

# Het cognitieve en gedragsfenotype van kinderen met een extra X-chromosoom: Klinefelter syndroom (47,XXY) en Trisomie X (47,XXX)

- ▶ Sophie van Rijn
- ▶ Hanna Swaab

## Inleiding

Er is een groeiend inzicht dat het belangrijk is de ontwikkelingsrisico's te bestuderen bij kinderen met een trisomie van de geslachtschromosomen ('sex chromosome trisomy' of SCT). Maar liefst één op de zeshonderd tot duizend kinderen wordt geboren met een extra X-chromosoom, ook bekend als het syndroom van Klinefelter bij jongens (het 47,XXY chromosomaal patroon) en Trisomie X bij meisjes (het 47,XXX chromosomaal patroon). Deze genetische aandoeningen hebben niet alleen een effect op de lichamelijke ontwikkeling, maar ook op de cognitieve en gedragsontwikkeling. Dit is niet verwonderlijk gezien het grote aantal genen op het X-chromosoom die coderen voor de ontwikkeling van de hersenen (Zechner e.a., 2001).

Ondanks dat de verschillende vormen van SCT de meest voorkomende met het leven verenigbare chromosoomaandoeningen zijn, is de kennis over de impact op de ontwikkeling nog beperkt en het overgrote deel (74%) van de wetenschappelijke studies is gericht op het lichamelijke fenotype.

Met de recente introductie van NIPT (Non-Invasive Prenatal Test), waarbij voor chromosoomafwijkingen prenataal gescreend wordt op basis van maternaal bloed, in plaats van op basis van meer invasieve en risicovolle technieken zoals vruchtwaterpunctie of vlokkentest, wordt een stijging in het aantal geïdentificeerde chromosoomtrisomieën verwacht in Nederland (Beulen e.a., 2014). Dit onderstreept het belang van het verzamelen van meer kennis over ontwikkelingsrisico's, om de begeleiding van ouders rondom de prenatale diagnose en de ondersteuning voor opgroeiende kinderen met SCT te verbeteren. Kennis over de kwetsbaarhe-

den in de cognitieve en gedragsontwikkeling is belangrijk voor psycho-educatie aan ouders, het identificeren van ontwikkelingsgebieden waar extra aandacht voor nodig is bij deze kinderen, het onderscheiden van kritieke ontwikkelingsstadia ten behoeve van preventieve interventie, het selecteren van bestaande interventies waarmee kinderen ondersteund kunnen worden in hun ontwikkeling en het ontwikkelen van nieuwe interventies die optimaal aansluiten bij het ontwikkelingsprofiel van kinderen met SCT. Daarnaast kan de kennis over de impact van een SCT op de ontwikkeling helpen om de neurobiologische mechanismen te ontrafelen die een rol spelen bij het ontstaan van emotionele en gedragsproblemen in bredere zin.

Studies waarbij gebruikgemaakt wordt van beeldvormingstechnieken zoals MRI (Magnetic Resonance Imaging) laten zien dat SCT's geassocieerd worden met veranderingen in de aanleg (witte en grijze stof) en het functioneren van de hersenen (voor een overzichtartikel zie Lenroot e.a., 2009). Dit is zichtbaar in cognitieve disfuncties en leidt met name tot een ontwikkelingsverstoring op het gebied van taal en executieve functies (voor overzichtartikelen zie Boada e.a., 2009; Leggett e.a., 2010) alsook sociale cognitie (Van 't Wout e.a., 2009; Van Rijn e.a., 2007; Van Rijn e.a., in press-a; Van Rijn e.a., in press-b; Van Rijn e.a., 2006c). Dit terwijl het niveau van intellectueel functioneren veelal binnen de normale range valt, hoewel vaak aan de lage kant van normaal, met name voor de verbale intellectuele vaardigheden (Boada e.a., 2009), hetgeen een hoog risico met zich meebrengt voor specifieke leerproblemen. De kennis over het cognitieve en gedragsfenotype is echter gebaseerd op een relatief klein aantal studies, met relatief kleine groepen of groepen die maar beperkt representatief zijn.

Het doel van dit onderzoek was om in een representatieve steekproef het cognitieve en gedragsfenotype systematisch in kaart te brengen bij jongens en meisjes met een extra X-chromosoom, om te toetsen of er verschillen zijn in fenotype tussen jongens en meisjes met SCT en om een inschatting te verkrijgen van het risico op cognitieve en gedragsproblemen.

## Methoden

### *Deelnemers*

Aan het onderzoek deden zestig kinderen met SCT mee (34 jongens met Klinefelter syndroom en 26 meisjes met Trisomie X) en 113 niet-klinische controles (47 jongens en 56 meisjes). Deelnemers waren tussen negen en achttien jaar, waarbij de groepen gematcht waren op leeftijd, met een

gemiddelde leeftijd van 12,8 ( $\pm$  3,0) jaar in de SCT-groep en 12,2 ( $\pm$  3,0) jaar in de controlegroep.

