwetsbaarheid voor schizotypische kenmerken, wat maakt dat het interessant is om te speculeren over de mogelijke onderliggende mechanismen en factoren die dit risico beïnvloeden (Van Rijn, Aleman, Swaab & Kahn, 2006). Uit dit onderzoek komen aanwijzingen dat de taalvaardigheid dit risico mogelijk beïnvloedt. Het is mogelijk dat de taalvaardigheid bij kinderen met een extra X-chromosoom zwak is, waardoor zij hun gedachten niet goed kunnen organiseren en zich moeilijk kunnen uiten. Uit ander onderzoek is bekend dat schizotypische kenmerken meer voorkomen bij Klinefelterjongens met zwakkere visuospatiële vaardigheden, het performale IQ (PIQ), in tegenstelling tot verbale vaardigheden, het verbale IQ (VIQ). Hoe lager het PIQ in vergelijking met het VIQ, hoe meer schizotypische kenmerken er waren (Van Rijn & Swaab, 2011). Van de visuospatiële vaardigheden speelt voornamelijk de perceptuele organisatie een rol in de ontwikkeling van een schizoïde stoornis (Uhlhaas & Silverstein, 2005). Een zwak PIQ is bij Klinefelterjongens daarom mogelijk een risicofactor voor de ontwikkeling van een psychotische stoornis. In ander onderzoek van Van Rijn, Aleman, De Sonnevile en Swaab (2009) is gekeken naar de cognitieve mechanismen onderliggend aan denkstoornissen bij Klinefelterjongens. Hieruit blijkt dat zwakke executieve vaardigheden, zoals inhibitie en mentale flexibiliteit, de kwetsbaarheid voor denkstoornissen vergroten. Deze bevindingen komen overeen met schizofrenie patiënten met denkstoornissen (Van Rijn, Aleman, De Sonnevile & Swaab, 2009).

Behalve naar de cognitie als onderliggende factor, kan gekeken worden naar de invloed van onderliggende mechanismen wat betreft het extra x-chromosoom op de hoge niveaus van kwetsbaarheid voor schizotypische kenmerken. Uit dit onderzoek komen namelijk aanwijzingen voor de rol van het extra x-chromosoom in de kwetsbaarheid voor schizotypische kenmerken, omdat de jongens en meisjes met een extra x-chromosoom beiden hoger scoren dan controlekinderen. In onderzoek van Bruining et al. (2010) zijn bijvoorbeeld ook aanwijzingen gevonden voor een invloed van de ouderlijke afkomst van het extra x-chromosoom op het niveau van schizotypische trekken. Een chromosoom die van de moeder afkomt is geassocieerd met hogere scores op schizotypische trekken. De ouderlijke afkomst van het x-chromosoom heeft invloed op de gendosering en de inactivatie van de genen, dat waarschijnlijk veroorzaakt wordt door imprinting en inactivatie van een x-chromosoom (Bruining et al., 2010). Dit heeft onder andere invloed op de cognitie en het gedrag van het kind. Zo laten Klinefelterpatiënten met een extra x-chromosoom afkomstig van de vader

bijvoorbeeld meer leerproblemen en spraakmoeilijkheden zien dan Klinefelterpatiënten met een extra x-chromosoom afkomstig van de moeder (Stemkens et al., 2006). Ook waren het totale IQ en het verbale IQ wat lager bij de patiënten met een x-chromosoom van de vader. Daarnaast is er sprake van een imprintingseffect wat betreft lichaamsgrootte.

Klinefelterpatiënten met een extra x-chromosoom afkomstig van de vader hadden grotere lichaamsgroottes. Genomische imprinting van het x-chromosoom beïnvloedt dus waarschijnlijk het fenotype van de jongens met het Klinefeltersyndroom, waardoor het fenotype afhankelijk is van de ouderlijke afkomst van het extra x-chromosoom (Stemkens et al., 2006). Hieruit blijkt dat er verschil is in de invloed van het extra x-chromosoom, wat afhankelijk is van de afkomst van het extra x-chromosoom. Het is daarom interessant om verder onderzoek te doen naar de invloed van de afkomst van het extra x-chromosoom op de ontwikkeling van kwetsbaarheid voor psychoses.

Een extra x-chromosoom heeft daarnaast invloed op de ontwikkeling van de hersenen, wat kan zorgen voor kwetsbaarheid voor psychiatrische stoornissen. Geslachtshormonen, zoals testosteron, hebben een organiserend effect op de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel tijdens de zwangerschap (Eussen & Duyx, 2009). Het is echter nog de vraag of de afwijking in testosteron bij Klinefelter jongens meespeelt bij de verstoorde hersenontwikkeling, omdat de testosteronniveaus bij kinderen met Klinefelter juist rond de geboorte nog niet afwijkend zijn en de sterkste hersengroei rond de geboorte plaatsvindt (Eussen & Duyx, 2009). Door DeLisi et al. (2005) wordt dan ook gesuggereerd dat niet de hormonale tekorten van invloed zijn op de abnormale hersengroei, maar dat de excessieve productie van genen op de geslachtschromosomen de hersengroei beïnvloedt. Uit hun studie met de MRI-methode 'diffusion tensor imaging' (DTI) is gebleken dat er bij volwassenen met het syndroom van Klinefelter ook afwijkingen te zien zijn in de witte stof, die waarschijnlijk veroorzaakt worden door de excessieve expressie van genen op het extra x-chromosoom (DeLisi et al., 2005).

