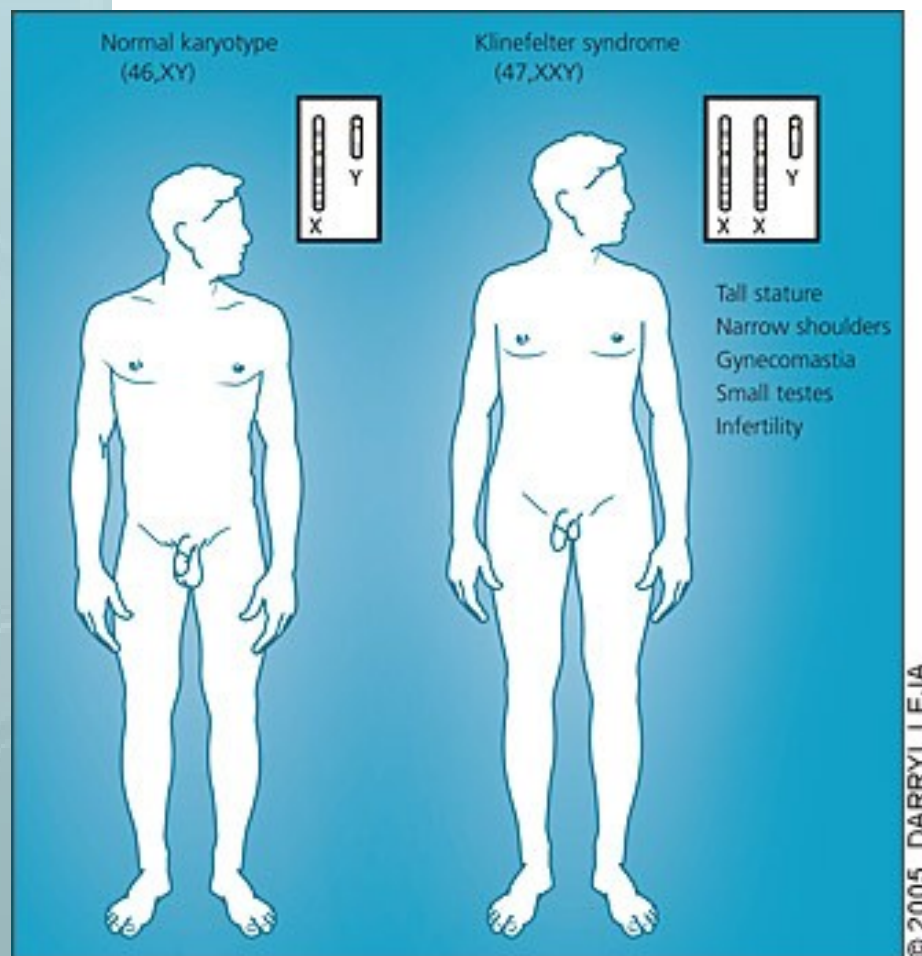


# De relatie tussen executief functioneren en schizotypische kenmerken bij het syndroom van Klinefelter



Bron: <http://www.aafp.org>

Naam:  
scriptiebegeleider:

W.H. Leliveld  
Mw. Dr. S. van Rijn

Datum:  
Studie:

Oktober 2011  
Orthopedagogiek  
Universiteit Leiden



Universiteit Leiden

## Voorwoord

Voor u ligt mijn scriptie waarin onderzoek is gedaan naar de relatie tussen het executief functioneren en schizotypische kenmerken bij het syndroom van Klinefelter. Deze scriptie is de laatste stap naar mijn afstuderen binnen de studie Orthopedagogiek/ Child and Adolescent Studies aan de Universiteit Leiden.

Het onderwerp van mijn scriptie is een neuropedagogisch onderwerp. Mijn interesse voor neuropedagogiek is gewekt gedurende de studie. Het vak Neurobiologische Achtergronden wekte mijn interesse en maakte dat ik de relaties tussen hersenen en gedrag zeer boeiend ben gaan vinden. Het interessante aan dit onderwerp is dat het een directe vertaalslag probeert te leggen tussen het ‘onzichtbare’ – de hersenen en hersenstructuren en het ‘zichtbare’ – het gedrag. Doordat het syndroom van Klinefelter de meest voorkomende sekschromosomale aandoening is, is het maatschappelijke belang van onderzoek naar dit syndroom groot. Hopelijk levert mijn onderzoek een bijdrage aan de bestaande kennis over de relaties tussen hersenen en gedrag bij dit syndroom en leidt het tot nieuwe inzichten of aanknopingspunten voor onderzoek in de toekomst.

Daar ik mijn scriptie als een zeer leerzaam en plezierig studieonderdeel heb ervaren, zie ik dit als een goede bijdrage aan mijn wetenschappelijke vorming en kennis. Graag wil ik van de gelegenheid gebruik maken om een aantal mensen te bedanken. Allereerst gaan woorden van dank uit naar mijn scriptiebegeleidster; mevrouw Van Rijn. Zij heeft mij geholpen om gedurende dit project op het juiste spoor te blijven, heeft goede ideeën aangedragen en haar gedegen theoretische kennis heeft mij ondersteund en gestimuleerd om het beste uit mezelf en de scriptie te halen. Ook heb ik de ruimte om zelfstandig te kunnen werken als zeer prettig ervaren. Daarnaast wil ik mijn medestudente, F. van Dijk bedanken voor de prettige samenwerking in de dataverzameling en -verwerking van dit project. Verder gaat mijn dank uit naar een ieder die mij in dit proces gesteund heeft.

Willemijn Leliveld,

Oktober 2011

## Inhoudsopgave

	Pag.
1 Samenvatting	3
2 Inleiding	4
3 Onderzoeksopzet	10
3.1 Participanten	10
3.2 Executief functioneren	11
3.3 Schizotypische kenmerken	12
3.4 Statistische analyses	13
4 Resultaten	14
4.1 Executief functioneren	14
4.2 Schizotypische kenmerken	19
4.3 Executief functioneren en schizotypische kenmerken	22
5 Discussie	23
6 Literatuurlijst	29

## 1 Samenvatting

In dit onderzoek heeft de relatie tussen disfuncties in het executief functioneren en het voorkomen van schizotypische kenmerken bij jongens en mannen met Klinefelter centraal gestaan. Klinefelter is een sekschromosomaal syndroom waarbij er sprake is van een XXY geslachtschromosomaal patroon. Met 1 op de 700 mannen is dit de meest voorkomende sekschromosomale aandoening.

In dit onderzoek participeerden 70 proefpersonen met Klinefelter en 56 in de controlegroep. De proefpersonen zijn geworven middels persoonlijke benadering of zijn afkomstig uit de databases van de Universiteit Leiden en Utrecht. De aanwezigheid van Klinefelter is gecontroleerd middels de standaardprocedures van karyotypering. De executieve functies zijn gemeten met de Wisconsin Card Sorting Test (WCST) en de schizotypische kenmerken middels de zelfrapportage SPQ-R.

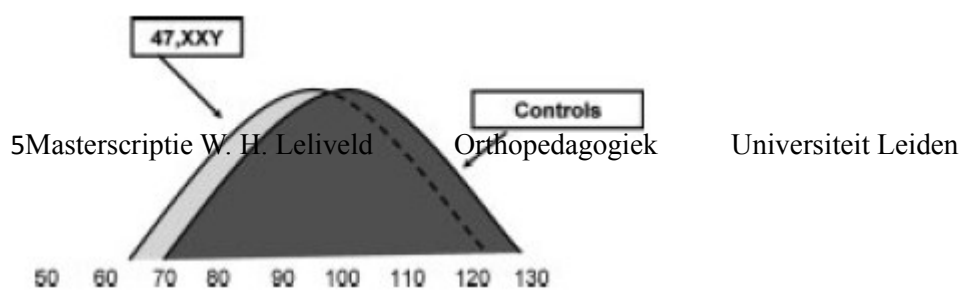
Uit het onderzoek komt naar voren dat jongens en mannen met Klinefelter significant meer fouten maken op de WCST. Ook lukt het jongens en mannen met Klinefelter vaker niet om een sorteerprincipe te voltooien; ze vertonen meer Failure to Maintain Set (FMS). Bovendien neemt de hoeveelheid fouten op de WCST af naarmate de proefpersonen ouder zijn. Daarnaast blijkt uit het onderzoek dat jongens en mannen met Klinefelter zowel op de totaalscore van de SPQ als op de positieve, negatieve en gedesorganiseerde schaal hoger scoren en dus meer schizotypische kenmerken laten zien. Uit een correlatietoets blijkt dat er geen samenhang gevonden wordt tussen het executief functioneren en de hoeveelheid schizotypische kenmerken.

Concluderend kan gesteld worden dat jongens en mannen met Klinefelter significant meer moeite hebben met executief functioneren. De vaardigheden flexibiliteit en inhibitie lijken minder goed ontwikkeld bij jongens en mannen met Klinefelter dan in de normale populatie. Daarnaast laten de jongens en mannen met Klinefelter significant meer schizofrenie-spectrumproblematiek zien. Vroege behandeling van deze disfuncties kunnen problemen op latere leeftijd mogelijk verminderen.

## 2 Inleiding

De bestaande kennis over cognitieve en gedragsproblemen bij personen met een genetisch syndroom is de laatste jaren flink toegenomen. Dit komt door uitgebreide evaluaties van cognitie en gedrag. Ook het gebruik van moderne technieken, zoals MRI, hebben een bijdrage geleverd aan het in kaart brengen van het functioneren van de hersenen, waardoor verbanden gelegd kunnen worden tussen hersenfuncties en gedrag. Klinefelter is een genetisch syndroom dat inhoudt dat jongens en mannen een extra X chromosoom hebben. Deze personen hebben dus het XXY geslachtschromosomale patroon. Klinefelter is de meest voorkomende sekschromosomale aandoening, met een prevalentie van 1 op de 700 (Bojesen, Juul, Birkebaek & Gravholt, 2003). Klinefelter kan ontdekt worden middels prenatale screening. Echter wordt het ook vaak pas later ontdekt, namelijk in de late pubertijd of in de vroege volwassenheid (Ross, Roeltgen, Stefanatos, et.al., 2008). Het syndroom kan ook onontdekt blijven (Fales, Knowlton, Holyoak, Geschwind, Swerdloff & Gonzalo, 2003). De fysieke symptomen zijn onvruchtbaarheid, disbalansen in hormonen gedurende de pubertijd, kleinere genitaliën en gynaecomastie (Rovet, Netley, Keenan, Bailey & Steward, 1996).

