

Masterscriptie

Hormonen en gedrag bij jongens met hoogfunctionerend autisme

Naam: Ellen Selten
Studentnummer: 0807443
Umailadres: e.a.j.selten@umail.leidenuniv.nl
Masterscriptie Orthopedagogiek
Begeleider: mw. Dr. S. van Rijn
22 augustus 2013
Faculteit der Sociale Wetenschappen
Universiteit Leiden



Universiteit Leiden

Inhoudsopgave

Abstract	05
Samenvatting	06
Inleiding	07
Gedragstkenmerken van HFA met in het bijzonder cognitieve empathie	08
Verklarende theorieën voor problemen met ToM	09
Hormonale parameters puberteitsontwikkeling	09
Invloed hormonen op gedrag	10
Prenataal testosteronniveau	11
Opzet onderzoek en hypothesen	11
Methoden	12
Participanten	12
Intelligentie en leeftijd	13
Puberteit ontwikkelingsvragenlijst	13
Vroege autisme symptomen: ADI-R	13
Huidige autisme symptomen: SRS	14
Cognitieve empathie; SCVT	14
Speekselwaarden testosteron, estradiol en DHEA	14
Prenataal testosteronniveau: D2:D4 ratio	15
Procedure	15
Statistische analyses	16
Resultaten	17
Leeftijd en PDS puberteitsfase	17
Verschillen leeftijd en IQ	17
Vroege autisme symptomen	17
Huidige autisme symptomen	17
Cognitieve empathie	18
Speekselwaarden testosteron, estradiol en DHEA	19
Prenataal testosteronniveau	19
Correlatie prenataal testosteronniveau en autisme symptomen in verleden en heden	20

Correlatie hormoonwaarden en cognitieve empathie	20
Discussie	21
Literatuur	26

Abstract

Background. This study examines the relationship between hormonal parameters of puberty development and fetal testosterone levels with the presence of autistic symptoms, especially the deficits in cognitive empathy in boys with high functioning autism (HFA) between nine and nineteen years old. According to several theories, hormones are involved in the etiology and behavioral characteristics of ASD in later life, such as problems with cognitive empathy.

Method. In 45 HFA boys and 41 non-clinical boys, the degree of autistic symptoms is defined by the ADI-R and the SRS, and cognitive empathy is determined by the SCVT. Saliva samples are taken to determine testosterone, DHEA and estradiol levels. The fetal testosterone level was determined using the 2D:4D ratio.

Results. Levels of fetal testosterone were significantly higher in HFA boys compared to non-clinical controls. Also, there is a connection between the fetal testosterone levels and cognitive deficits in cognitive empathy on the scale 'discriminating perspectives' in HFA boys. Higher scores are associated with higher fetal testosterone levels.

Further research should incorporate the influence of mediating genes and neural structures, and should investigate the influence of hormones over a longer period, to assess the influence of hormones during social development.

Keywords: HFA, puberty hormones, prenatal testosterone, cognitive empathy

Samenvatting

Achtergrond. Dit onderzoek toetst de samenhang tussen enerzijds hormonale parameters van de puberteitsontwikkeling en het prenataal testosteronniveau met anderzijds de aanwezigheid van autisme symptomen, met in het bijzonder de tekorten in cognitieve empathie bij jongens met hoogfunctionerend autisme (HFA) met een leeftijd tussen de negen en negentien jaar.

Hormonen spelen volgens verschillende theorieën een rol bij de etiologie en gedragskenmerken van ASS op latere leeftijd, zoals problemen met cognitieve empathie.

Methode. Bij 45 HFA jongens en 41 niet klinische jongens is de mate van aanwezige autisme symptomen bepaald door de ADI-R en SRS, en is cognitieve empathie vastgesteld met de SCVT. Speekselsamples zijn afgenomen om de testosteron-, DHEA- en estradiolwaarden te bepalen. Het prenataal testosteronniveau is bepaald met behulp van 2D:4D ratio.

Resultaten. HFA jongens hebben hogere prenatale testosteronniveaus en er is bij HFA jongens een samenhang tussen deze testosteronniveaus en tekorten in cognitieve empathie op de schaal discrimineren; hogere scores gaan samen met hogere prenataal testosteronniveaus. Toekomstig onderzoek moet de invloed van mediërende genen en hersenstructuren meenemen en dient over langere tijd te kijken naar de invloed van hormonen om zo de ontwikkeling in kaart te brengen.

Sleutelwoorden: HFA, puberteitshormonen, prenataal testosteron, cognitieve empathie

Inleiding

Autisme spectrumstoornissen (ASS) is een verzamelnaam voor verschillende stoornissen die tot hetzelfde spectrum behoren, namelijk de Autisme Stoornis, het Asperger Syndroom, het Rett Syndroom, de Desintegratiestoornis van de kinderleeftijd en de Pervasieve ontwikkelingsstoornis niet anders gespecificeerd, kortweg PDD-NOS genoemd (Hyman & Towbin, 2007). Kinderen en adolescenten met een ASS kenmerken zich op gedragsniveau door tekorten in de sociale wederkerigheid, communicatie en door de aanwezigheid van stereotiepe of rigide gedragingen (Bildt et al., 2010; Hyman & Towbin, 2007). De prevalentie van ASS in Nederland wordt geschat op 60 á 100 op de 10 000 mensen en komt vaker voor bij jongens dan bij meisjes (4:1) (Gezondheidsraad, 2009).

Naast het onderscheid in de verschillende stoornissen van dit spectrum kan ook onderscheid gemaakt worden in de mate van functioneren. Zo is er binnen de groep met een ASS, ook een hoogfunctionerende groep, de hoog functionerende mensen met een ASS (HFA). Deze groep wijkt niet af van de normale populatie op het gebied van een aantal cognitieve vaardigheden, als IQ, maar laten wel tekorten zien in de sociale vaardigheden (DeRosier, Swick, Davis, McMillen & Matthews, 2010).

Door de grote impact van een HFA op gedragsniveau richt een groot deel van het onderzoek zich op de verklarende factoren voor deze gedragskenmerken. Dit onderzoek tracht bij te dragen aan de kennis over mogelijke factoren die een rol spelen bij kenmerkende eigenschappen van HFA op gedrags- en cognitieniveau bij jongens met een leeftijd tussen de zeven en negentien jaar. De participanten uit deze groep bevinden zich gezien de leeftijd in de puberteit of een voorfase hiervan. De puberteit wordt gezien als een complexe periode waarbij, onder invloed van hormonen, een kind zich tot adolescent ontwikkelt (Shirtcliff, Dahl & Pollak, 2009). In deze periode vinden er als gevolg van de hormonale veranderingen zowel fysieke als sociale, cognitieve en emotionele veranderingen plaats (Dahl & Gunner, 2009). Daarom zal dit onderzoek zich richten op de mogelijke samenhang tussen enerzijds de aanwezigheid van hormonale parameters van de puberteitsontwikkeling in de vorm van testosteron, DHEA en estradiol, met anderzijds gedrag bij HFA jongens en wordt in het bijzonder onderzoek gedaan naar het empathisch vermogen. Om meer inzicht te verschaffen in mogelijke samenhang dient eerst gekeken te worden naar de gedragskenmerken van jongens met een HFA met in het bijzonder cognitieve empathie. Vervolgens wordt ingegaan op verklarende theorieën van deze gedragskenmerken. Daarna wordt dieper ingegaan op theorieën waarbij hormonale parameters van de puberteitsontwikkeling en de invloed hiervan op sociaal gedrag, als empathie, nader bekeken worden. Tot slot wordt, doordat hormonen in verschillende leeftijdfases een andere invloed kunnen hebben op gedrag en cognitie, naast hormoonwaarden in de puberteit ook naar het prenataal testosteronniveau gekeken. Door ook

naar het prenataal testosteronniveau te kijken, kan namelijk de invloed van hormoonwaarden op gedragskenmerken in de dynamiek van ontwikkeling worden bekeken.

Gedragskenmerken van HFA met in het bijzonder cognitieve empathie

De tekorten in de sociale vaardigheden die bij HFA centraal staan, worden ook wel de kern eigenschap van ASS genoemd (Carter et al., 2005), omdat deze problemen moeilijk te verhelpen en langdurig van aard zijn (Gutstein & Whitney, 2002). De tekorten in sociale vaardigheden uiten zich in problemen met het aangaan van sociale interacties, het interpreteren en gebruiken van zowel verbale als non verbale communicatie (Frith, 2004), problemen met het begrijpen van emoties en gedachten van zichzelf (Blair, 2003) en anderen als gevolg van tekorten in sociale cognitie (Blacher, Kraemer & Schalowet, 2003) en in tekorten in het empathisch vermogen (Blacher et al. 2003; Saxe & Baron-Cohen, 2006). Het empathisch vermogen is het vermogen om zich in te leven in de gevoelswereld van een ander (Oberman & Ramachandran, 2007). Hierbij kan onderscheid gemaakt worden tussen affectieve en cognitieve empathie. Affectieve empathie is het vermogen om emotioneel te reageren op anderen (Lawrence, Shaw, Baker, Baron-Cohen & David, 2004). Cognitieve empathie is het vermogen om een voorstelling te maken van de mentale toestand van een ander (Lawrence et al., 2004). Uit onderzoek van Baron-Cohen en Weelwright (2004) blijkt dat mensen met HFA problemen met cognitieve empathie hebben.