De afwijkingen in de witte stof en verstoringen in de hersenenontwikkeling dragen mogelijk bij aan de ontwikkeling van kwetsbaarheid voor psychoses. Uit neurologisch onderzoek is dan ook gebleken dat de verstoringen in de hersenen van de jongens met Klinefelter overeenkomen met de verstoringen in de hersenen van mensen met schizofrenie (DeLisi et al., 2005). Bij magnetic resonance imaging (MRI)-studies wordt gezien dat jongens met Klinefelter een kleiner hersenvolume hebben, met name wat betreft de frontale en temporale gebieden en het cerebellum (Steinman, Ross, Lai, Reiss & Hoeft, 2009). Daarnaast is er bewijs gevonden voor een kleiner hersenvolume in specifieke gebieden, zoals de

amygdala, hippocampus, superieure temporale gyrus en caudate nucleus (Steinman et al., 2009). Het kleinere hersenvolume van de superieure temporale gyrus is vooral interessant, omdat deze het planum temporale bevat dat een rol speelt in de denkstoornis bij schizofrenie (DeLisi et al., 2005). Het is dus mogelijk dat de kwetsbaarheid voor psychoses zich kan ontwikkelen, doordat de verstoringen in de hersenen van kinderen met een extra x-chromosoom overeen kunnen komen met de hersenen van patiënten met schizofrenie. Als het hersenvolume van de superieure temporale gyrus daadwerkelijk kleiner is en zij daardoor denkstoornissen ontwikkelen, zijn zij kwetsbaarder voor de ontwikkeling van een psychose.

Een probleem met onderzoek naar het Klinefeltersyndroom is de grote mate van onderdiagnose bij jongens met Klinefelter, waardoor resultaten niet altijd geheel representatief zijn voor de gehele populatie. In dit onderzoek is dit ondervangen doordat de steekproef bestaat uit een subgroep die prenataal gediagnosticeerd is door middel van toevalsbevinding. Daarnaast is er gebruik gemaakt van een cross-sectionele onderzoeksopzet en niet van een longitudinale onderzoeksopzet. Een aanbeveling voor toekomstig onderzoek is dan ook om een longitudinaal onderzoek uit te voeren. Met behulp van een longitudinaal onderzoek kunnen beschermende factoren en risicofactoren in kaart worden gebracht. Het is namelijk nog niet duidelijk welke factoren ervoor zorgen dat bepaalde kinderen met een extra x-chromosoom wel een psychotische stoornis of psychotische kenmerken ontwikkelen en anderen niet. Daarom is het interessant om kinderen met een extra x-chromosoom vanaf vroege leeftijd te volgen in hun ontwikkeling. Daarnaast is het voor toekomstig onderzoek interessant om een genetisch onderzoek te doen, waarbij duidelijker kan worden welke genen een rol spelen bij de ontwikkeling van psychoses. Uit dit onderzoek komen namelijk aanwijzingen voor de rol van het extra x-chromosoom in de kwetsbaarheid voor schizotypische kenmerken. Daarom kan het interessant zijn om verder onderzoek te doen naar dit extra x-chromosoom en welke genen daarvan invloed hebben op de ontwikkeling van de kwetsbaarheid voor schizotypische kenmerken. Op deze manier kan het model van een extra x-chromosoom mogelijk gaan dienen als genetisch model voor de etiologie van de psychose-kwetsbaarheid.

## Literatuurlijst

Bogren, M., Mattisson, C., Tambs, K., Horstmann, V., Munk-Jørgensen, P. & Nettelbladt, P. (2010). Predictors of psychosis: a 50-year follow-up of the Lundby population. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260, 113 – 125.

Bojesen, A., Juul, S., Birkebaek, N.H. & Gravholt C.H. (2006). Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(4), 1254 – 1260.

Bojesen, A., Juul, S. & Gravholt, C.H. (2003). Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 622 – 626.

Bruining, H., Swaab, H., Kas, M. & Van Engeland, H. (2009). Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics*, 123, 865 – 870.

Bruining, H., Van Rijn, S., Swaab, H., Giltay, J., Kates, W., Kas, M.J.H., Engeland, H. & De Sonneville, L. (2010). The Parent-of-Origin of the Extra X Chromosome May Differentially Affect Psychopathology in Klinefelter Syndrome. *Biological Psychiatry*, 68, 1156 – 1162.