Lange tijd heeft de focus van onderzoek bij het syndroom van Klinefelter voornamelijk gelegen op fysiek (genetisch) gebied. Vergeleken met vijftien jaar geleden wordt er meer onderzoek gedaan naar gedragsfenotypen en cognitieve patronen bij jongens en mannen met Klinefelter (Geschwind & Dykens, 2004; Van Rijn, Aleman, Swaab, Vink, Sommer & Kahn, 2008). Door het toenemende besef dat het syndroom van Klinefelter niet alleen gepaard gaat met risico's in de lichamelijke ontwikkeling, is er uitgebreid onderzoek gedaan naar het cognitieve functioneren van jongens en mannen met Klinefelter (Geschwind, Boone, Miller & Swerdloff, 2000; Ratcliffe, 1982; Bender, Fry, Pennington, Puck, Salbenblatt & Robinson 1983a). Over het algemeen hebben mannen met het syndroom van Klinefelter een algehele intelligentie die binnen de normaal range valt (Bender, Puck, Saldenblatt, et. al., 1986a). Wel is er een lichte verschuiving van de normaal range van het totaal IQ voor jongens met Klinefelter ten opzichte van normale populatie (Figuur 1).



### *Figuur 1*

geschatte totaal IQ (TIQ) verdeling voor jongens met Klinefelter vergeleken met de controlegroep. Het gemiddelde TIQ voor jongens met Klinefelter is 91. (Bender et. al., 1986a).

Hoewel de intellectuele vaardigheden van jongens en mannen met Klinefelter over het algemeen binnen de normaal range vallen, worden er wel aanwijzingen gevonden voor een atypische neurocognitieve ontwikkeling waarin specifieke neurocognitieve vaardigheden onderzocht worden. Het verrichten van onderzoek naar de (cognitieve) sterktes en zwakten van jongens en mannen met Klinefelter is erg belangrijk, omdat dit aanknopingspunten kan bieden voor het opstellen van doelen binnen vroege interventies (Verri, Clemante, Verici et. al., 2011).

Er is uitgebreid onderzoek gedaan naar de cognitieve sterktes en zwakten van jongens en mannen met Klinefelter (Boada, Janusz, Hutaff-Lee & Tartaglia, 2009). Onderzoek hiernaar heeft uitgewezen dat er voornamelijk tekorten op taalgebied gesignaleerd worden (Geschwind et.al., 2000). Voornamelijk het vinden van woorden, het begrijpen van woorden en het verbaal uiten van gevoelens en gedachten geeft problemen bij jongens en mannen met Klinefelter. Ook hebben jongens en mannen met Klinefelter moeite met lezen, spellen en schrijven (Fales et. al., 2003). In sommige gevallen zijn er spraakproblemen (Ross et. al., 2008). Tevens is er sprake van een deficiet om verbale informatie te manipuleren in het werkgeheugen (Fales et. al., 2003).

Er worden bij jongens en mannen met Klinefelter ook enkele aanwijzingen gevonden voor een deficiet in executief functioneren en tekorten in het verbale werkgeheugen en aandacht (Boone, Swerdlhoff, Miller, Geschwind, et. al., 2001; Temple & Sanfilippo, 2003; Ross et. al, 2008). Executieve functies zijn vermogens die de handelingen en gedachten reguleren en zorgen ervoor dat er doelgericht en efficiënt gehandeld kan worden. Executieve functies zijn nodig bij nieuwe en moeilijke taken en bij taken waarbij een beroep gedaan wordt op plannen en strategisch denken (Huizinga, 2007; Miller & Cohen, 2001). Executief functioneren is van belang voor het leren en functioneren in het dagelijks leven. Daarnaast kunnen deficieten in executief functioneren een belangrijke verklarende factor zijn in het

ontstaan van probleemgedrag of leerproblemen. Executieve functies ontwikkelen zich naarmate men ouder wordt. Het gedrag wordt steeds doelgerichter en efficiënter (Huizinga, 2007). De ontwikkeling van executieve functies heeft een bepalende invloed op vele ontwikkelingsdomeinen, waaronder de intelligentie en het gedrag. Zo spelen executieve functies een belangrijke rol in de schoolprestaties en de sociaal-emotionele ontwikkeling (Huizinga, 2007). Belangrijke onderdelen van executief functioneren zijn werkgeheugen, flexibiliteit en inhibitie. Onder het werkgeheugen verstaat men het gelijktijdig kunnen opslaan en bewerken van informatie (Van der Molen, Van Luit, Jongmans & Van der Molen, 2007). Het werkgeheugen kan gezien worden als een mentale werkplaats waarin men tijdelijk informatie opslaat zodat men deze informatie kan gebruiken en manipuleren gedurende het uitvoeren van cognitieve taken (Gathercole & Pickering, 2001). Flexibiliteit doet een beroep op het kunnen wisselen tussen het uitvoeren van verschillende taken of oplossingsstrategieën (Monsell, 2003). Inhibitie is het vermogen om automatische en dominante (motorische) responsen te onderdrukken (Logan & Cowan, 1984).

Op de kinderleeftijd lijken de executieve disfuncties bij het syndroom van Klinefelter zich voornamelijk op het gebied van aandacht te manifesteren. Voornamelijk bij kinderen met Klinefelter die jonger zijn dan tien jaar, worden aandachtsproblemen gevonden. Op latere leeftijd zijn deze problemen niet meer aanwezig of sterk verminderd (Ross, et. al., 2008). Mogelijk nemen de aandachtsproblemen daadwerkelijk af, ofwel worden ze gecompenseerd door andere vaardigheden (Ross, et. al., 2008). Temple en Sanfilippo (2003) vinden aanwijzingen voor tekorten in inhibitie bij jongens met Klinefelter. Voor andere executieve vaardigheden worden geen aanwijzingen voor tekorten gevonden. Echter is dit een zeer kleine studie met slechts drie proefpersonen. Ross et. al. (2008) vinden geen aanwijzingen voor tekorten in inhibitie. Bender et. al. (1993) vinden helemaal geen aanwijzingen voor tekorten in het executief functioneren bij jongens met Klinefelter maar zien wel een significant vertraagde verwerkingssnelheid bij deze kinderen. Lee et. al. (2010) vinden in hun onderzoek dat jongens met Klinefelter lager presteren op de testen die een beroep doen op executieve functies dan jongens uit de gematchte normaal ontwikkelende controlegroep en jongens uit een controlegroep gematcht op sociaal-economische status. Zodra de jongens met Klinefelter echter comorbiditeit vertonen met Attention Defecit Hyperactivity Disorder (ADHD), dan zijn de prestaties op de EF testen nog lager.

Voor volwassenen met Klinefelter worden duidelijkere aanwijzingen gevonden voor disfuncties in executief functioneren. Mannen met Klinefelter vallen op verscheidene executieve functie-testen uit vergeleken met de controlegroep (Boone et. al., 2001). Klinefelter

mannen met een lager verbaal IQ dan een performaal IQ vallen voornamelijk uit op de verbale executieve functies en mannen met Klinefelter waarbij het performaal IQ lager is dan het verbaal IQ vallen voornamelijk uit op de nonverbale executieve functies (Boone, et. al., 2001). Ook worden er aanwijzingen gevonden voor een deficiet in het werkgeheugen bij mannen met Klinefelter. Fales et. al (2003) hebben in hun onderzoek aangetoond dat er alleen deficieten in het verbale werkgeheugen worden gevonden.

Op basis van eerder genoemde onderzoeken kan geconcludeerd worden dat er beperkte aanwijzingen gevonden worden voor een disfunctioneel executief functioneren bij jongens en mannen met Klinefelter. Tevens lijken de problemen met executief functioneren, indien aanwezig, zich voornamelijk te manifesteren op verbaal domein en heeft leeftijd een invloed (Boada et al., 2009).

Als er gedacht wordt vanuit het hersen-gedrag model waarbij het functioneren van de hersenen geassocieerd wordt met het voorkomen van bepaald gedrag, is het eveneens interessant om het gedrag bij jongens en mannen met Klinefelter in kaart te brengen. Eerder genoemde cognitieve deficieten spelen mogelijk een verklarende rol in de vertoning van psychopathologie. Jongens en mannen met Klinefelter vertonen namelijk significant meer gedragsproblemen dan jongens en mannen uit de algemene populatie. Het cognitieve profiel lijkt hierin, vanuit het hersen-gedrag model bekeken, een grote rol te spelen. Onderzoek naar deze relatie is dan ook van groot belang.

Een van de voorkomende gedragsproblemen bij jongens en mannen met Klinefelter zijn schizotypische kenmerken. Schizotypische kenmerken worden bij jongens en mannen met Klinefelter significant meer gevonden dan bij jongens en mannen uit de gehele populatie (Van Rijn, Aléman, Swaab & Kahn, 2006a). Klinefelter wordt geassocieerd met een verhoogd niveau van schizofrenie-spectrum problematiek (Bojesen, et. al., 2006; Van Rijn, Aléman, Swaab & Kahn, 2006b). In het onderzoek van Van Rijn et. al. (2006b) wordt gevonden dat de effectgrootte van de schizotypie levels bij de Klinefelterpopulatie de effectgrootte van dit level bij de schizofreniepopulatie benaderen. Met andere woorden; het level van schizotypie onder de Klinefelterpopulatie ligt hoog. Opvallend is dat onder patiënten met schizofrenie significant vaker Klinefelter voorkomt dan onder de normale populatie (DeLishi, Friedrich & Wahlstrom, 1994). Met andere woorden: er is een gedragsmatige overeenkomst tussen jongens en mannen met Klinefelter en personen met schizofrenie. De vraag rijst in hoeverre een cognitief domein voor beide groepen ten grondslag ligt aan dit gedrag. Spelen neuropsychologische defecten bijvoorbeeld een rol?