De problemen met cognitieve empathie zijn te verklaren door problemen met de Theory of Mind (ToM) (Saxe & Baron-Cohen, 2006). ToM werd voor het eerst beschreven door Premack en Woodruff (1978) als de vaardigheid om een mentale staat aan zichzelf of anderen toe te kennen, waardoor iemand in staat is om het gedrag van anderen te voorspellen. Sociaal perspectief nemen is hierbij van belang, wat zich ontwikkelt tot in de adolescentie (Burnett, Kadosh & Blakemore, 2011). Binnen de ToM kunnen verschillende niveaus onderscheiden worden. Op het eerste niveau gaat het om het onderscheiden van de eigen gedachten, terwijl het tweede niveau betrekking heeft op het toeschrijven van een mentale toestand aan een ander (Baron-Cohen, 2000, zoals beschreven in Spek, Scholte & Van Berckelaer-Onnes, 2010). Kinderen met een HFA hebben moeite met één of beide niveaus, dit in tegenstelling tot volwassenen met een HFA die meestal geen beperkingen op deze twee niveaus ervaren (Baron-Cohen, 2000, zoals beschreven in Spek et al., 2010). Daarnaast is er ook nog onderscheid te maken in geavanceerde ToM. Hierbij gaat het om het interpreteren in termen van empathie bij complexe sociale situaties (Spek et al., 2010). Hier hebben volwassenen met een HFA wel problemen mee (Zalla et al., 2008)

Verklarende theorieën voor problemen met ToM

Er zijn uiteenlopende verklarende theorieën voor de problemen die mensen met een ASS ondervinden met cognitieve empathie en ToM. Doordat de participanten aan dit onderzoek zich gezien de leeftijd in de puberteit of een voorfase hiervan bevinden, waarbij er als gevolg van deze hormonale veranderingen zowel fysieke als sociale, cognitieve en emotionele veranderingen plaatsvinden (Dahl & Gunner, 2009), zal de focus van dit onderzoek liggen op verklarende theorieën waarbij de aanwezigheid van hormonen een rol speelt. Eén van deze theorieën is de Empathizing-Systemizing theorie (E-S theorie) (Baren-Cohen, Knickmeyer & Belmonte, 2005). Deze theorie gaat er vanuit dat mannen beter zijn in systemizing; het analyseren van systemen om gedrag van een bepaald systeem te voorspellen (Baren-Cohen et al., 2005). Vrouwen zijn beter in empathizing; gedachten van andere achterhalen en hier op inspelen (Baren-Cohen et al., 2005). De verklaring voor deze verschillen ligt volgens de E-S theorie in verschillen in het brein die onder invloed van met name testosteron ontstaan zijn (Baren-Cohen et al., 2005).

Een andere theorie is de Extreme Male Brain theorie (EBM), die voortvloeit uit voorgaande theorie. De EBM stelt dat mensen met een ASS extreme mannenhersenen hebben, als gevolg van hoge testosteronniveaus (Hughes, 2009; Baren-Cohen et al., 2005). Volgens Hughes (2009) hebben deze hoge waarden problemen met sociale relaties en het empathisch vermogen tot gevolg. De EMB theorie gaat ervan uit dat mensen met een ASS beperkingen hebben bij empathie, maar dat hun systemizing systeem in tact is of zelfs beter ontwikkeld is dan bij mensen zonder een ASS (Baren-Cohen et al., 2005). Volgens deze theorie hebben de problemen met cognitieve empathie vertraagd ontwikkelde ToM in de kindertijd en gezamenlijke aandacht in de kleutertijd tot gevolg (Baren-Cohen et al., 2005) en is het systemizing brein van mannen verschoven naar een extreem systemizing brein (Baren-Cohen, 2002). Deze verschuiving kan als gevolg van prenataal testosteronniveau hebben plaatsgevonden (Luchtmaya, Baren-Cohen & Ragatt, 2001).

Hormonale parameters puberteitsontwikkeling

Om inzicht te krijgen in de mogelijke samenhang tussen puberteitshormonen en autistische trekken, met in het bijzonder de tekorten in cognitieve empathie, wordt gekeken naar testosteron, DHEA en estradiol. Deze drie hormonen maken allen deel uit van de hypothalamic-pituitary-gonadal-as (HPG-as) (Langeslag, 2006). Deze as produceert onder invloed van de hypothalamus de geslachtshormonen (Langeslag, 2006). De hoeveelheid aanwezige testosteron en estradiol nemen toe tot na de puberteit (Walker & Bollini, 2002). DHEA, voluit dihydro-epiandrosteron, is een voorloper van deze hormonen (Dekkers, Thio, Romijn & Smit, 2006). De hypothalamus produceert het hormoon GnRH, waardoor de hypofyse gestimuleerd wordt om zowel het luteïniserend hormoon (LH) als het

follikelstimulerend hormoon (FSH) te produceren. Deze hormonen zetten op hun beurt de geslachtsklieren aan om geslachtshormonen te produceren. Zo produceren bij jongens de testikels testosteron en bij meisjes de eierstokken oestrogeen (Langeslag, 2006), waar estradiol toe behoort (Walker & Bollini, 2002). Echter zijn zowel bij jongens als meisjes de verschillende geslachtshormonen aanwezig.

Doordat de verschillende puberteitshormonen onder invloed van dezelfde HPG-as worden geproduceerd is het niet mogelijk om de invloed van de afzonderlijke puberteitshormonen op het gedrag te bekijken. Wel kan gesteld worden dat puberteitshormonen gezamenlijk een belangrijke sturende rol spelen bij de hersenontwikkeling, waardoor deze ontwikkeling niet bij iedereen even snel verloopt (Giedd et al., 2010).

Naast dat de aanwezigheid van de hormonen per persoon verschilt, verschilt deze aanwezigheid ook de mate van ontwikkeling. Gedurende de ontwikkeling zijn er verschillende pieken in de mate van aanwezigheid van de verschillende hormonen. Bij mannen zijn er verschillende pieken van de aanwezigheid van testosteron. Zo is er een piek tijdens de foetale ontwikkeling, meteen na de geboorte en later in de ontwikkeling; gedurende de puberteit (Van den Hove, z. j.). Door deze pieken is er sprake van seksuele differentiatie van de hersenen, met typische mannelijke gedragskenmerken als goed ontwikkeld ruimtelijk denken en tekorten in empathie tot gevolg (Kimura & Hampson, 1994). Kinderen met een ASS hebben hogere testosteronwaarden dan kinderen zonder een ASS voorafgaand en tijdens de puberteit (Tordjman, Ferrari, Sulmont, Duyme & Roubertoux, 1997) De mate van aanwezigheid van DHEA neemt vanaf de geboorte geleidelijk toe tot ongeveer 20-24 jaar (Bruno, 2013). In tegenstelling tot testosteron, verschillen kinderen met een ASS niet van kinderen zonder een stoornis in de DHEA waarden voor en na de puberteit (Tordjman et al., 1995). Estradiol is bij mannen laag en de productie hiervan neemt pas rond het vijftigste levensjaar toe (Mens en gezondheid, 2013). Er is tot op heden niets bekend over eventuele verschillen in estradiolwaarden van kinderen met en zonder een ASS of HFA.

Invloed hormonen op gedrag

De aanwezigheid van de geslachtshormonen heeft invloed op sociaal gedrag als empathie (Hermans, Putman, Baas, Koppeschaar & van Honk, 2006; Lin et al., 2011) en de daarbij onderliggende hersenstructuren. Al uit onderzoeken van Hutchinson (1991) en Collaer en Hines (1995, zoals beschreven in Christiansen, 2001) is gebleken dat hormonen onder andere invloed hebben op de hypothalamus, hippocampus, belangrijk voor het geheugen (Merke et al., 2003), en het limbisch systeem. Echter in welke mate hormonen dit gedrag beïnvloeden is tot op heden niet geheel duidelijk.

Puberteitshormonen hebben ook grote invloed op hersenstructuren die belangrijk zijn voor primaire emoties als de amygdala (Crone, 2012). De amygdala is belangrijk voor het

herkennen van sociale of cognitieve gezichtsuitdrukking (Shaw et al., 2005). De invloed van puberteitshormonen op de amygdala is veelvuldig onderzocht. Uit onderzoek van Tamnes et al. (2010) blijkt dat de omvang van de amygdala onder invloed van puberteitshormonen toeneemt. Dit geldt met name voor testosteron (Merke et al., 2003). Niet duidelijk is hoe verandering in omvang samenhangt met veranderingen in sociaal gedrag. Wel blijkt uit onderzoek van van Honk et al. (2011) dat er een negatieve samenhang is tussen cognitieve empathie en de mate van aanwezigheid van testosteron. Naast testosteron heeft ook oestrogeen, waartoe de estradiol behoort, een sterke invloed op de amygdala. Zo zijn fluctuaties van dit hormoon van invloed op gezichtsherkenning (Crone, 2012).