Caplan, R., Guthrie, D. & Fish, B. (1989). The kiddie formal thought disorder scale (K-FTDS): Clinical assessment, reliability and validity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 408 – 416.

De Bruin, E.I., Verheij, F., Wiegman, T. & Ferdinand, R.F. (2007). Assessment of formal thought disorder: The relation between the Kiddie Formal Thought Disorder Rating Scale en clinical judgment. *Psychiatry Research*, 149, 239 – 246.

DeLisi, L.E., Friedrich, U., Wahlstrom, J., Boccio-Smith, A., Forsman, A., Eklund, K. & Crow, T.J. (1994). Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophrenia Bulletin*, 20(3), 495 – 505.

DeLisi, L.E., Maurizio, A.M., Svetina, C., Ardekani, B., Szule, 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.

Eussen, M.L.J.M. & Duyx, J.H.M. (2009). Schizofrenie. In Verhulst, F.C. & Verheij, F. (eds.), *Kinder- en Jeugdpsychiatrie* (pp. 296 – 310). Assen: Koninklijke Van Gorcum.

Kumra, S., Wiggs, E., Krasnewich, D., Meck, J., Smith, A.C., Bedwell, J., Fernandez, T., Jacobsen, L.K., Lenane, M. & Rapoport, J.L. (1998). Brief report: Association of Sex Chromosome Anomalies with Childhood-Onset Psychotic Disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(3), 292 – 296.

Mandoki, M.W., Summer, G.S., Hoffman, R. & Riconda, D. (1991). A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 167 – 172.

Ott, S.L., Allen, J., & Erlenmeyer-Kimling, L. (2001). The New York high-risk project: Observations on the rating of early manifestations of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 105(1), 25 – 27.

Otter, M., Schrandt-Stumpel, C.T.R.M. & Curfs, L.M.G. (2010). Triple X syndrome: a review of the literature. *European Journal of Human Genetics*, 18, 265 – 271.

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.

Sprong, M., Becker, H. E., Schothorst, P.F., Swaab, H., Ziermans, T.B., Dingemans, P.M., Linszen, D. & Van Engeland, H. (2008). Pathways to psychosis: a comparison of the Pervasive Developmental Disorder subtype Multiple Complex Developmental Disorder and the "At Risk Mental State". *Schizophrenia Research*, 99, 38 – 47.

- Steinman, K., Ross, J., Lai, S., Reiss, A. & Hoefl, S. (2009). Structural and functional neuroimaging in Klinefelter (47, XXY) syndrome: A review of the literature and preliminary results of a functional magnetic resonance imaging study of language. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15, 295 – 308.
- Stemkens, D., Roza, T., Verrij, L., Swaab, H., Van Werkhoven, M.K., Alizadeh, B.Z., Sinke, R.J. & Giltay, J.C. (2006). Is there an influence of X-chromosomal imprinting on the phenotype in Klinefelter syndrome? A clinical and molecular genetic study of 61 cases. *Clinical Genetics*, 70, 43 – 48.
- Uhlhaas, P.J. & Silverstein, S.M. (2005). Perceptual Organization in Schizophrenia Spectrum Disorders: Empirical Research and Theoretical Implications. *Psychological Bulletin*, 131, 618 – 632.
- Van Rijn, S., Aleman, A., Swaab, H. & Kahn, R.S. (2006). Klinefelter's syndrome (karyotype 47,XXY) and schizophrenia-spectrum pathology. *British Journal of Psychiatry*, 189, 459 – 460.
- Van Rijn, S., Swaab, H., Aleman, A. & Kahn, R.S. (2008). Social Behavior and Autism Traits in Sex Chromosomal Disorder: Klinefelter (47XXY) Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38, 1634 – 1641.
- Van Rijn, S. & Swaab, H. (2011). Vulnerability for psychopathology in Klinefelter syndrome: age-specific and cognitive-specific risk profiles. *Acta Paediatrica*, 100, 908 – 916.
- Vollema, M.G. & Hoijtink, H. (2000). The multidimensionality of self-report schizotypy in a psychiatric population: an analysis using multidimensional Rasch models. *Schizophrenia Bulletin* 26, 565-575.
- Vollema, M.G., Sitskoorn, M.M., Appels, M.C.M. & Kahn, R.S. (2002). Does the Schizotypal Personality Questionnaire reflect the biological-genetic vulnerability to schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 54, 39 – 45.

Woodhouse, W.J., Holland, A.J., McLean, G. & Reveley, A.M. (1992). The association between triple X and psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 160, 554 – 557.

Zijlstra, R. & Swaab, H. (2011). Genetische beelden, Turnersyndroom en Klinefeltersyndroom. In Swaab, H., Bouma, A., Hendriksen, J. & König, C. (eds.), *Klinische Kinderneuropsychologie* (pp. 609 – 631). Amsterdam: Boom.