Enkele studies naar de bijdrage van executief functioneren aan schizofrenie



(symptomen), spelen een belangrijke rol in het vormen van de hypothese dat neuropsychologische defecten een rol spelen in het voorkomen van schizotypische kenmerken. Over executief functioneren bij patiënten met schizofrenie is veel bekend geworden in eerdere onderzoeken. Er is uitgebreid onderzoek gedaan naar de neuropsychologische deficiëten bij patiënten met schizofrenie (Hutton, Puri, Duncan, Robbins, Barnes & Joyce, 1998). Er zijn aanwijzingen gevonden voor minder goed ontwikkelde executieve functies (Braff, Heaton, Kuck, Cullum, Moranville, Grant, et. al., 1991; Hutton, et. al., 1998). Braff et. al. (1991) vinden aanwijzingen voor deficiëten met executief functioneren bij patiënten met schizofrenie. Voornamelijk het complexe redeneren en het abstracte denken zou minder ontwikkeld zijn bij patiënten met schizofrenie, ook al hebben sommige mensen met schizofrenie een gemiddelde globale intelligentie (Braff, et. al., 1991).

Ook uit de studie van Hutton et. al. (1998) blijkt dat patiënten met schizofrenie minder goed presteren op de gehele testbatterij van neuropsychologische taken die ze hebben afgenomen bij de respondenten. Echter blijkt uit nadere analyses dat voornamelijk het strategisch denken en het plannen en organiseren significant afwijkend is. In de vaardigheden aandachtswitching en inhibitie worden geen significante verschillen gevonden tussen de patiënten met schizofrenie en de gezonde controlegroep. Uit het onderzoek van Krabbendam (2000) blijkt dat patiënten met schizofrenie significant lager scoren op testen die de dagelijkse executieve functies meten dan de controlegroep en ook hun algemene verwerkingsnelheid ligt significant lager. Tevens scoren patiënten met schizofrenie significant lager op taken die het verbale werkgeheugen meten en ook hun aandachtsspan is significant korter dan die van de controlegroep (Krabbendam, 2000). De Wisconsin Card Sorting Test (WCST) is een veelgebruikt meetinstrument om het executief functioneren, de conceptformatie en de cognitieve flexibiliteit bij patiënten met schizofrenie te meten. Uit veel literatuur komt naar voren dat mensen met schizofrenie deficiëten laten zien op deze test (Daneluzzo, Bustini, Stratta, Casacchia, & Rossi, 1998).

Aangezien jongens en mannen met Klinefelter schizotypische kenmerken vertonen en er zowel bij patiënten met schizofrenie als bij jongens en mannen met Klinefelter aanwijzingen worden gevonden voor deficiëten in executief functioneren, is het interessant om de samenhang hiertussen te onderzoeken. Dit leidt tot de hypothese dat het executief functioneren bij jongens en mannen met Klinefelter mogelijk een verklarende rol speelt in het voorkomen van schizotypie bij deze personen. Door informatie uit eerdere onderzoeken wordt verwacht dat jongens en mannen met Klinefelter significant meer schizotypische

kenmerken vertonden dan de controle groep. Ook wordt verwacht dat jongens en mannen met Klinefelter lager zullen scoren op een taak die executief functioneren meet.

Vroege behandeling van disfuncties in executief functioneren zou dan de manifestatie van schizotypische kenmerken mogelijk kunnen verminderen. Daarnaast zal gekeken worden naar de invloed van leeftijd op het executief functioneren. Daar executieve functies zich ontwikkelen naarmate men ouder wordt (Huizinga, 2007) en uit eerder onderzoek gebleken is dat leeftijd een rol speelt bij het executief functioneren binnen het syndroom van Klinefelter (Boada et. al., 2009), is het interessant om te onderzoeken op welke wijze leeftijd een rol speelt in het huidige onderzoek.

Het doel van dit onderzoek is dus aantonen of er een relatie bestaat tussen de executieve functies bij jongens en mannen met Klinefelter en het voorkomen van schizotypische problematiek. Hiermee kan een bijdrage geleverd worden aan de bestaande kennis over specifieke cognitieve deficieten bij jongens en mannen met Klinefelter. De volgende onderzoeksvraag zal centraal staan in dit onderzoek: *bestaat er een relatie tussen disfuncties in het executief functioneren en het voorkomen van schizotypische kenmerken bij jongens en mannen met Klinefelter?* Deze vraag heeft enkele subvragen; *1) zijn er executieve disfuncties bij jongens en mannen met Klinefelter?, 2) speelt leeftijd een rol in de vertoning van executieve disfuncties? en 3) vertonen jongens en mannen met Klinefelter significant meer schizotypische kenmerken?*

### **3 Onderzoeksopzet**

#### *3.1 Participanten*

In dit onderzoek participeerden 70 proefpersonen met Klinefelter en 56 proefpersonen in de controlegroep. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen met Klinefelter is 29.7 jaar en het geschatte IQ is gemiddeld 87.8. De proefpersonen uit de controlegroep zijn gemiddeld 29.2

jaar oud en hebben een gemiddeld geschat IQ van 102.2. De proefpersonen werden ingedeeld in twee leeftijdsgroepen; de jongens, dat zijn proefpersonen tot en met 18 jaar en de volwassenen, proefpersonen die ouder zijn dan 18 jaar. Er participeren 26 kinderen met Klinefelter en 20 kinderen zonder Klinefelter. Bij de volwassenen participeerden 44 mannen met Klinefelter en 36 mannen in de controlegroep (zie tabel 1).

Tabel 1

*Gemiddelde scores van de kinderen en volwassenen met Klinefelter en de kinderen en volwassenen uit de controlegroep op geschat IQ en leeftijd in jaren.*

	Kinderen met Klinefelter			Kinderen uit de controlegroep		
	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Geschat IQ	25	82.8	14.2	20	99.1	12.6
Leeftijd in jaren	26	11.5	3.6	20	12.8	2.8

	Mannen met Klinefelter			Mannen uit de controlegroep		
	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Geschat IQ	43	90.7	12.5	36	103.9	12.7
Leeftijd in Jaren	44	40.5	10.6	36	38.2	11.5

Er is geen significant verschil in leeftijd tussen de proefpersonen uit de controlegroep en de proefpersonen met Klinefelter ( $t = -0.212$ ;  $df = 124$ ;  $p = .832$ ). Er is wel een significant verschil tussen proefpersonen uit de controlegroep en proefpersonen met Klinefelter wat betreft het geschatte IQ ( $t = 6.049$ ;  $df = 122$ ;  $p < 0.00$ ). Bij de selectie van proefpersonen uit de controlegroep is geselecteerd op het opleidingsniveau.

De proefpersonen zijn geworven via de Nederlandse Vereniging voor Klinefelter en de afdeling klinische genetica van academische centra in Nederland. De diagnose van het Klinefelter syndroom is middels de standaard procedures van karyotypering bevestigd. De proefpersonen uit de controlegroep zijn geworven door persoonlijke benadering door de onderzoekers of zijn afkomstig uit de databases van de Universiteit Leiden en Universiteit Utrecht. Alle proefpersonen hebben de Nederlandse taal als moedertaal. De exclusiecriteria voor de controlegroep betreffen een psychiatrische aandoening, mentale retardatie en

condities die (traumatisch) hersenletsel kunnen veroorzaken. Na een complete voorlichting over de studie hebben alle participanten een ‘informed consent’ ondertekend.

### 3.2 *Executief functioneren*

Het executief functioneren is gemeten middels de Wisconsin Card Sorting Test (WCST). De WCST doet een beroep op verschillende domeinen van executief functioneren waaronder het werkgeheugen, flexibiliteit en inhibitie (Crone, Ridderinkhof, Worm, Somsen & Van der Molen, 2004). De participant moet stimuluskaarten achtereenvolgend sorteren op kleur, vorm of aantal zonder dat er duidelijke instructies worden gegeven. Het sorteerprincipe wisselt zonder aankondiging na tien keer op de juiste wijze sorteren. De participant moet er aan de hand van feedback (‘goed’ of ‘niet goed’) achter zien te komen wat het sorteerprincipe is. In totaal zijn er 128 kaarten. De maximale score is zes categorieën. Een categorie betreft 10 goede sorteringen volgens het geldende sorteerprincipe. Naast de hoeveelheid categorieën, wordt er ook gekeken naar de hoeveelheid items/ stimuluskaarten die nodig zijn om tot zes categorieën te komen. Zodra er zes categorieën goed gesorteerd worden, wordt er afgebroken.

Een succesvolle prestatie op de WCST is gerelateerd aan de vaardigheden ‘set-switching’ en ‘set-maintenance’. Set-switching is de vaardigheid om aan de hand van feedback te kunnen overstappen naar het nieuwe sorteerprincipe (Barceló & Knight, 2002). Dit wordt in de WCST gemeten met de parameter perseveratieve fouten, de non-perseveratieve fouten en de unieke fouten. Perseveratieve fouten zijn sorteringen die volgens het vorige sorteerprincipe juist waren. De proefpersoon is dan onvoldoende in staat om te switchen naar een nieuwe categorie en de flexibiliteit van de proefpersoon wordt hiermee gemeten (Barceló & Knight, 2002). Ook de non-perseveratieve en de unieke fouten worden gescoord. Unieke fouten geven aan dat de proefpersoon geen idee lijkt te hebben van het sorteerprincipe en middels ‘trial and error’ te werk gaat (Barceló & Knight, 2002). Non-perseveratieve fouten zijn fouten die gemaakt worden tijdens de zoektocht naar het sorteerprincipe (Barceló & Knight, 2002).