Prenataal testosteronniveau

Om inzicht te verschaffen in factoren die bijdragen aan kenmerken op gedrags- en cognitieniveau bij jongens met een HFA en de mate van aanwezigheid van hormonale parameters van de puberteitsontwikkeling in de vorm van testosteron, DHEA en estradiol, is tot slot gekeken naar het prenataal testosteronniveau. De aanleiding om hiernaar te kijken is onderzoek wat stelt dat hogere prenatale testosteronniveaus een rol in de etiologie spelen van autisme (De Bruin, Verheij, Wiegman & Ferdinand, 2006). Er is sprake van een correlatie tussen hoge prenatale testosteronniveaus en tekorten in empathie en andere autistische trekken (Baren-Cohen, 2002; Auyeung, Baron-Cohen & Ashwin, 2009). Daarnaast is ook een positieve samenhang tussen het prenataal testosteronniveau en de mate waarin een kind autistische trekken vertoont, gemeten met vragenlijsten zoals de Autism spectrum Quotient (AQ) (Auyeung, Baron-Cohen, Ashwin, Knickmeyer, Taylor & Hackett, 2009). Het prenataal testosteronniveau van HFA jongens kan indirect bepaald worden door het meten van de vingerratio. Dit houdt in dat de ratio tussen de wijsvinger en ringvinger van de rechterhand gemeten wordt, ook wel de 2D:4D ratio genoemd (Scutt, Wilson & Lewis-Jones, 1998). Bij kinderen met autisme is de vingerratio lager dan bij kinderen uit de normale populatie (Scutt et al., 1998), wat duidt op hogere prenatale testosteronniveaus. Er is een negatieve samenhang tussen deze ratio en het prenataal testosteronniveau ($F = -7.9, p = .003$) (Manning et al, 1998). Er is sprake van een positieve samenhang tussen oestrogeen, waartoe estradiol behoort, en het prenataal testosteronniveau ($F = 16.27, p = .002$) (Manning et al, 1998).

Opzet onderzoek en hypothesen

Zoals vermeldt tracht dit onderzoek inzicht te geven in de vraag of jongens met een HFA met een leeftijd tussen de negen en negentien jaar ten opzichte van jongens uit de normale populatie autistische gedragskenmerken laten zien met in het bijzonder tekorten in cognitieve empathie. Daarnaast wordt bij de jongens met een HFA getoetst of er een relatie is tussen deze gedragskenmerken enerzijds en de mate van aanwezigheid van hormonale parameters

van de puberteitsontwikkeling in de vorm van testosteron, DHEA en estradiol, en het prenataal testosteronniveau anderzijds.

Om hier een antwoord op te generen wordt eerst gekeken of jongens met een HFA zowel in het heden als in het verleden meer symptomen van autisme vertonen dan jongens uit de controlegroep. Op deze manier kan de mate van ernst van de stoornis achterhaald worden. De verwachting is dat de HFA jongens meer autisme symptomen op gedragsniveau vertonen dan jongens uit de controlegroep en dat ook al in het verleden autisme gedragskenmerken aanwezig waren bij de jongens met een HFA. Vervolgens worden de groepen vergeleken op cognitieve empathie vaardigheden waarbij gecorrigeerd wordt voor leeftijd en IQ. De verwachting is dat jongens uit de HFA groep tekorten vertonen in cognitieve empathie in vergelijking met jongens uit de controlegroep. Vervolgens wordt bekeken of de groepen verschillen in de mate van aanwezigheid van de hormonale parameters van de puberteitsontwikkeling en in het prenataal testosteronniveau. De verwachting is dat de HFA groep hogere testosteronwaarden, gelijke DHEA waarden en lagere estradiol waarden heeft. Indien een significant groepsverschil wordt gevonden, wordt gekeken of er een samenhang is tussen de aanwezigheid van deze hormonen, in zowel heden als verleden, en de aanwezigheid van autistische trekken bij de HFA groep, waarbij opnieuw gecorrigeerd wordt voor leeftijd en IQ. Tot slot wordt gekeken naar de samenhang tussen hormoonwaarden en cognitieve empathie waarbij ook gecorrigeerd wordt voor leeftijd en IQ.

Methode

Participanten

Aan dit onderzoek namen in totaal 86 jongens met een leeftijd tussen de negen en negentien jaar deel ($M = 11.9$, $SD = 2.3$). De participanten zijn op basis van de variabele 'group' ingedeeld in een HFA groep ($N = 45$) en een controlegroep ($N = 41$). Kinderen uit de ASS groep hebben allen op basis van de DSM-IV criteria een stoornis uit het autisme spectrum (A.P.A., 1994). 45.5 procent van de jongens uit de ASS groep is gediagnosticeerd met een autistische stoornis, 29.5 procent met PDDnos en 25.0 procent met het Asperger syndroom. Om deze ASS diagnose vast te kunnen stellen, zijn vragenlijsten bij de ouders afgenomen, is informatie verzameld over de ontwikkelingsgeschiedenis en familiegeschiedenis, is informatie verzameld bij behandelend artsen en zijn gegevens verkregen uit observaties uitgevoerd door een expert. De diagnose is gesteld wanneer er overeenstemming bestond tussen verschillende kinderpsychiaters over de aanwezigheid van een ASS en een bijeenkomst hierover plaats heeft gevonden met een multidisciplinair team.

De controlegroep bestond uit Nederlandse jongens. De jongens uit deze groep zijn met behulp van de Childhood Behavior Checklist (CBCL) gescreend op de aanwezigheid van psychopathologie. Geen van hen scoorde in het klinische gebied ($>.70$) (Achenbach, 1991).

Inclusiecriteria voor dit onderzoek waren dat alle participanten Nederlands als moedertaal hadden, van het mannelijke geslacht waren en een leeftijd tussen de negen en negentien jaar hadden. Exclusiecriteria voor dit onderzoek waren het vrouwelijke geslacht en het hebben van een verstandelijke beperking (IQ score ≤ 60), waardoor van de kinderen met een ASS alleen de HFA jongens overbleven.

Intelligentie en leeftijd

De IQ-scores van de participanten zijn berekend op basis van de Nederlandse versie van de WISC-III. Hiervoor zijn de subtesten blokpatronen en woordenschat afgenomen. Deze twee subtesten dienen als schatting voor de totale IQ score (Legerstee, van der Reijden-Lakeman, Lechner-van der Noort & Ferdinand, 2004). Er is sprake van hoge correlaties tussen de subtests Woordenschat (.73) en Blokpatronen (.71) met het totale IQ (Legerstee et al., 2004).

De leeftijd van de participanten is verkregen door het uitvragen hiervan aan de participanten zelf en wordt in dit onderzoek gebruikt als maat van ontwikkeling.

Puberteit ontwikkelingsvragenlijst

De puberteit ontwikkelingsvragenlijst (PDS) is gebruikt om de puberteitsontwikkeling in kaart te brengen. Deze zelfrapportage vragenlijst is ingevuld door één van de ouders over het kind en door het kind zelf waarbij gevraagd is naar groei, lichaamshaar, huidveranderingen, stemveranderingen en de groei van gezichtshaar. Per vraag kon een antwoordmogelijkheid tussen de 1 en 4 gegeven worden (1 = nauwelijks sprake van en 4 = is voltooid) (Bond et al., 2006). Uit verschillende onderzoeken blijkt dat de PDS een matige tot hoge correlatie heeft met de Tanner schalen van puberteitsontwikkeling die door artsen gehanteerd worden (Brooks-Gunn et al., 1987; Carskadon & Acebo, 1993, zoals beschreven in Bond et al., 2006).

Vroege autisme symptomen: ADI-R

Het Autisme Diagnostisch Interview Retrospectief (ADI-R) toetst retrospectief de aanwezigheid van autistische trekken op de leeftijd van 4 of 5 jaar. De ADI-R is een gestructureerd ouderinterview en is gebaseerd op de DSM-IV en de ICD-10. De ADI-R kan ondersteunend aan de diagnose 'een stoornis uit het autismespectrum' van een psychiater gebruikt worden, het huidige gedrag te beschrijven en om een onderscheid te maken tussen kinderen met autisme en kinderen met een andere stoornis. De validiteit van dit instrument is voldoende (De Bildt, 2003). De betrouwbaarheid van dit instrument verschilt per domein en is

het hoogst voor het domein sociale interactie (.90), gevolgd door communicatie (.76) en tot slot voor stereotiep gedrag (.59) (De Bildt, 2003). In dit onderzoek wordt zowel naar de totale score op dit instrument gekeken, als naar de scores op de verschillende domeinen.

Huidige autisme symptomen: SRS

De Schaal Sociale Motivatie (SRS) is een vragenlijst ingevuld door ouders en bestaat uit 65 items die de mate van aanwezigheid van ASS symptomen toetst zoals die in een naturalistische setting op dat moment voorkomen (Constantino & Gruber, 2005). Deze symptomen worden, naast de totaalscore, op vijf schalen bekeken; sociaal bewustzijn, sociale cognitie, sociale communicatie, sociale motivatie en autistische preoccupatie. Op een 3-punts Likert schaal moesten ouders aangeven of er bij hun kind sprake is van dit gedrag. Een hoge score betekent meer problematiek (0= niet waar, 3 = bijna altijd waar). De betrouwbaarheid en validiteit van deze vragenlijst zijn goed (Constantino et al., 2000). Ook is er sprake van een hoge correlatie tussen de SRS en de ADI-R (> .64) (Constantino et al. 2003).