De vaardigheid set-maintenance bestaat uit het onthouden van het sorteerprincipe en de irrelevante details (de andere principes waarop gesorteerd kan worden) te negeren (Barceló & Knight, 2002). Dit wordt gemeten met de parameter Failure to Maintain Set (FMS). Dit houdt in dat een proefpersoon niet in staat is om de categorie af te maken, terwijl de proefpersoon wel al begonnen was aan het juiste sorteringsprincipe. Indien een proefpersoon

na vijf goede sorteringen volgens het geldende sorteerprincipe niet in staat is om de categorie af te maken, dan is er sprake van FMS. De proefpersoon is dan niet in staat om het sorteerprincipe te onthouden en de irrelevante details (overige sorteerprincipes) worden dan niet geïnhibeerd. Er is dan sprake van stimulusinterferentie en de proefpersoon lijkt het geldende sorteerprincipe niet goed vast te kunnen houden in het werkgeheugen (Barceló & Knight, 2002; Crone et.al., 2004).

### 3.3 *Schizotypische kenmerken*

De aanwezigheid van schizotypische kenmerken is gemeten middels de Schizotypal Personality Questionnaire-Revised (SPQ-R). De SPQ-R is een zelf rapportage die alle negen facetten van schizotypische gedragingen meet, zoals deze beschreven zijn in de DSM-IV-R (Vollema & Hoijsink, 2000; Vollema, Sitskoorn, Appels & Kahn, 2002). Naast een totaalscore is de SPQ-R samengesteld uit drie dimensies. De eerste dimensie is Positieve Schizotypie. Dit bevat magisch denken, ongewone percepties, paranoia, enzovoorts. De tweede dimensie is Negatieve Schizotypie en dit bevat voornamelijk sociale interpersoonlijke items. De laatste dimensie is Desorganisatie en dit bevat de items over excentriek gedrag en vreemde spraak (Vollema et.al., 2002).

De SPQ heeft een hoge validiteit. Er is sprake van een goede discriminante validiteit (0.63) en criterium validiteit (0.68). Ook wat betreft de betrouwbaarheid worden goede resultaten gezien. De interne betrouwbaarheid is hoog (0.91), evenals de test-hertest betrouwbaarheid (0.82). 55% van de hoogst scorenden op de SPQ-R hadden een klinische diagnose voor een schizotypische persoonlijkheidsstoornis. De SPQ-R is een goed instrument om te screenen en het correleert hoog met schizotypische trekken (Raine, 1991). Er is een aangepaste versie voor kinderen met vragen die meer passend zijn bij deze leeftijd. Wel dient genoemd te worden dat de SPQ een dimensioneel instrument is, waar geen diagnoses uit voort komen.

### 3.4 *Statische analyses*

Een General Lineair Model (GLM) met groep (Klinefelter of controlegroep) en leeftijd (kind of volwassene) als onafhankelijke variabelen en het aantal perseveratieve fouten, het aantal non-perseveratieve fouten, het aantal unieke fouten en het aantal FMS als afhankelijke variabelen is ingezet om aan te tonen in hoeverre de aanwezigheid van Klinefelter of de

leeftijd en rol spelen in het aantal fouten of FMS op de WCST. Er is gekeken naar interactie-effecten. Post hoc zijn er t-toetsen uitgevoerd om de hoofdeffecten specifiek te toetsen.

Een GLM is eveneens ingezet om te toetsen in hoeverre groep (Klinefelter of controlegroep) en leeftijd (kind of volwassene) een rol spelen in het voorkomen van schizotypische kenmerken. De afhankelijke variabele in dit GLM is de SPQ-totaalscore. Eveneens is er gekeken naar eventuele gecombineerde effecten van groep en leeftijd. Post Hoc zijn er wederom t-toetsen ingezet om de hoofdeffecten specifiek te toetsen. Voor de verschillende schalen van de SPQ zijn t-toetsen ingezet om het verschil tussen de Klinefeltergroep en de controlegroep te toetsen.

Een Pearsons correlatietoets met de variabelen: het totaal aantal fouten op de WCST, het aantal perseveratieve fouten, het aantal non-perseveratieve fouten, het aantal unieke fouten en het aantal FMS, de totaalscore op de SPQ en de totaalscores op de schalen Positief, Negatief en Gedesorganiseerd is ingezet om onderzoek te doen naar de samenhang tussen deze variabelen. Slechts de proefpersonen met Klinefelter zijn geïnccludeerd in deze analyse. Gedurende alle analyses is een alpha van 0.05 gehanteerd om te bepalen of een verschil significant is of niet.

## **4 Resultaten**

### *4.1. Executief functioneren*

Om te meten wat het effect van het syndroom van Klinefelter is, op het executief functioneren zoals gemeten met de WCST zijn diverse analyses uitgevoerd. Daarnaast is er gekeken naar de invloed van leeftijd op deze parameters. Met deze analyses kunnen de eerste en de tweede

deelvraag van dit onderzoek beantwoord worden.

#### 4.1.1 Perseveratieve fouten

Een GLM met groep (Klinefelter of controlegroep) en leeftijd (kind of volwassenen) als onafhankelijke variabelen laat zien dat er een hoofdeffect is voor groep ( $F(1, 124) = 8.715; p = 0.004$ ) maar geen hoofdeffect voor leeftijd ( $F(1, 124) = 0.041; p = 0.839$ ) op het aantal perseveratieve fouten. Dit wil zeggen dat jongens en mannen met Klinefelter significant meer perseveratieve fouten maken ( $t = -4.025; df = 113; p < 0.00$ ) dan jongens en mannen uit de controlegroep (tabel 2). Echter lijkt de hoeveelheid perseveratieve fouten niet significant te verschillen naarmate men kind of volwassene is. Perseveratieve fouten houdt in dat de proefpersoon, ondanks negatieve feedback, blijft sorteren op het vorige (foute) sorteerprincipe en hij niet lijkt te beseffen dat er geswitcht moet worden naar een ander sorteerprincipe.

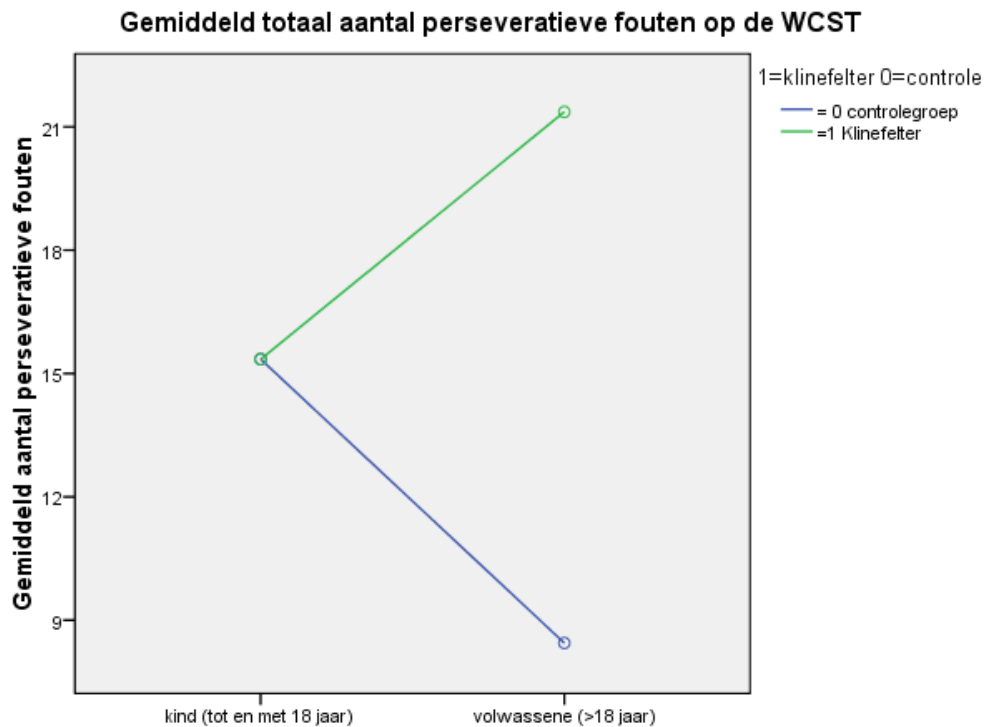
Wel kan er gesproken worden van een gecombineerd effect van groep en leeftijd op het aantal perseveratieve fouten ( $F(1, 125) = 8.725; p = 0.004$ ). Er is een significant interactie-effect. Het interactie-effect is te zien in figuur 2. Opvallend is dus dat kinderen met Klinefelter en kinderen zonder Klinefelter ongeveer evenveel perseveratieve fouten maken ( $t = 0.001; df = 44; p = 0.999$ ) maar dat naarmate de proefpersonen volwassen zijn, de mannen met Klinefelter veel meer perseveratieve fouten maken dan de mannen uit de controlegroep ( $t = -4.957; df = 52.650; p < 0.00$ ), zoals te lezen is in tabel 3. Het aantal perseveratieve fouten lijkt binnen de Klinefelter groep toe te nemen naarmate de proefpersonen ouder worden.

Tabel 2

*Gemiddeld aantal perseveratieve fouten voor jongens en mannen met Klinefelter en jongens en mannen uit de controlegroep.*

	Groep	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
WCST: aantal perseveratieve fouten	XXY	70	19.1**	14.4
	Controlegroep	56	10.9	8.2

\*\*= significant op het 0,001  $\alpha$  niveau



Figuur 2

*Interactie-effect van leeftijd en groep op aantal perseveratieve fouten op de WCST.*

Tabel 3

*Gemiddeld aantal perseveratieve fouten voor jongens met Klinefelter en jongens uit de controlegroep en mannen met Klinefelter en mannen uit de controlegroep.*

Groep		<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
WCST: aantal perseveratieve fouten	Kinderen XXY	26	15.4	9.3
	Kinderen controlegroep	20	15.4	10.8

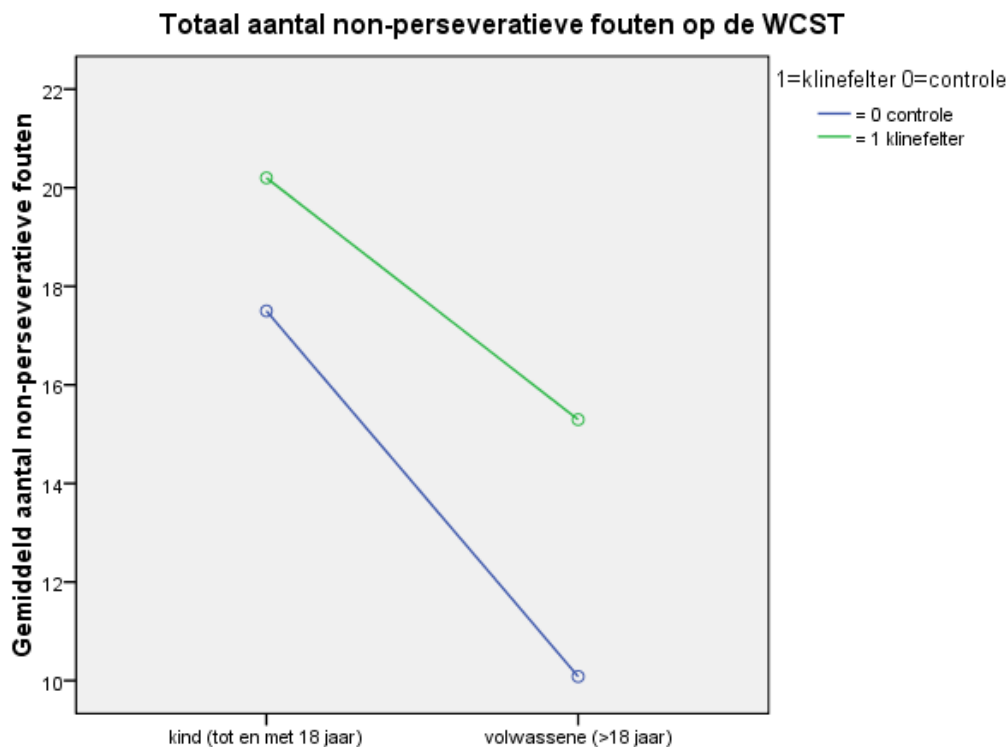


Volwassenen XXY	44	21.4**	16.4
Volwassenen controlegroep	36	8.44	5.0

\*\*= significant op het 0,001  $\alpha$  niveau

#### 4.1.2 Non-perseveratieve fouten

Voor het aantal non-perseveratieve fouten wordt geen hoofdeffect gevonden voor groep ( $F(1, 124) = 2.577; p = 0.11$ ) maar wel voor leeftijd ( $F(1, 124) = 6.249; p = 0.014$ ). Dit impliceert dat de leeftijd, dus kind of volwassene, een rol speelt in de hoeveelheid non-perseveratieve fouten. Het aantal non-perseveratieve fouten zijn alle fouten die gemaakt worden bij het zoeken naar de juiste sorteercategorie, die niet perseveratief of uniek zijn. Naarmate de proefpersonen ouder zijn, worden er minder non-perseveratieve fouten gemaakt, wat dus impliceert dat volwassenen sneller het sorteerprincipe door hebben (zie figuur 3). Dit geldt zowel voor de proefpersonen met Klinefelter, als voor proefpersonen zonder Klinefelter. Er is geen sprake van een interactie-effect van leeftijd en groep op het aantal non-perseveratieve fouten ( $F(1, 124) = 0.260; p = 0.611$ ).



### Figuur 3

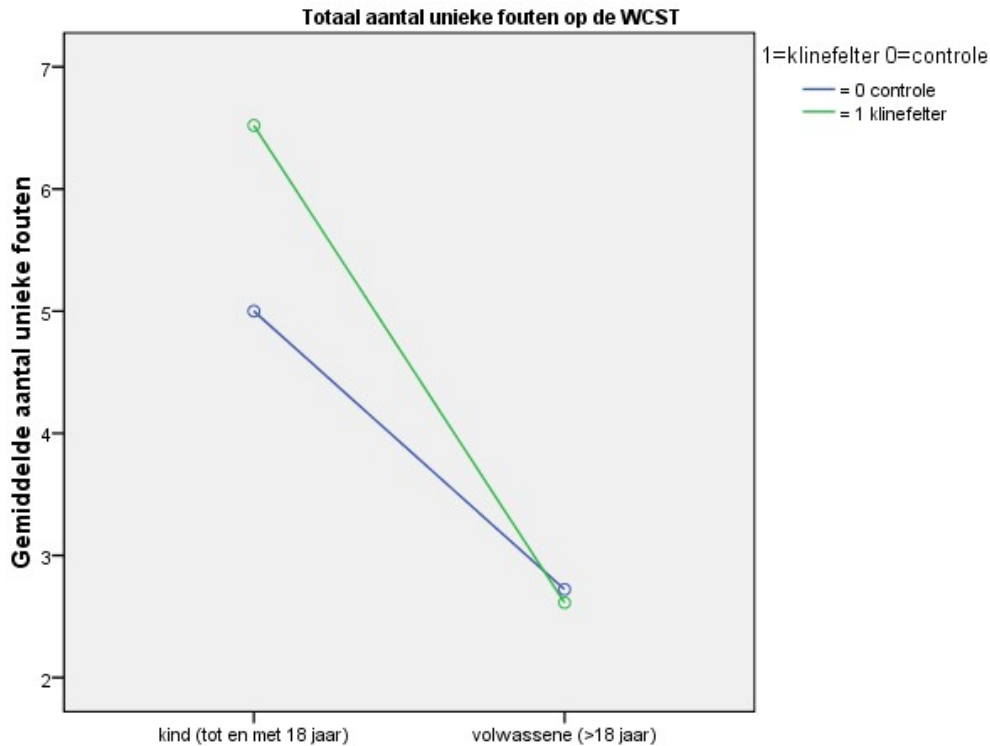
*Gemiddelde totaal aantal non-perseveratieve fouten op de WCST.*

Er wordt geen significant verschil gevonden in het aantal non-perseveratieve fouten ( $t = -1.862$ ;  $df = 124$ ;  $p = 0.065$ ) tussen de jongens en mannen met Klinefelter ( $N = 70$ ;  $M = 17.19$ ;  $SD = 14.119$ ) en de jongens en mannen uit de controlegroep ( $N = 56$ ;  $M = 12.73$ ;  $SD = 12.300$ ). Beide groepen maken dus ongeveer evenveel perseveratieve fouten bij het zoeken naar de juiste sorteercategorie.

#### 4.1.3 Unieke fouten

Voor het aantal unieke fouten, dat wil zeggen dat de stimuluskaart op geen enkel sorteerprincipe gesorteerd is, is er geen sprake van een hoofdeffect voor groep ( $F(1,124) = 0.227$ ;  $p = 0.635$ ) maar wel sprake van een hoofdeffect voor leeftijd ( $F(1,124) = 6.249$ ;  $p = 0.014$ ). Jongens en mannen met Klinefelter ( $N = 70$ ;  $M = 4.11$ ;  $SD = 7.355$ ) maken niet significant meer fouten ( $t = -0.404$ ;  $df = 124$ ;  $p = 0.687$ ) dan jongens en mannen uit de controlegroep ( $N = 56$ ;  $M = 3.54$ ;  $SD = 8.709$ ).

Leeftijd speelt wel een rol. Naarmate men ouder is, worden minder unieke fouten gemaakt dan op jongere leeftijd. Dit effect is te zien in figuur 4. Er is geen sprake van een significant interactie-effect ( $F(1,124) = 0.302$ ;  $p = 0.584$ ).



Figuur 4.

*Gemiddeld totaal aantal unieke fouten op de WCST voor proefpersonen met Klinefelter en uit de controlegroep en voor volwassenen en kinderen.*

#### 4.1.4 Failure to Maintain Set

Voor Failure to Maintain Set (FMS), wat inhoudt dat de proefpersoon het goede sorteerpincipe niet vast weet te houden ondanks dat er 5 of meer kaarten wel al volgens het juiste sorteerpincipe gesorteerd werden, wordt een significant hoofd-effect gevonden voor groep ( $F(1,124) = 5.501; p = 0.021$ ). Dit impliceert dat jongens en mannen met Klinefelter ( $N = 69; M = 0.96; SD = 1.206$ ) significant meer FMS laten zien ( $t = -2.675; df = 116.541; p = 0.009$ ) dan jongens en mannen uit de controlegroep. Voor leeftijd wordt geen hoofd-effect gevonden ( $F(1,124) = 1.020; p = 0.314$ ). De hoeveelheid FMS lijkt niet significant te verschillen naarmate men ouder of jonger is. Ook voor FMS is er geen sprake van een interactie-effect van groep en leeftijd ( $F(1,124) = 0.113; p = 0.738$ ).

#### 4.2 Schizotypische kenmerken

Voor beantwoording van de derde deelvraag is het noodzakelijk om te weten of er daadwerkelijk een verschil in het aantal schizotypische kenmerken gevonden wordt tussen de Klinefelter groep en de controle groep. Hiervoor is gekeken naar de diverse schalen van de SPQ.