Cognitieve empathie: SCVT

De Sociaal Cognitieve Vaardighedentest (SCVT) verschaft inzicht in het sociaal-cognitief functioneren in relatie tot de leeftijd van het individu en is genormeerd voor kinderen tussen de vier en twaalf jaar. De test bestaat uit zeven verhalen met bijbehorende plaatjes over uiteenlopende sociale situaties. Bij ieder verhaal horen acht vragen die acht sociaal-cognitieve vaardigheden meten: identificeren, discrimineren, differentiëren, vergelijken, zich verplaatsen, relateren en coördineren en verdisconteren. Alle schalen toetsen cognitieve empathie. Deze vaardigheden hangen samen met vier sociaal-cognitieve niveaus: egocentrisch niveau, subjectief perspectief nemen, zelfreflectieve niveau en wederzijds perspectief nemen. Deze niveaus zijn gerangschikt op toenemende complexiteit van cognitieve empathie. Hoe hoger de score op een item, hoe beter de vaardigheid ontwikkeld is. De interne consistentie van de verschillende schalen en niveaus varieert van voldoende tot goed, met uitzondering van de schalen discrimineren en differentiëren (Van Maanen et al., 2007). In dit onderzoek wordt zowel naar de totaalscore op deze lijst, als naar de score op de afzonderlijke schalen gekeken.

Speekselwaarden testosteron, estradiol en DHEA

Om de parameters van de puberteitsontwikkeling in beeld te brengen, is gebruik gemaakt van speeksel samples. Om de invloed van hormoonfluctuatie gedurende de dag te minimaliseren, is van alle participanten zowel een ochtendsample om 8.00 uur als een middagsample om 16.00 uur afgenomen en zijn de waarden hieruit gemiddeld. Om te voorkomen dat het sample verdund of verontreinigd zou raken, werden de participanten

gevraagd om op de dag van speekselafname een uur voor afname niet meer te eten, te drinken of tanden te poetsen. Het speeksel is door passieve stimulatie afgenomen en opgeslagen binnen twee uur bij x20 xC. Het vrije testosteron werd in tweevoud gemeten door de de EiAsy™ ELISA-kit (CAN-TE-300; Diagnostic Biochemicals Canada, Canada) met 2x100 ml. De gevoeligheid van deze kit voor testosteron is 1.0 pg / ml. Estradiol werd in tweevoud gemeten door de 17b-estradiol Speeksel ELISA-kit (RE52601; IBL International GmbH, Duitsland). De gevoeligheid van deze kit voor estradiol is 0.4 pg / ml. Ook DHEA werd in tweevoud gemeten. Dit gebeurde met behulp van de DHEA Speeksel ELISA-kit (RE52601; IBL International GmbH, Duitsland). De gevoeligheid van deze kit voor DHEA is 5.6 pg / ml.

Prenataal testosteronniveau: D2:D4 ratio

De 2D:4D ratio is gebruikt om indirect het prenataal testosteronniveau te bepalen. De lengte van de wijs- en ringvinger van beide handen is gemeten aan de binnenzijde van de handen vanaf de plooi waar de handpalm in vinger over gaat tot het topje van de desbetreffende vinger (Manning, Scutt, Wilson, Lewis-Jones, 1998). De metingen werden met een digitale meter van het merk Insize verricht en zijn met een nauwkeurigheid van 0.01 mm uitgevoerd. Vervolgens is de ratio berekend door de lengte van de wijsvinger door de lengte van de ringvinger van dezelfde hand te delen. De betrouwbaarheid van de meting op deze manier is hoog (Manning et al., 1998). Voor dit onderzoek is alleen gebruik gemaakt van de ratio van de rechterhand, omdat de relatie tussen deze ratio en het prenataal testosteronniveau het sterkst is (Trivers, Manning & Jacobson, 2006).

Procedure

Dit onderzoek heeft participanten geworven tussen de negen en negentien jaar met Nederlands als moedertaal. De ASS groep is met behulp van het Centrum voor Autisme uit het hele land geworven. Nadat bij deze groep een diagnose uit het autisme spectrumstoornis is gesteld, zijn de participanten voor onderzoek naar Universiteit Leiden gekomen. De controlegroep is geworven door het telefonisch benaderen van scholen in het westen van het land, waarna de deelnemende scholen schriftelijk toestemming hebben gevraagd aan de ouders.

De procedure voor beide groepen bestond uit het afnemen van verschillende vragenlijsten bij de ouders en het kind en zijn de kinderen aan verschillende taken onderworpen. Ook zijn bij de kinderen verschillende speekselsamples afgenomen. Daarnaast is bij de ouders van de jongens uit de klinische groep een interview afgenomen.

Alle taken vonden, met regelmatige tussenpozen, in een prikkelarme ruimte plaats in een lab van de Universiteit Leiden. De taken zijn afgenomen door een getrainde neuropsycholoog in opleiding, werkzaam aan de Universiteit Leiden.

Statistische analyses

De data zijn geanalyseerd met behulp van SPSS, versie 19.0. Zoals eerder in dit onderzoek is vermeld, hangt de aanwezigheid van parameters van de puberteitsontwikkeling samen met de mate van ontwikkeling van het kind. Om te verifiëren dat leeftijd hier de juiste ontwikkelingsmaat is, is de correlatie tussen de PDS en leeftijd berekend. Indien er sprake is van een hoge correlatie wordt leeftijd boven de PDS verkozen als ontwikkelingsmaat omdat de leeftijd van meer participanten bekend is, waardoor de steekproef groter is. Vervolgens is overgegaan op het uitvoeren van twee t-toetsen om te bepalen of de HFA groep en de controlegroep verschillen in leeftijd en IQ. Indien geen groepsverschil werd gevonden op deze variabelen, is uit te sluiten dat eventuele groepsverschillen die daarna gevonden worden op andere variabelen niet te verklaren zijn door leeftijd en IQ. Wel moest aan de assumptie van normaliteit voldaan worden. Indien deze assumptie geschonden werd, heeft dit een toename van de kans op een type II fout tot gevolg, waardoor er een kans bestond op het onterecht afwijzen van een effect dat wel bestaat (Field, 2009). Conclusies moesten dan met voorzichtigheid getrokken worden. Vervolgens is bij de klinische groep bepaald wat de gemiddelde score op de aanwezigheid van autistische kenmerken op de verschillende domeinen van de ADI-R zijn, om zo de ernst van de ASS in deze steekproef aan te tonen. Daarna is door het uitvoeren van twee MANOVA's getoetst op groepsverschillen in de mate van aanwezigheid van autistische kenmerken in het heden en in de mate van aanwezigheid van hormonale parameters van de puberteitsontwikkeling. Indien een significant hoofdeffect werd gevonden, is gekeken op welke schalen de twee groepen verschillen. Vervolgens is met een t-toets bepaald of er een groepsverschil is in het D2:D4 ratio. Daarna is met een MANCOVA getoetst op een groepsverschil op cognitieve empathie waarbij gecorrigeerd werd voor leeftijd en IQ, om zo uit te sluiten dat de gevonden verschillen aan een van deze twee variabelen toe te schrijven zijn. Indien een significant groepsverschil werd gevonden, $p \leq 0.05$, is de partiële correlatie tussen de D2:D4 ratio en de hormonale parameters van de puberteitsontwikkeling met de autisme symptomen en met de cognitieve empathie berekend, waarbij beide keren gecorrigeerd is voor leeftijd en IQ. Door deze correctie kon de bijdrage van IQ en leeftijd op de correlaties op individueel niveau uitgesloten worden.

Resultaten

Leeftijd en PDS puberteitsfase

Er is sprake van een hoge correlatie tussen leeftijd ($N = 86$) en de PDS ($N = 72$) categorie score ($r = .6, p < .001$). Leeftijd zal in dit onderzoek als ontwikkelingsmaat genomen worden.

Verschillen leeftijd en IQ

Uit de twee t-toetsen voor onafhankelijke steekproeven blijken de HFA en controlegroep niet significant van elkaar te verschillen in gemiddelde leeftijd ($t(84) = -.22, p = .98$) en IQ-scores ($t(84) = .330, p = .74$) (zie tabel 1). Kanttekening hierbij is dat uit de Kolmogorov-Smirnovtest blijkt dat de t-toets over leeftijd de assumptie van normaliteit heeft geschonden ($D(86) = .13, p < .001$). De t-toets met betrekking tot IQ voldoet wel aan deze assumptie ($D(86) = .07, p = .200$).

Tabel 1

Beschrijvende gegevens van de HFA groep en de controlegroep

	HFA groep (n = 45)	Controlegroep (n = 41)
Leeftijd (M, SD)	11.91 (2.00)	11.90 (2.65)
IQ (M, SD)	100.45 (17.15)	101.56 (13.50)

Vroege autisme symptomen

Om de ernst van de ASS vast te stellen bij jongens uit de HFA groep, zijn de scores van de mate van autistische trekken in het verleden bepaald door naar de gemiddelde totaalscore van de participanten op de ADI-R en de gemiddelde score op de afzonderlijke domeinen van dit instrument te kijken. Van 10 participanten ontbreken de scores ($N = 35$) (zie tabel 2).

Tabel 2

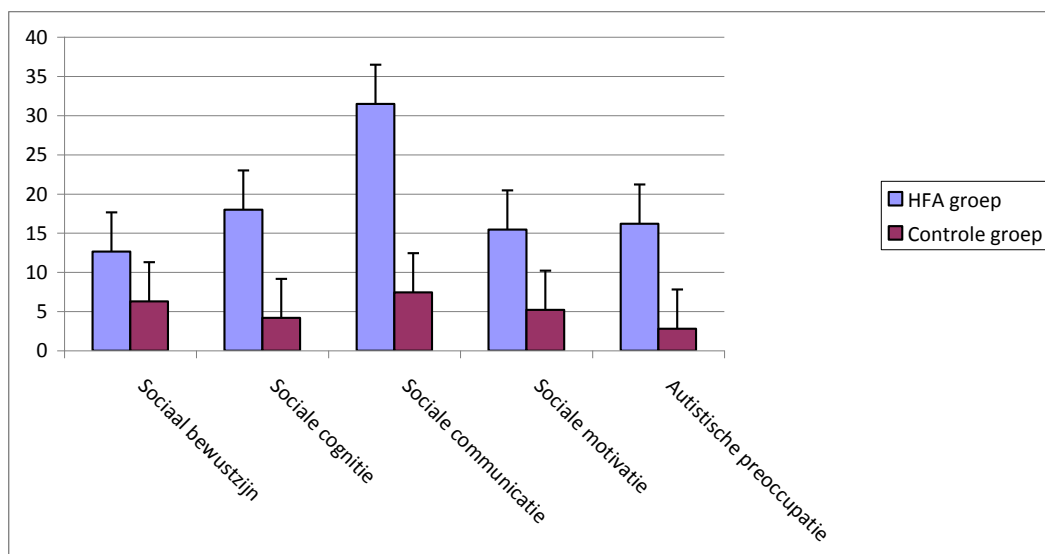
Gemiddelde scores op domeinen en de gemiddelde totaalscore van de ADI-R van HFA jongens

	HFA groep (n = 35)
Sociale interactie (M, SD)	1.00 (.00)
Communicatie (M, SD)	.94 (.24)
Stereotiep gedrag	.80 (.41)
Gemiddelde totaalscore	3.89 (.68)

Huidige autisme symptomen

De scores van 8 participanten ontbreken ($N = 78$). Met behulp van een MANOVA is een significant hoofdeffect van de groepen op de SRS scores gevonden ($F(5,72) = 38.07, p <$

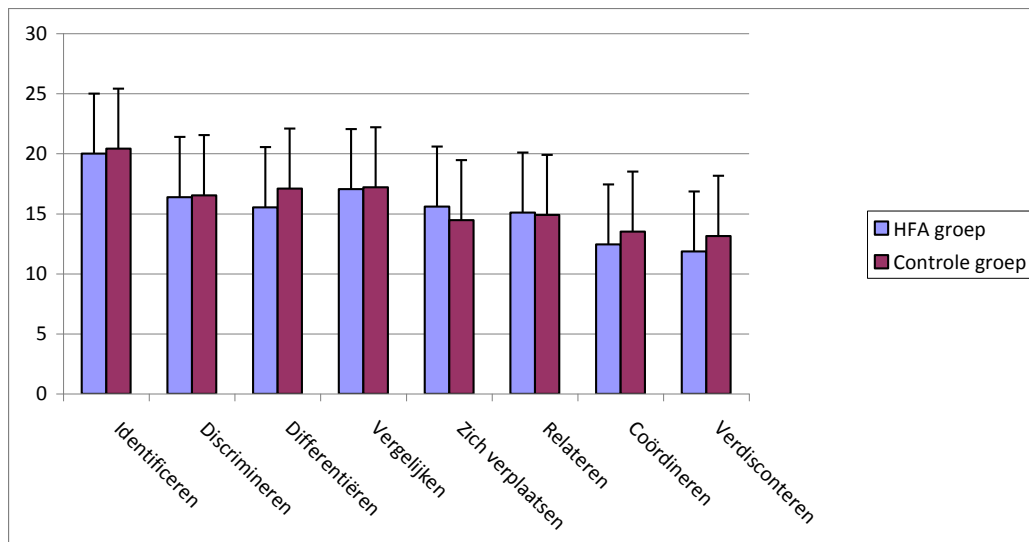
.001). De HFA groep scoorde significant hoger op zowel de totaalscore ($M = 94.16$, $SD = 30.29$) van de SRS als op alle afzonderlijke schalen ($p < .05$) in vergelijking tot de controlegroep ($M = 25.90$, $SD = 15.44$) (zie figuur 1). Kanttekening hierbij is dat de assumptie van homogeniteit van de varianties door alle schalen geschonden wordt. Voor de schaal sociaal bewust zijn geldt $F(1,76) = 4.03$, $p < .001$, voor sociale cognitie geldt $F(1,76) = 15.85$, $p < .001$, voor sociale communicatie geldt $F(1,76) = 11.30$, $p < .001$, voor sociale motivatie geldt $F(1,76) = 7.94$, $p < .001$ en voor de schaal autistische preoccupatie geldt $F(1,76) = 21.26$, $p < .001$. Echter heeft in fout dit onderzoek het schenden van deze aanname geen gevolgen omdat er ondanks een vergrote kans op een type II (Field, 2009), toch een effect is gevonden.



Figuur 1. De HFA groep scoort significant hoger ($p < 0.05$) op huidige autistische symptomen dan de controlegroep.

Cognitieve empathie

Met behulp van een MANCOVA is getoetst of de groepen verschillen in de mate van cognitieve empathie, waarbij gecorrigeerd is voor leeftijd en IQ. Door afwijkende waarden zijn vier participanten buitenbeschouwing gelaten ($N = 82$). Zowel leeftijd ($p = .04$) als IQ ($p = .007$) blijkt een significant effect te hebben op de cognitieve empathie scores. Wanneer voor deze beide variabelen gecorrigeerd wordt, blijkt dat er een significant hoofdeffect van groepen op de cognitieve empathie scores is ($F(9,70) = .22$, $p = .036$). Jongens uit de HFA groep ($N = 41$) scoren significant lager op de cognitieve empathie ($N = 41$). De gemiddelde somscore voor de HFA groep is 123.93 ($SD = 18.97$) en voor jongens uit de controle groep is deze 127.15 ($SD = 12.71$). Echter wanneer gekeken wordt naar de afzonderlijke schalen wordt dit verschil alleen gevonden bij de schaal differentiëren (zie figuur 2).



Figuur 2. HFA jongens scoren significant lager op cognitieve empathie ($p < 0.05$). Voor de afzonderlijke schalen geldt dit verschil alleen voor de schaal differentiëren.

Spekswaarden testosteron, estradiol en DHEA

In totaal zijn twintig participanten buitenbeschouwing gelaten ($N = 66$), waarvan tien uitbijters en tien missende waarden, bij de bepaling of de HFA groep en de controlegroep van elkaar afwijken op de aanwezigheid van hormonale parameters van de puberteitsontwikkeling in de vorm van testosteron, DHEA en estradiol. Uit de MANOVA blijkt dat de groepen niet significant van elkaar verschillen ($F(3,64) = .05$, $p = .363$) (zie tabel 3).

Tabel 3

Vergelijking van gemiddelden en standaarddeviaties van de HFA groep en de controle groep op aanwezigheid testosteron, DHEA en estradiol

	HFA groep ($n = 34$)	Controlegroep ($n = 34$)	p -waarde
Testosteron	54.24 (64.79)	36.24 (49.47)	.202
DHEA	195.47 (160.38)	159.53 (109.99)	.285
Estradiol	1.79 (1.14)	2.05 (1.37)	.395

* significant verschil bij $p < 0.05$

Prenataal testosteronniveau

Als gevolg van missende waarden zijn 15 participanten buitenbeschouwing gelaten ($N = 71$). Met behulp van een t-toets is getoetst of de groepen verschillen op de parameter van het prenataal testosteronniveau, 2D:4D ratio. De HFA groep heeft een significant lagere parameter van het prenataal testosteronniveau in de vorm van 2D:4D dan de controle groep ($t(69) = 3.09$, $p = .003$) (zie tabel 4).

Tabel 4

T-toets voor gelijkheid van gemiddelden HFA en controlegroep in 2D:4D ratio

	HFA groep (n = 42)	Controlegroep (n = 29)
2D:4D (M, SD)	.97 (.03)*	1.00 (.04)*

* significant verschil bij $p < 0.05$

Correlatie prenataal testosteronniveau en autisme symptomen in verleden en heden

Er blijkt geen sprake te zijn van een significante correlatie tussen het prenataal testosteronniveau in de vorm van het 2D:4D ratio en de mate van aanwezigheid van autistische trekken in het verleden ($r = -.20, p = .29$) en in het heden ($r = .06, p = .72$) (zie tabel 5) bij jongens met een HFA, waarbij gecontroleerd wordt voor leeftijd en IQ ($N = 36$).