#### 4.2.1 SPQ totaalscore

Een GLM met groep (Klinefelter of controlegroep) en leeftijd (kind of volwassenen) als onafhankelijke variabelen laat zien dat er een hoofdeffect is voor groep ( $F(1, 125) = 17.051$ ;  $p < 0.00$ ) maar geen hoofdeffect voor leeftijd ( $F(1, 125) = 0.937$ ;  $p = 0.335$ ) op de SPQ totaalscore. Jongens en mannen met Klinefelter scoren significant hoger op de SPQ totaalscore ( $t = -5.096$ ;  $df = 116.490$ ;  $p < 0.00$ ) dan jongens en mannen uit de controlegroep (tabel 4). De totaalscore op de SPQ verschilt niet significant naarmate men ouder is. Met andere woorden; binnen de Klinefelter groep of binnen de controlegroep wordt er geen significant verschil gevonden tussen kinderen en volwassenen in de totaalscore op de SPQ.

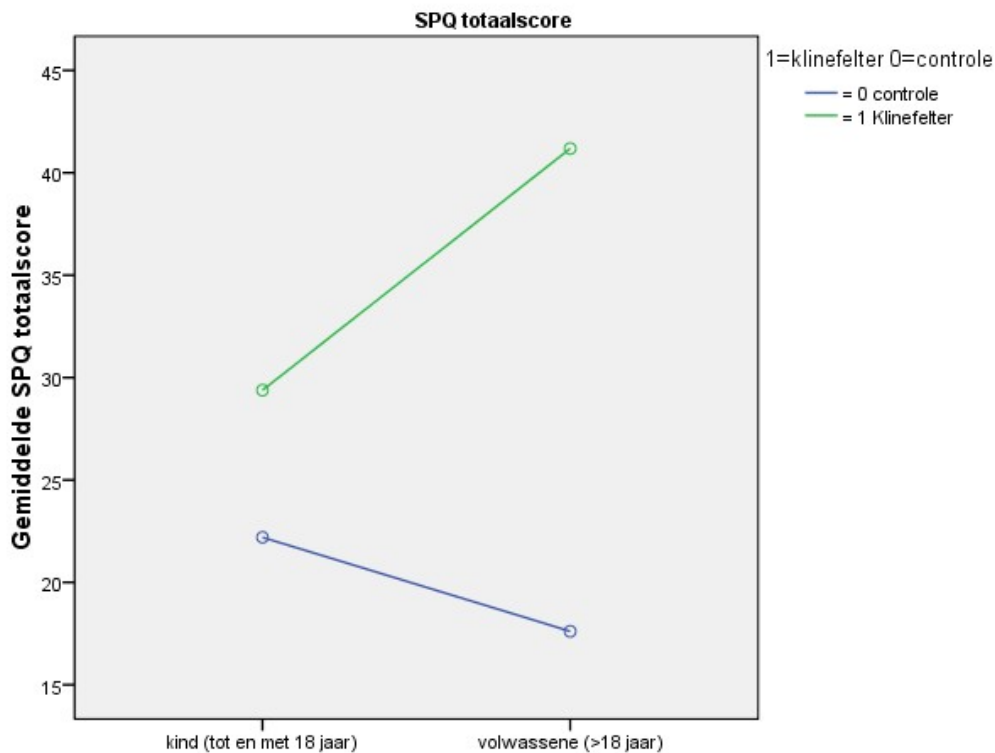
Er kan eveneens gesproken worden van een gecombineerd effect van groep en leeftijd ( $F(1, 125) = 4.840$ ;  $p = 0.030$ ) op de verschillen in de totaalscore van de SPQ. Er is sprake van een significant interactie-effect. Het interactie-effect is te zien in figuur 5. Het verschil in totaalscore op de SPQ tussen proefpersonen met Klinefelter en proefpersonen uit de controle groep is in de volwassenleeftijd groter dan het verschil in totaalscore tussen de twee groepen in de kinderleeftijd. Er is een verschil tussen de Klinefelter en de controlegroep, maar alleen op de volwassen leeftijd. Met andere woorden: volwassenen met Klinefelter ( $N = 44$ ;  $M = 41,18$ ;  $SD = 25,892$ ) hebben een significant hogere totaalscore op de SPQ ( $t = -5.310$ ;  $df = 65.036$ ;  $p < 0.00$ ) dan volwassenen zonder Klinefelter ( $N = 36$ ;  $M = 17.61$ ;  $SD = 12.679$ ). Maar op de kinderleeftijd is het verschil in SPQ totaalscore tussen kinderen met Klinefelter ( $N = 26$ ;  $M = 29.38$ ;  $SD = 18.359$ ) en de kinderen uit de controlegroep ( $N = 20$ ;  $M = 22.20$ ;  $SD = 17.507$ ) niet significant ( $t = -1.342$ ;  $df = 44$ ;  $p = 0.186$ ).

Tabel 4

*Gemiddeld SPQ totaalscore voor jongens en mannen met XXY en jongens en mannen uit de controlegroep.*

	Groep	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
SPQ totaalscore	XXY	70	36.8**	23.9
	Controlegroep	56	19.3	14.6

\*\*= significant op het 0,001  $\alpha$  niveau



Figuur 5

*Gemiddeld totaalscore op de SPQ voor proefpersonen met Klinefelter en uit de controlegroep en voor volwassenen en kinderen.*

#### 4.2.2 SPQ positieve schaal

Als er gekeken wordt naar de invloed van Klinefelter op de verschillende dimensies van schizotypie; dat wil zeggen de verschillende schalen van de SPQ, dan wordt er voor de positieve schaal van de SPQ gevonden dat proefpersonen met Klinefelter significant hoger scoren op deze schaal ( $t = -2.858$ ;  $df = 120.650$ ;  $p = 0.005$ ), dan proefpersonen uit de controlegroep (tabel 5). Aangezien in paragraaf 4.2.1. aangetoond is dat leeftijd geen significante invloed heeft op de SPQ totaalscore en de totaalscore van de SPQ opgebouwd is uit de verschillende schalen, is er op schaalniveau niet gekeken naar de invloed van leeftijd.

Dit is immers overbodig.

#### 4.2.3 SPQ negatieve schaal

Ook voor Negatieve schaal van SPQ op de Negatieve schaal wordt er een effect gevonden voor Klinefelter. Proefpersonen met Klinefelter scoren dus significant hoger ( $t = -5.412$ ;  $df = 112.343$ ;  $p < 0.00$ ) op de Negatieve schaal (tabel 5) dan proefpersonen uit de controlegroep.

#### 4.2.4 SPQ gedesorganiseerde schaal

Voor de Gedesorganiseerde Schaal van de SPQ wordt eveneens een significant effect gevonden voor Klinefelter. Jongens en mannen met Klinefelter scoren dus significant hoger op de Gedesorganiseerde Schaal ( $t = -6.026$ ;  $df = 122.078$ ;  $p < 0.00$ ) dan jongens en mannen uit de controlegroep (tabel 5). De jongens en mannen met Klinefelter vertonen dus alle elementen van schizotypie; positief, negatief en gedesorganiseerd, in een grotere mate dan de jongens en mannen uit de controlegroep.

Tabel 5

*Gemiddelde totaalscore op de positieve, negatieve en gedesorganiseerde schaal van de SPQ voor jongens en mannen met Klinefelter en controlegroep.*

	Groep	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
SPQ	XXY	70	11.6*	9.8
Positieve Schaal	Controlegroep	56	7.4	6.6
SPQ	XXY	70	16.0**	10.9
Negatieve schaal	Controlegroep	56	7.6	6.2
SPQ	XXY	70	9.2**	5.4
Gedesorganiseerde schaal	Controlegroep	56	4.2	3.8

\*= significant op het 0,05  $\alpha$  niveau

\*\*= significant op het 0,001  $\alpha$  niveau

#### 4.3 Executief functioneren en schizotypische kenmerken

Uit voorgaande informatie blijkt dus dat de jongens en mannen met Klinefelter afwijkingen laten zien in de parameters van de WCST en de parameters van de SPQ. Om te meten wat de relatie is tussen de afwijkende parameters van de WCST bij jongens en mannen met

Klinefelter en het voorkomen van schizotypische kenmerken bij deze doelgroep is, is een correlatietoets uitgevoerd met de volgende variabelen: het totaal aantal fouten van de WCST, het aantal perseveratieve fouten, non-perseveratieve fouten, unieke fouten en het aantal FMS op de WCST, de totaalscore op de SPQ en de totaalscores op de schalen Positief, Negatief en Gedesorganiseerd. Er lijkt geen samenhang te zijn tussen deze parameters van de WCST en de SPQ. Executief functioneren zoals gemeten met de WCST lijkt dus geen samenhang te hebben met schizotypische kenmerken zoals gemeten met de SPQ.

## **5 Discussie**

In deze studie is onderzoek gedaan naar de rol van het executief functioneren in het voorkomen van schizotypische kenmerken bij het syndroom van Klinefelter. Dit onderzoek toont aan dat jongens en mannen met Klinefelter meer moeite hebben met de WCST, een taak die beroep doet op executieve functies, dan jongens en mannen uit de gezonde populatie.

Jongens en mannen met Klinefelter laten in het huidige onderzoek deficieten zien in de vaardigheid ‘set-switching’ (Barceló & Knight, 2002). Naast aanwijzingen voor deficieten in de vaardigheid ‘set switching’, worden er ook aanwijzingen gevonden voor deficieten in de vaardigheid ‘set maintenance’ binnen de Klinefeltergroep. Jongens en mannen met Klinefelter lijken meer moeite te hebben met het vasthouden van een opdracht in hun werkgeheugen en daarbij irrelevante details of informatie te inhiberen om zo tot een goed resultaat te komen. Leeftijd lijkt hierbij geen rol te spelen. Over het algemeen speelt leeftijd wel een rol in de prestaties op executief functioneren. In het huidige onderzoek worden aanwijzingen gevonden voor betere prestaties op executieve functie-testen op latere leeftijd. Naarmate de proefpersonen ouder worden, gaan zij minder fouten maken gedurende executieve functietest. Binnen de Klinefeltergroep wordt min of meer hetzelfde proces gezien. De jongens en mannen met Klinefelter gaan over het algemeen minder fouten maken. Echter de vaardigheid flexibiliteit lijkt zich niet te ontwikkelen naarmate de Klinefeltermannen ouder worden. Het deficiet in de flexibiliteit wordt in de kinderleeftijd niet gevonden, maar is pas op de volwassenleeftijd manifest. Dit deficiet lijkt dus in de loop der jaren te ontstaan bij de Klinefelterpopulatie.