Tabel 5

Partiële correlatie tussen autisme symptomen in verleden en heden en het prenataal testosteronniveau van HFA jongens, waarbij gecorrigeerd is voor leeftijd en IQ

	<i>r</i>	<i>p</i> - waarde
Autisme symptomen in het verleden		
Sociale interactie	-.20	.29
Communicatie	-.22	.25
Stereotiep gedrag	.12	.51
Autisme symptomen in het heden		
Sociaal bewustzijn	.14	.44
Sociale cognitie	.14	.44
Sociale communicatie	.07	.70
Sociale motivatie	.05	.80
Autistische preoccupatie	-.07	.69

* significant verschil bij $p < 0.05$

Correlatie hormoonwaarden en cognitieve empathie

Wanneer gekeken wordt naar of er sprake is van een samenhang tussen de hormoonwaarden en cognitieve empathie, is opnieuw alleen gekeken naar het 2D:4D ratio, omdat alleen op deze hormoonwaarde de groepen significant verschillen. Er blijkt geen sprake te zijn van een significante correlatie tussen het prenataal testosteronniveau en cognitieve empathie bij jongens met HFA ($r = > -.01, p = .99$) ($N = 35$). Wanneer gekeken is naar de correlatie tussen de afzonderlijke schalen en het prenataal testosteronniveau is een samenhang gevonden voor de schaal discrimineren (zie tabel 6). Hoe hoger de score op

discrimineren, hoe hoger het prenataal testosteronniveau. Er is hier sprake van een middelmatige correlatie, $r = .35$.

Tabel 6

Partiële correlatie tussen cognitieve empathie en het prenataal testosteronniveau van HFA jongens, waarbij gecorrigeerd is voor leeftijd en IQ

	<i>r</i>	<i>p</i> - waarde
Identificeren	>.01	.97
Discrimineren	.35*	.03*
Differentiëren	.12	.47
Vergelijken	.05	.76
Zich verplaatsen	.10	.54
Relateren	-.10	.54
Coördineren	.07	.69
Verdisconteren	-.28	.09

* significant verschil bij $p < 0.05$

Discussie

In de huidige studie is de samenhang tussen enerzijds de aanwezigheid van autisme symptomen met in het bijzonder tekorten in cognitieve empathie bij jongens met een HFA en anderzijds de mate van aanwezigheid van hormonale parameters van de puberteitsontwikkeling in de vorm van testosteron, DHEA en estradiol, en het prenataal testosteronniveau onderzocht. Om dit te onderzoeken is gestart met het bepalen van de ernst van de ASS op gedragsniveau. Zoals op basis van de diagnoses die door psychiaters gesteld zijn al verwacht werd, vertoonden jongens met een HFA meer ASS symptomen dan jongens uit de controlegroep. Ook in het verleden waren de ASS symptomen bij de HFA jongens op gedragsniveau aanwezig.

Op cognitieniveau is gekeken naar de verschillen tussen jongens met een HFA en jongens zonder een HFA. Op basis van de gevonden literatuur werd verwacht dat jongens met een HFA lager scoorden dan jongens zonder een HFA op cognitieve empathie. In dit onderzoek is dit verwachte verschil gevonden. Echter wanneer gekeken werd naar de afzonderlijke schalen is dit verschil alleen op de schaal differentiëren aangetroffen. Een mogelijke verklaring voor de verder niet gevonden verschillen is dat het gebruikte meetinstrument, de SCVT, genormeerd is voor kinderen tussen de vier en twaalf jaar (Van Maanden et al., 2007). Echter hebben de participanten in dit onderzoek een leeftijd tussen de negen en negentien jaar, waardoor dus voor een deel van de steekproef niks bekend is over de normen en betrouwbaarheid van dit instrument. Daarnaast blijkt uit onderzoek van Baren-Cohen (2000, zoals beschreven in Spek et al., 2010) dat, in tegenstelling tot kinderen, volwassenen met een

HFA meestal geen problemen hebben met het toeschrijven van een mentale toestand aan anderen en het onderscheiden van de eigen gedachten. Dit kan er op duiden dat de tekorten hiermee gedurende de ontwikkeling verdwijnen, wat gezien de leeftijd van deze steekproef in dit onderzoek het geval kan zijn. Het gevonden verschil op de schaal differentiëren kan verklaard worden doordat de interne consistentie van deze schaal onvoldoende is ($\alpha = .62$) (Van Maanen et al., 2007), wat betekent dat niet alle items van deze schaal hetzelfde construct meten (Field, 2009). Het gevolg hier van is dat de betrouwbaarheid van deze schaal onvoldoende is en geen conclusies uit dit resultaat getrokken kunnen worden.

Vervolgens is gekeken naar de mate van aanwezigheid van testosteron, DHEA en estradiol als parameters van de puberteitsontwikkeling. Hier zijn geen groepsverschillen in gevonden. Op basis van onderzoek van Baren-Cohen et al. (2005) en Tordjman et al. (1997) werd verwacht dat jongens met een HFA hogere testosteronniveaus lieten zien. Het niet gevonden groepsverschil in dit onderzoek kan toegeschreven worden aan het eenmalig meten van de hormoonwaarden. Door de metingen meerdere dagen op een vast tijdstip te herhalen, kon een betrouwbaarder beeld over de hormoonwaarden worden geschetst (Slingeland Ziekenhuis, 2013). Daarnaast wordt door Nederlandse ziekenhuizen aangeraden om testosteronwaarden te meten in het bloed (Slingeland Ziekenhuis, 2013) en door de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) een verklaring is opgesteld om consensus te bereiken over hoe testosteron het beste gemeten kan worden, waaruit blijkt dat bloedsamples de voorkeur hebben. In het onderzoek van Tordjman et al. (1997) is gebruikt gemaakt van bloedsamples, terwijl in deze huidige studie speekselsamples zijn afgenomen. Echter ondanks het advies van Nederlandse Ziekenhuizen om bloedsamples te gebruiken, kan het niet gevonden groepsverschil niet hier aan toe geschreven worden. Uit huidig onderzoek blijkt namelijk dat speekselsamples correleren met leeftijd ($r = .48, p < .01$), waardoor gesteld kan worden dat de methode uit dit onderzoek eveneens betrouwbaar is en het niet gevonden groepsverschil toe te schrijven is aan de eenmalige meting. Naast hogere testosteron waarden werd op basis van Manning et al. (1998) verwacht dat, indien de HFA jongens hogere prenatale testosteronniveaus lieten zien, de estradiolwaarde bij HFA jongens lager zou zijn dan die van de controlegroep. Dit verschil in estradiol werd niet aangetroffen. Ook hier kan het ontbreken van herhaaldelijke speekselsamples als verklaring dienen. De niet gevonden verschillen in DHEA zijn in lijn der verwachting (Tordjman et al., 1997).

Wel zijn verschillen gevonden in het prenataal testosteronniveau. Jongens met een HFA hadden hogere prenatale testosteronniveaus dan jongens zonder een HFA. De gevonden resultaten betreffende de vroege piek in het prenataal testosteronniveau bij jongens met een HFA ligt in lijn der verwachting gezien de in de inleiding beschreven literatuur. Uit onderzoek voor Scutt et al. (1998) bleek namelijk al dat kinderen een ASS een lagere

vinggerratio hebben dan kinderen zonder een ASS wat duidt op hogere prenatale testosteronniveaus.

Echter in tegenstelling tot het onderzoek van Augyeung et al. (2009) waarbij er een samenhang tussen het prenataal testosteronniveau en de mate van aanwezigheid van autistische trekken op gedragsniveau was gevonden, is in dit onderzoek geen samenhang gevonden. Een mogelijke verklaring voor dit niet gevonden verband kan zijn dat er in huidig onderzoek gebruik is gemaakt van de SRS en niet van de AQ om de mate van autismesymptomen in het heden te meten. De reden voor deze instrumentkeuze is de hoge correlatie van de SRS met de ADI-R. Een andere mogelijke verklaring voor de niet gevonden samenhang is dat het prenataal testosteronniveau in dit onderzoek bepaald is door het 2D:4D ratio. Dit is een indirecte maat voor het prenataal testosteronniveau (Scutt et al., 1998). Bij onderzoek van Augyeung et al. (2009) waar sprake was van een correlatie tussen hoge prenatale testosteronniveaus en tekorten in cognitieve empathie en de aanwezigheid van andere autistische symptomen, is het prenataal testosteronniveau bepaald door radioimmunoanalyse van het vruchtwater. Deze directe meetmethode is betrouwbaarder dan een indirecte meetmethode gebruikt in deze huidige studie.

In tegenstelling tot boven beschreven resultaat, is wel een samenhang gevonden tussen het prenataal testosteronniveau en de schaal discrimineren, wat onderdeel uitmaakt van cognitieve empathie. Hoe hoger de score op discrimineren hoe hoger het prenataal testosteronniveau. Op basis van onderzoek van Auyeung et al. (2009) werd echter een negatieve samenhang verwacht tussen de aanwezigheid van testosteron en empathie. Echter is in dat onderzoek geen onderscheid gemaakt tussen affectieve en cognitieve empathie en zijn andere meetinstrumenten gebruikt om het testosteronniveau (radioimmunoanalyse) en empathie (EQ) te bepalen. Ook uit onderzoek van Chapman, Baren-Cohen en Auyeung (2006) blijkt dat wanneer de EQ gebruikt wordt, in de plaats van de in dit onderzoek gebruikte SCVT, om cognitieve empathie te meten er wel een negatief verband gevonden wordt tussen het prenataal testosteronniveau en cognitieve empathie. Een verklaring voor het gevonden positieve verband op de schaal discrimineren in dit onderzoek is dat de interne consistentie van deze schaal onvoldoende is ($\alpha = .52$) (Van Maanen et al., 2007), waardoor er geen conclusies getrokken kunnen worden uit de resultaten van deze schaal. Daarnaast werd op basis van de literatuur ook een samenhang verwacht tussen de totaalscore en de andere schalen die cognitieve empathie meten en het prenataal testosteronniveau. Doordat er eerder in dit onderzoek al geen groepsverschillen aangetroffen waren, met uitzondering van de schaal differentiëren, is een niet gevonden verband in lijn met de resultaten uit huidig onderzoek.

Ondanks dat dit onderzoek met de grootst mogelijke zorgvuldigheid is uitgevoerd, ken het een aantal beperkingen. Zo is in dit onderzoek gebruik gemaakt van gemiddelde groepscores

en kunnen geen uitspraken gedaan worden op individueel niveau waardoor geen duidelijk profiel geschetst kan worden over de samenhang tussen hormonen en autisme kenmerken op cognitie en gedragsniveau. Daarnaast zeggen de bekeken verbanden in dit onderzoek niks over het causale verband en is gekeken naar het verband tussen hormonen en gedrag maar is de invloed van hormonen op de onderliggende hersenstructuren van het gedrag buitenbeschouwing gelaten, terwijl deze wel aanwezig is (Tordjman et al., 1997). Een laatste beperking van dit onderzoek is dat gebruik is gemaakt van hormoonwaarden die op één dag zijn gemeten. Hierdoor konden alleen verbanden worden onderzocht en kon de invloed van hormonen op de mate van aanwezigheid van autisme symptomen op eerdere of latere leeftijd niet bepaald worden.

Dit onderzoek is het eerste onderzoek dat op deze manier gekeken heeft naar de samenhang tussen enerzijds de hormonale parameters van de puberteitsontwikkeling en het prenataal testosteronniveau en anderzijds de mate van aanwezigheid van autisme symptomen met in het bijzonder de tekorten in cognitieve empathie bij jongens met een HFA met een leeftijd tussen de negen en negentien jaar. Samengevat kan aan de hand van dit onderzoek geconcludeerd worden dat er geen verschillen zijn in hormonale parameters van de puberteitontwikkeling tussen jongens met een HFA en jongens zonder een HFA. Wel kan gesteld worden dat HFA jongens hogere prenatale testosteronniveaus hebben dan jongens zonder een HFA en dat deze hoge prenatale testosteronniveaus niet samenhangen met de mate van aanwezigheid van autisme symptomen, maar er wel een verband is tussen deze hoge prenatale testosteronniveaus en tekorten in cognitieve empathie op de schaal discrimineren. Bij deze schaal geldt dat een hoge score op discrimineren samengaat met een hoger prenataal testosteronniveau.

Op basis van dit onderzoek kunnen dan ook aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gedaan worden. Zo dient vervolg onderzoek gedaan te worden naar de samenhang tussen hormoonwaarden en de mate van aanwezigheid van autisme symptomen en tekorten in cognitieve empathie waarbij gebruikt wordt gemaakt van andere instrumenten als de AQ en Empathy Quotient (EQ). Uit onderzoek van Auyeung et al. (2009) is aangetoond dat wanneer deze instrumenten gebruikt wordt, er wel sprake is van een samenhang tussen het prenataal testosteronniveau en de mate van aanwezigheid van het autisme symptomen in het heden. Daarnaast is in dit onderzoek gefocust op hormonen, maar zijn andere factoren die van invloed zijn op gedrags- en cognitieve kenmerken van ASS buitenbeschouwing gelaten. Uit onderzoek van Chakrabarti et al. (2009) is gebleken dat ook verschillende genen een rol spelen in het ontstaan van autisme symptomen, zoals de tekorten in cognitieve empathie. Aanbevolen wordt dat toekomstig onderzoek zich ook richt op deze factoren. Tot slot wordt aanbevolen onderzoek te doen naar het verband tussen bepaalde hormoonwaarden en de mate van autisme symptomen over langere tijd zodat de invloed van hormonen op de ontwikkeling

bepaald kan worden. Indien meer duidelijk wordt over de samenhang naar de aanwezigheid van hormoonwaarden en bepaalde symptomen van een ASS door vervolg onderzoek te doen, kan hier in de loop van tijd ook in de praktijk op ingespeeld worden. Wellicht kan dan overwogen worden wat de invloed van het toedienen van hormoonsupplementen, als estradiol, op ASS symptomen kan zijn om zo tegenwicht te bieden aan de invloed van testosteron.

Literatuurlijst

- A.P.A. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (4th ed.). Washington, DC, American Psychiatric Association Press.
- Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the Child Behaviour Checklist / 4-18 and 1991 profile*. Burlington VT University of Vermont Department of Psychiatry.
- Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Ashwin, E., Knickmeyer, R., Taylor, K. & Hackett, G. (2009). Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal Of Psychology*, 100, 1, 1-22. doi: 10.1348/000712608X311731
- Baron-Cohen, S. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 6, 248-254. doi: 10.1016/S1364-6613(02)01904-6
- Baron-Cohen, S., Knickmeyer R. C. & Belmonte, M. K. (2005). Sex Differences in the Brain: Implications for Explaining Autism. *Science*, 310, 819-823. doi: 10.1126/science.1115455
- Bildt, A. de (2003). *The Friesland Study. Pervasive Developmental Disorders in mental retardation*. Groningen: academisch proefschrift RU.
- Bildt, A. A. de, Blijd-Hoogewys, E. M. A., Dijkstra, S.P., Huizinga, P., Ketelaars, C.E.J., Kraijer, D. W., Mulder, E.J., Til, H. B., Vet, L. J. J., Warners, S. van, & Minderaa, R. B. (2010). Pervasive ontwikkelingsstoornissen. In F.C.
- Blair, R.J.R. (2005). Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Consciousness and cognition*, 14, 698-718. doi: 10.1016/j.concog.2005.06.004
- Bond, L., Clements, J., Bertalli, N., Evans-Whipp, T., McMorris, B. J., Patton, G. C., ... Catalano, R. F. (2006). A comparison of self-reported puberty using the Pubertal Development Scale and the Sexual Maturation Scale in a school-based epidemiologic survey. *Journal of Adolescence*, 29, 709-720. doi: 10.1016/j.adolescence.2005.10.001
- Burnetta, S., Sebastian, C., Cohen Kadosh, K., Blakemore, S. (2011) *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 1654–1664. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.011
- Blacher, J., Kraemer, B. & Schalow, M. (2003). Asperger syndrome and high functioning autism: research concerns and emerging foci. *Current opinion in Psychiatry*, 16, 5, 535-542. doi: 10.1097/01.yco.0000087260.35258.64
- Blair, R.J.R. (2003). Facial expressions, their communicatory functions and neuro-cognitive substrates. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 358, 561–572. doi: 10.1098/rstb.2002.1220
- Bruno, G. (2013). Geraadpleegd op: <http://www.nutriculamagazine.com/dhea-the-youth-hormone/>
- Chakrabarti, B., Dudbridge, F., Kent, L., Wheelwright, S., Hill-Cawthorne G.,