Wat betreft de schizotypische kenmerken worden er in dit onderzoek aanwijzingen gevonden voor een sterk verhoogde mate van schizotypie onder de Klinefelterpopulatie. Ook als de elementen van schizotypie nader bekeken worden; te weten positieve schizotypie, negatieve schizotypie en gedesorganiseerde schizotypie, wordt er op alle elementen een verhoogde mate van schizotypie gevonden binnen de Klinefelterpopulatie. Er wordt echter geen verband gevonden tussen het executief functioneren en het voorkomen van schizotypie binnen deze populatie.

Als er gekeken wordt naar de aanwijzingen die in dit onderzoek gevonden worden voor deficieten in de vaardigheid ‘set switching’ dan valt op dat dit slechts gedeeltelijk aansluit bij eerder onderzoek. Temple & Sanfilippo (2003) vinden geen tekorten in flexibiliteit. Echter is dit een zeer kleine studie. Boone et. al. (2001) vinden wel dat flexibiliteit aangedaan is bij Klinefelter mannen, echter slechts bij volwassenen. Dat sluit aan bij de resultaten van het huidige onderzoek waarin het deficiet slechts gevonden wordt in de volwassenleeftijd.

De aanwijzingen voor deficieten in de flexibiliteit die gevonden worden in het huidige onderzoek zijn van groot belang. Flexibiliteit is een belangrijke vaardigheid binnen het executief functioneren en speelt een grote rol in het schoolse leren en dagelijkse leven (Huizinga, 2007). Ondanks dat dit deficiet nog niet manifest lijkt in de kinderleeftijd, is het



wel van belang om hier een vroege interventie op in te zetten. Aangezien dit deficiet zich lijkt te ontwikkelen naarmate de Klinefelterpatiënten ouder worden, lijkt het zaak om de ontwikkeling van dit deficiet zoveel mogelijk voor te zijn door hier een vroege behandeling of interventie op in te zetten. Mogelijkerwijs kunnen leerproblemen hierdoor voorkomen worden (Huizinga, 2007). Praktische implicaties van dit deficiet is dan ook om hier op school in de kinderleeftijd al veel aandacht aan te besteden.

De deficieten in werkgeheugen en inhibitie die in het huidige onderzoek gevonden worden binnen de Klinefelterpopulatie sluiten wederom deels aan bij eerder onderzoek op dit gebied. Boone et. al. (2001) vinden duidelijke aanwijzingen voor problemen met het werkgeheugen binnen de Klinefelterpopulatie. Fales et. al. (2003) vinden dit resultaat eveneens, maar slechts op het gebied van het verbale werkgeheugen. Robinson et. al. (1986) vinden geen disfuncties in executief functioneren wanneer het gemeten wordt met de WCST, maar wel zodra er gebruik gemaakt wordt van testen die gericht zijn op een specifieke executieve functie; te weten het werkgeheugen (Trial making B. en Digit Span).

Wat betreft de inhibitie worden wisselendere uitkomsten gevonden in eerder onderzoek. Temple & Sanfilippo (2003) vinden wel heel duidelijk aanwijzingen voor tekorten in de inhibitie bij deze populatie. Echter is dit slechts een zeer kleine studie waardoor de vraag is in hoeverre de generalisatie naar de gehele Klinefelterpopulatie mogelijk is. Ross et. al. (2008) vinden geen aanwijzingen voor inhibitie-deficieten bij jongens en mannen met Klinefelter. In dit onderzoek worden problemen op executieve functie-testen voornamelijk gewijd aan aandachtsproblemen. Lee et. al (2010) vinden net als in het huidige onderzoek dat jongens met Klinefelter lager presteren op testen die een beroep doen op executieve functies dan de gezonde populatie. In een zeer recent onderzoek naar inhibitie bij mannen met Klinefelter wordt gevonden dat mannen met Klinefelter inhibitieproblemen laten zien ten aanzien van auditieve stimuli. De Klinefeltergroep binnen dit onderzoek presteert minder goed op een test die auditieve inhibitie meet. De test is ongevoelig voor taalproblemen, die veel voorkomen onder de populatie en de test is ongevoelig voor reactietijd (Kompus, Westerhausen, Nilson et. al., 2011). Kompus et. al. (2011) concluderen dat problemen met executief functioneren selectief aanwezig zijn en zich voornamelijk op het gebied van inhibitie lijken te bevinden.

De deficieten in het werkgeheugen en de inhibitie komen volgens het huidige onderzoek, ook al op de kinderleeftijd voor. Het werkgeheugen en inhibitie zijn belangrijke vaardigheden om het schoolse leren aan te kunnen en spelen een belangrijke rol in het dagelijks leven en sociaal functioneren (Huizinga, 2007). Het is dan ook van belang om de

ontwikkeling van deze functies goed te monitoren bij deze doelgroep en eventuele deficiënten te behandelen door middel van begeleiding of behandeling op school. Praktisch gezien leidt dit tot de implicatie dat jongens met Klinefelter op een rustige plek in de klas moeten zitten om zo irrelevante prikkels zoveel mogelijk te minimaliseren. Daarnaast lijkt het van belang om korte, heldere instructies te geven waarbij er weinig overbodige informatie aangeboden wordt. Ook het regelmatig herhalen van een opdracht lijkt van belang, gezien het gegeven dat zij het moeilijk vast kunnen houden in hun werkgeheugen.

Wat betreft de rol van leeftijd binnen het executief functioneren, wordt er in het huidige onderzoek gevonden dat er in grote lijnen sprake lijkt van een verbeterd executief functioneren naarmate men ouder wordt, daar men minder fouten gaat maken op de EF test naarmate men ouder is. Ook in het onderzoek van Huizinga (2007) wordt gevonden dat executieve functies zich ontwikkelen naarmate men ouder wordt en daarnaast worden deze functies steeds efficiënter en doelgerichter. In het onderzoek van Geschwind et. al. (1998) wordt gevonden dat de problemen met executief functioneren afnemen naarmate de proefpersonen ouder worden.

Echter ten aanzien van de flexibiliteit worden er in het huidige onderzoek aanwijzingen gevonden voor een toename van dit deficiet naarmate men ouder wordt. Dit is wel slechts binnen de Klinefelterpopulatie, want binnen de gezonde populatie wordt er geen toename in flexibiliteitsproblemen gevonden. Dit lijkt dus uit te wijzen dat de prestaties niet verbeteren naarmate men ouder wordt, maar verslechteren. Op de kinderleeftijd wordt dit deficiet nog niet gevonden. Mogelijkerwijs is er sprake van een 'growing into deficit'. De hersenen lijken de toenemende complexiteit binnen de ontwikkeling van de flexibiliteit niet bij te kunnen houden, waardoor de verstoring steeds meer zichtbaar wordt. Een vroege opsporing van zo'n deficiet lijkt dus van belang.

De resultaten die gevonden worden binnen het huidige onderzoek ten aanzien van de mate van schizotypie bij de jongens en mannen met Klinefelter passen op een eenduidigere wijze binnen de eerdere literatuur. In het onderzoek van Van Rijn et. al. (2006a) worden eveneens aanwijzingen gevonden voor de verhoogde mate van schizotypie en eveneens wordt dit gezien op alle elementen van schizotypische kenmerken. Ook in het onderzoek van Bojesen et. al. (2006) wordt gevonden dat het syndroom van Klinefelter geassocieerd kan worden met een verhoogd niveau van schizofrenie-spectrum problematiek. In het huidige onderzoek is geen klinische schizofreniepopulatie geïncludeerd. In het onderzoek van Van Rijn et. al. (2006b) wordt gevonden dat de effectgrootte van de schizotypie levels bij de Klinefelterpopulatie de effectgrootte van de schizotypie levels van de schizofreniepopulatie

benaderen. Interessant voor nader onderzoek is het includeren van een klinische schizofrenie groep, waardoor er meer onderzoek gedaan kan worden naar de mate van de problematiek binnen de Klinefeltergroep.

De hypothese dat schizofrenie-spectrumproblematiek verband houdt met executieve disfuncties bij het Klinefelter syndroom kan niet bevestigend worden beantwoord. Er wordt geen relatie gevonden tussen executief functioneren en schizotypische kenmerken. Dit was vanuit de eerdere literatuur wel verwacht. Echter kunnen er voor het gebrek aan dit verband verschillende verklaringen geopperd worden.

Een mogelijke verklaring voor een gebrek aan het verband is de rol van aandacht. Ross et. al. (2008) opperen namelijk de verklaring dat er geen sprake is van executief disfunctioneren, maar dat de aandachtsregulatie van de Klinefelter kinderen verstoord is, waardoor zij niet goed presteren op taken die een beroep doen op executief functioneren. Lee et. al. (2010) vinden in hun onderzoek dat kinderen met Klinefelter die comorbide ADHD hebben, nog lager presteerden op de EF testen dan de kinderen met alleen Klinefelter. Mogelijkerwijs is er in het huidige onderzoek ook sprake van een verstoorde aandachtsregulatie. Dit is echter niet gemeten of geobserveerd gedurende het onderzoek. Dit is interessant voor nader onderzoek. Wellicht kan dit in verband gebracht worden met de aandachtsregulatie van patiënten met schizofrenie.