- Allison, C., Banerjee-Basu, S. & Baron-Cohen, S. (2009). Genes related to sex steroids, neural growth, and social–emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome. *Autism Research*, 2, 157-177. doi: 10.1002/aur.80
- Chapman, E., Baron-Cohen, S. & Auyeung, B. (2006). Fetal testosterone and empathy: Evidence from the Empathy Quotient (EQ) and the ‘‘Reading the Mind in the Eyes’’ Test. *Psychology Press*, 1, 135-148. doi: 10.1080/17470910600992239
- Christiansen, K. (2001). Behavioural effects of androgen in men and women. *Journal of Endocrinology*, 170, 39-48. Verkregen van: <http://47xxy.com/Hermes/HORMONES%20AND%20SPORT.pdf>
- Crone, E. (2012). *Het sociale brein van de puber*. Nederland, Amsterdam: Uitgeverij Bert Bakker.
- Constantino J.N., Przybeck, T., Friesen, D. & Todd, R. (2000) Reciprocal social behavior in children with and without pervasive developmental disorders. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 21, 2-11.
- Constantino, J.N., Davis, S. A., Todd, R. D., Schindler, M. K., Gross, M. M., Brophy, S. L., ... Reich, W. (2003). Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: Comparison of the social responsiveness scale with the Autism Diagnostic Interview-Revised. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 427-433. doi: 10.1023/03/0800-0427/0
- Constantino, J.N., C.P. Gruber (2005). *The Social Responsiveness Scale*. Los Angeles, Western Psychological Services.
- Dahl, R.E., & Gunnar, M.R. (2009). Heightened stress responsiveness and emotional reactivity during pubertal maturation: implications for psychopathology. *Development and Psychopathology*, 21, 1–6. doi:10.1017/S0954579409000017
- De Bruin, E. I., Verheij, F., Wiegman, T. & Ferdinand, R.F. (2006). Differences in finger length ratio between males with autism, pervasive developmental disorder- not otherwise specified, ADHD, and anxiety disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48, 962-965. doi: 10.1111/j.1469-8749.2006.tb01266.x
- De Vocht, A. (2008). *Basishandboek SPSS 16 voor Windows*. Utrecht, Nederland: Bijleveld Press.
- Dekkers, O. M., Thio, B. H., Romijn, J. A. & Smit J. W. A. (2006). Acne vulgaris: endocriene aspecten. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 150, 1281-5. Verkregen van: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa054629>
- DeRosier, M. E., Swick, D. C., Davis, N. O., McMillen, J. S. & Matthews, R. (2010). The efficacy of a social skills group intervention for improving social behaviors in children with high functioning autism spectrum disorders. *Journal autism developmental disorders*, 41, 1033–1043. doi: 10.1007/s10803-010-1128-2

- Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS*. London: SAGE Publications Ltd.
- Giedd, J.N, Clasen L.S., Lenroot, R., Greenstein D., Wallace G. L., . . . Ordaz, S. (2010). Puberty-related influences on brain development. *Mol Cell Endocrinol*, 25, 154-162. doi:10.1016/j.mce.2006.04.016
- Gutstein, S. E., & Whitney, T. (2002). Asperger syndrome and the development of social competence. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 17, 3, 161–171. doi:10.1177/10883576020170030601
- Health Council of the Netherlands. (2009). *Autism spectrum disorders: a lifetime of difference*. (Publication No. 2009/09). Verkregen van <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200909E.pdf>
- Hermans, E. J., Putman, P., Baas, J. M., Koppeschaar, H. P., & van Honk, J. (2006). A single administration of testosterone reduces fear-potentiated startle in humans. *Biological Psychiatry*, 59, 9, 872-874. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.11.015
- Hughes, J. R. (2009). Update on autism: A review of 1300 reports published in 2008. *Epilepsy & Behavior*, 16, 569–589. doi: 2009.09.023
- Hutchinson, J. B. (1991). Hormonal control of behaviour: steroid action in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 1, 562-570. doi: 10.1016/S0959-4388(05)80029-7
- Hyman, S.L. & Towbin, K.E. (2007). Autism Spectrum Disorders. In M.L. Batshaw, L. Pellegrino, & N.J. Roizen, (Ed.). *Children with disabilities* (p 325 – 343) Baltimore, Maryland: Paul H. Brookes Publishing Co.
- Kimura, D. & Hampson, E. (1994). Cognitive Pattern in Men and Women Is Influenced by Fluctuations in Sex Hormones. *Current Directions in Psychological Science*, 3, 2, 57-61
- Langeslag, S. J. E. (2006). Liefde is een motivatie, geen emotie. Een neurobiologische benadering. *De Psycholoog*, 41, 5, 260-265, verkregen van: <http://repub.eur.nl/res/pub/16757/Langeslag%202006%20De%20Psycholoog.pdf>
- Lawrence, E.J., Shaw, P., Baker, D., Baron-Cohen, S. & David, A. S. (2004). Measuring empathy: reliability and validity of the Empathy Quotient. *Psychological Medicine*, 34, 911–924. doi: 10.1017/S0033291703001624
- Legerstee, L. S., van der Reijden-Lakeman, I. A., Lechner-van der Noort, M. G. & Ferdinand, R. F. (2004). Bruikbaarheid verkorte versie wisc-rn in de kinderpsychiatrie. *Kind en adolescent*, 25, 178-182. doi: 10.1007/BF03060926
- Lin, D., Boyle, M., Dollar, P., Lee, H., Lein, E., Perona, P., et al. (2011). Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature*, 470, 221-227. doi: 10.1038/nature09736
- Lutchmaya, S., Baron-Cohen, S. & Ragatt, P. (2001) Foetal testosterone and vocabulary size in 18- and 24-month-old infants. *Infant Behavior and Development*, 24, 418-424. doi: 10.1016/S0163-6383(02)00087-5

- Manning, J.T., Scutt, D., Wilson, J. & Lewis-Jones, D.I. (1998). The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Human Reproduction*, 13, 3000- 3004. doi: 10.1093/humrep/13.11.3000
- Mens en gezondheid (2013). Geraadpleegd op: <http://mens-en-gezondheid.infonu.nl/diversen/115065-oestrogeen-hormoon-en-functie.html> .
- Merke, D.P., Fields, J.D., Keil, M.F., Vaituzis, A.C., Chrousos, G.P. & Giedd, J.N. (2003). Children with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased amygdala volume: potential prenatal and postnatal hormonal effects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 88,1760–1765. doi: 10.1210/jc.2002-021730
- Oberman, L.M. & Ramachandran, V.S. (2007). The simulating social mind: the role of the mirror neuron system and simulation in the social and communicative deficits of autism spectrum disorders. *Psychological bulletin*, 133, 310-327. doi: 10.1037/0033-2909.133.2.310
- Premack, D. & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *The behavioral and brain sciences*, 4, 515-526. doi: 10.1017/S0140525X00076512
- Rosner, W. & Vesper, H. (2010). Toward Excellence in Testosterone Testing: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95, 4542-4548. doi: 10.1210/jc.2010-1314 95
- Saxe, R. & Baron-Cohen, S. (2006). Editorial: the neuroscience of theory of mind. *Social Neuroscience*, 1, 1-9. doi: 10.1080/17470910601117463
- Scutt, D., Wilson, J.& Lewis-Jones, D.I. (1998). The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Human Reproduction*, 13, 3000– 3004. doi:10.1093/humrep/13.11.3000
- Shaw, P., Bramham, J., Lawrence, E. J., Morris, R., Baron-Cohen, S. & David, A. S. (2005). Differential effects of lesions of the amygdala and prefrontal cortex on recognizing facial expressions of complex emotions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 1410–1419. doi: 10.1162/0898929054985491
- Shirtcliff, E.A., Dahl, R.E., & Pollak, S.D. (2009). Pubertal development: correspondence between hormonal and physical development. *Child Development*, 80, 2, 327–337. doi: 10.1111/j.1467-8624.2009.01263.x
- Slingeland Ziekenhuis. (2013).Testosteron. Geraadpleegd op <https://urologie.slingeland.nl/kenniscentrum/behandelingen/testosteron/31/432>
- Spek, A. A., Scholte, E. M. & Van Berckelaer-Onnes, I. A. (2010). Theory of Mind in Adults with HFA and Asperger Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, 280–289. doi: 10.1007/s10803-009-0860-y

- Tamnes, C. K., Østby, Y., Fjell, A. M., Westlye, L. T., PDue-Tønnessen, P. & Walhovd, K. B. (2010). Brain Maturation in Adolescence and Young Adulthood: Regional Age-Related Changes in Cortical Thickness and White Matter Volume and Microstructure. *Cereb. Cortex*, 20, 3, 534-548. doi: 10.1093/cercor/bhp118
- Tordjman, S., Anderson, G. M., McBride, P. A., Hertzog, M. E., Snow, ... & Cohen, D. J. (1995). Plasma androgens in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 25, 295-304. doi: 0162-3257/95/0600-0295\$07.50
- Tordjman, Ferrari, Sulmont, Duyme en Roubertoux (1997). Androgenic Activity in Autism. *The American Journal of Psychiatry*, 154, 1626–1627. Verkregen van <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=172596#tab1>
- Trivers, R., Manning, J. & Jacobson, A. (2006). A longitudinal study of digit ratio (2D:4D) and other finger ratios in Jamaican children. *Hormones and Behavior*, 49, 150-156. doi:10.1016/j.yhbeh.2005.05.023
- Van den Hove (z. j.). Geraadpleegd op:
<http://staff.science.uva.nl/~dcslob/lesbrieven/hersens/Tekst.html#1>
- Van Maanen T. G., Pring, P. J. M. & Emmelkamp, P. M. G. (2007). *Sociaal Cognitieve Vaardigheden Test*. Houten: Bon Stafleu van Loghum.
- Verhulst, F. Verheij & R.F. Ferdinand (Eds.). *Kinder en jeugdpsychiatrie: Behandeling en begeleiding* (pp.31-81). Assen, Nederland: Van Gorcum.
- Walker, E. & Bollini, A. M. (2002). Pubertal development and the emergence of psychotic symptoms. *Elsevier Science*, 54, 17– 23. doi: 10.1016/S0920-9964(01)00347-4
- Zalla, T., Sav, A., Stopin, A., Ahade, S., & Leboyer, M. (2008). Fauxpas detection and intentional action in Asperger syndrome. A replication on a French sample. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 93, 373–382. doi: 10.1007/s10803-008-0634-y