Bovendien kan de meting van het executief functioneren een rol gespeeld hebben in het gebrek aan het verband. In het huidige onderzoek is gewerkt met een meetinstrument voor executief functioneren dat vrij breed is. Bij het uitvoeren van de test wordt wel een beroep gedaan op de verschillende elementen van executief functioneren, maar tegelijkertijd. Hierdoor is het lastiger te achterhalen welke executieve functies aangedaan zijn op het moment dat bepaalde deficieten in de test gezien worden. Indien de executieve functies specifiek uitgemeten worden, dus met een aparte test of een apart testonderdeel voor de verschillende executieve functies (werkgeheugen, flexibiliteit, inhibitie, enzovoorts), kan het onderzoek naar het verband verder uitgesplitst worden. Mogelijkerwijs is er wel sprake van een verband tussen een specifiek onderdeel van executief functioneren en het voorkomen van schizotypische kenmerken. Ook op het gebied van de schizotypische kenmerken kan het specifiek onderzocht worden. Mogelijkerwijs leidt een tekort aan inhibitie wel tot meer positieve schizotypische kenmerken. Dit is een belangrijk aanknopingspunt voor verder onderzoek.

Bovenstaande verklaringen voor het gebrek aan het verband leidt tot de volgende aanbevelingen voor nader onderzoek. Allereest lijkt het van belang dat er een klinische

schizofreniegroep in het onderzoek geïnccludeerd wordt. Hierdoor kan er gekeken worden of er een zogenaamde drempelwaarde van schizofrenie-problematiek is waarbij er wel mogelijk sprake is van een verband tussen executief functioneren en de problematiek. Daarnaast lijkt het van belang om in nader onderzoek de aandachtsregulatie van de patiënten te meten. Hierdoor kan er een poging gedaan worden om te differentiëren tussen een verstoorde aandacht of een verstoord executief functioneren. Een andere aanbeveling voor nader onderzoek is het specifiekere meten van executieve functies, waarbij er aparte testen of aparte testonderdelen afgenomen worden voor de verschillende onderdelen van executief functioneren. Dit kan bijvoorbeeld met de Amsterdamse Neurologische Taken (ANT). Hierdoor kunnen specifiekere relaties onderzocht worden.

In het huidige onderzoek wordt slechts geen verband gevonden tussen de parameters van de WCST en de parameters van de SPQ. Dat wil niet per se zeggen dat het verband er niet is. Mogelijkerwijs hebben de genoemde elementen van executief functioneren geen invloed op het voorkomen van schizotypische kenmerken, maar heeft een ander element van executief functioneren wel invloed. Nader onderzoek naar de andere elementen lijkt dan ook van belang. Ook is het mogelijk dat het executief functioneren slechts geen invloed lijkt te hebben op het voorkomen van executief functioneren, maar kan er bijvoorbeeld wel een verband gevonden worden tussen executief functioneren en andere gedragingen van de Klinefelter populatie, zoals sociale defecten.

Concluderend kan gesteld worden dat het huidige onderzoek een goede bijdrage heeft geleverd aan de inzichten over het executief functioneren bij jongens en mannen met Klinefelter. Daar het executief functioneren een zeer belangrijke vaardigheid is, is het belangrijk om inzicht te hebben in de ontwikkeling van deze functies. Aangezien er in eerder onderzoek weinig informatie is over de ontwikkeling van deze functies bij jongens en mannen met Klinefelter is dit een belangrijk onderzoek. Ondanks dat de hoofdvraag van dit onderzoek of er een verband is tussen het executief functioneren en het voorkomen van schizotypische kenmerken bij jongens en mannen met Klinefelter ontkennend beantwoord moet worden heeft het huidige onderzoek een maatschappelijk en klinisch relevante bijdrage geleverd. Daarnaast is er een bijdrage geleverd aan de inzichten in de neurocognitieve ontwikkeling van jongens en mannen met Klinefelter. Dit onderzoek benadrukt het belang van een vroege behandeling van executieve disfuncties bij deze populatie, om hierdoor mogelijke cognitieve en gedragsproblemen op latere leeftijd te voorkomen. Eveneens kan een vroege behandeling de schoolprestaties verbeteren en de sociaal-emotionele ontwikkeling stimuleren (Huizinga, 2007).

## 6 Literatuurlijst

Barceló, F. & Knight, R.T. (2002). Both random and perseverative errors underlie WCST deficits in prefrontal patients. *Neuropsychologia*, 40, 349-356.

Boada, R., Janusz, J., Hutaff-Lee, C. & Tartaglia, N. (2009). The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome; A review of the literature including genetic and hormonal factors. *Developmental disabilities research reviews*, 15, 284-294.

Bender, B., Fry, E., Pennington, B., Puck, M., Saldenblatt, J. & Robinson, A. (1983a). Speech and language development in 41 children with sex chromosome anomalies. *Pediatrics*, 71, 262-267.

Bender, B., Linden, M.G. & Robinson, A. (1993). Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Pediatric Research*, 25, 577-173.

Bender, B., Puck, M., Saldenblatt, J. et. al. (1986a). Cognitive development of children with

- sex chromosome abnormalities. In: Smith, S., editor. San Diego, College Hill Press p. 175-201.
- Bojesen, A., Juul, S., Birkebaek, N.H. & Gravholt, C.H. (2006). Morbidity in Klinefelter syndrome; a Danish register study based on discharge diagnoses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*
- Braff, D., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I. & Zisook, S. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogenous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry*, 48, 891-898.
- Boone, K.B., Swerdloff, R.S., Miller, B.L., Geschwind, D.H., Razani, J., Lee, A., et. al. (2001). Neuropsychological profiles of adults with Klinefelter syndrome. *Journal of the international Neuropsychological Society*, 7 (4), 446-456.
- Crone, E.A., Ridderinkhof, K.R., Worm, M., Somsen, R.J.M. & Van der Molen, M.J. (2004). Switching between spatial stimulus-response mappings: A developmental study of cognitive flexibility. *Developmental Science*, 7, 443-455
- Daneluzzo, E., Stratta, P., Bustini, M., Casacchia, M. & Rossi, A. (1998). Schizophrenic deficits in the processing of the context. *Archives of general psychiatry*, 55 (2), 186-188.
- DeLisi, L.E., Friefrich, 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.
- Fales, C.L., Knowlton, B.J., Holyoak, K.J., et. al. (2003). Working memory and relational reasoning in Klinefelter syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 839-846.
- Gathercole, S. & Pickering, S. (2001). Working memory deficits in children with special educational needs. *British journal of special education*, 28 (2). 89-97.
- Geschwind, D.H., Boone, K.B., Miller, B.L. & Swerdloff, R.S. (2000). Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Mental retardation and developmental disabilities. Research reviews*, 6, 107-116.
- Geschwind, D.H., & Dykens, E. (2004). Neurobehavioral and psychosocial issues in Klinefelter syndrome. *Learning disabilities research and practice*, 19 (3), 166-173.
- Huizinga, M. (2007). De ontwikkeling van executieve functies tussen kindertijd en jongvolwassenheid. *Neuropraxis*, 3, 74-83.
- Hutton, S.B., Puri, B.K., Duncan, L.-J., Robbins, T.W., Barnes, T.R.E., & Joyce, E.M. (1998).

- Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 28, 463-473.
- Krabbendam, L. (2000). *Cognitive functions in schizophrenia*. Maastricht, Nederland: University Press
- Kompus, K., Westerhausen, R., Nilsson, L., Hugdahl, K., Jongstra, S., Berglund, A., Arver, S., & Savic, I. (2011). Deficits in inhibitory executive functions in Klinefelter (47, XXY) syndrome. *Psychiatry Research*, 189, 135-140.
- Lee, N.R., Wallace, G.L., Clasen, L.S., Lenroot, R.K., Blumenthal, J.D., White, S.L., Celano, M.J. & Giedd, J.N. (2011). Executive function in young males with Klinefelter (XXY) Syndrome with and without comorbid Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Journal of international Neuropsychological Society*, 17, 522-530.
- Logan, G. D. & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91, 295-327.
- Miller, E.K. & Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in Cognitive Sciences*, 7 (3), 134-140.
- Ratcliffe, S.G. (1982). Speech and learning disorders in children with sex chromosome abnormalities. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 24, 80-84.
- 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.
- Robinson, A., Bender, B.G., Borelli, J.B., Puck, M.H. & Saldenblatt, J.A.(1986). Sex chromosomal aneuploidy: prospective and longitudinal studies. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 22, 23-71.
- Ross, J.L., Roeltgen, D.P., Stefanatos, G. Benecke, R., Zeger, M.P.D., Kushner, H., Ramos, P., Elder, F.F., & Zinn, A.R. (2008). Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 146, 708-719.
- Rovet, J., Netley, C., Keenan, M., Bailey, J. & Steward, D. (1996). The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *Journal of Disabilities*, 29 (2), 193-196.
- Temple, C.M. & Sanfilippo, P.M. (2003). Executive skills in Klinefelter's syndrome. *Neuropsychologia*, 41, 1547-1559.
- Van der Molen, M.J., Van Luit, J.E.H, Jongmans, M.J. & Van der Molen, M.W. (2007). Verbal working memory in children with mild intellectual disabilities. *Journal of*

*intellectual disability research*, 51 (2), 162-169.

- Van Rijn, S., Aleman, R., Swaab, H. & Kahn, R.S. (2006a). Klinefelter's syndrome (karyotype 47, XXY) and schizophrenia-spectrum pathology. *BPJ*, 189, 459-461.
- Van Rijn, S., Aleman, A., Swaab, H., Vink, M., Sommer, I. & Kahn, R. S. (2008). Effects of an extra X chromosome on language lateralization: an fMRI study with Klinefelter men (47, XXY). *Schizophrenia Research*, 101 (1-3), 17-25.
- Van Rijn, S., Swaab, H., Aleman, A., & Kahn, R.S. (2006b). X chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: A study with Klinefeltermen (47, xxy). *Schizophrenia Research*, 84 (2-3), 194-203.
- Verri, A., Cremante, A., Clerici, F., Destefani, V. & Radicioni, A. (2010). Klinefelter's syndrome and psychoneurologic function. *Molecular Human Reproduction*, 16, (6), 425-433.
- 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 (3), 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?. *Neuropsychologia*, 40, 349-356.