Om effecten van mogelijke wervingsbias en daarmee representativiteit van de groep kinderen met SCT te onderzoeken, werden er twee subgroepen onderscheiden. De eerste groep bestond uit kinderen die met hulp van de afdelingen klinische genetica van academische centra in Nederland en België actief opgespoord werden naar aanleiding van een prenatale diagnose negen tot achttien jaar geleden. Deze groep werd beschouwd als de 'prenatale follow-upgroep' die niet primair vanwege bestaande gedragsimpact geïncludeerd werd, en omvatte 53,3% van de kinderen met SCT in de steekproef. De tweede groep bestond uit kinderen waarvan de ouders zelf actief op zoek naar informatie waren of een hulpvraag hadden met betrekking tot de ontwikkeling van hun kind. Deze groep werd beschouwd als de 'hulpvragende groep' en bestond uit 46,7% van de kinderen met SCT.

De aanwezigheid van een extra X-chromosoom was bij alle kinderen vastgesteld met behulp van karyotypering, volgens standaardprocedures. In de groep jongens met SCT gebruikte 28,1% testosteronsupplementen.

Niet-klinische controles werden geworven op scholen in het westelijk deel van Nederland. Kinderen in deze groep werden gescreend op de aanwezigheid van psychopathologie met behulp van de Childhood Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach, 1991): geen van de kinderen scoorde in de klinische range.

## Instrumenten

### *Gedragsproblemen*

De Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach & Rescorla, 2001) meet emotionele en gedragsproblemen bij kinderen. In dit onderzoek werd de ouderrapportageversie gebruikt voor kinderen tussen zes en achttien jaar. De 99 items zijn verdeeld over acht probleemschalen: Teruggetrokken/Depressief, Lichamelijke Klachten, Angstig/Depressief, Sociale Problemen, Denkproblemen, Aandachtsproblemen, Normafwijkend Gedrag en Agressief Gedrag. Op basis van normgegevens zijn drie scoringsgebieden vastgesteld waarbinnen een schaalscore van de CBCL valt: gemiddeld ( $T < 65$ ), grensgebied ( $65 < T < 70$ ) of klinische gebied ( $T > 70$ ).

### *Autismesyntomen*

Het Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R) werd gebruikt (Le Couteur e.a., 2003), welke een gestructureerd interview is met ouders, geba-

seerd op de classificatiecriteria van DSM-IV en ICD-10. Het genereert een score op drie verschillende domeinen: a) wederkerige sociale interactie, b) communicatie en spel, en c) repetitieve en stereotiepe gedragspatronen. Voor elk domein bestaat een cut-offpunt, waarboven er voldaan wordt aan het klinische criterium. Voor dit onderzoek werd het diagnostische algoritme gebruikt, wat gebaseerd is op het retrospectieve functioneren op vier- tot vijfjarige leeftijd.

Daarnaast werd de Social Responsiveness Scale (SRS) (Constantino & Gruber, 2005) gebruikt, welke de mate van autismekennmerken zoals die voorkomen in een alledaagse sociale context, dimensioneel in kaart brengt. De 65-itemversie voor ouderrapportage werd in dit onderzoek gebruikt. De SRS bestaat uit vijf subschalen: sociaal bewustzijn, sociale cognitie, sociale communicatie, sociale motivatie en autistische preoccupatie. De Nederlandse versie van de SRS is gevalideerd en genormeerd. T-scores tussen 65 en 75 corresponderen met 'matig' niveau van symptomen, T-scores boven 75 corresponderen met 'ernstig' niveau van symptomen.

### *Sociale angst*

De Sociale Angst Schaal voor Kinderen (SAS-k) is een Nederlandse vragenlijst waarmee cognitieve en affectieve reacties in vier soorten sociale situaties gemeten kunnen worden; daar waar sociale vaardigheden, intellectuele vaardigheden, fysieke vaardigheden of uiterlijke verschijning op het spel staan. De zelfrapportagevragenlijst is geschikt voor kinderen vanaf acht jaar, de betrouwbaarheid is hoog (met een interne consistentie van 0,90) en de validiteit voldoende (Evers e.a., 1992). De SAS-k bestaat uit 36 items, die gevolgd worden door tweekeuzeopties. De SAS-k is genormeerd.

### *Motivatie en persistentie*

Voor het meten van motivatie en persistentie van kinderen is gebruikgemaakt van de Dimensions of Mastery Questionnaire (DMQ) (Morgan e.a., 2009). Deze vragenlijst wordt door ouders ingevuld en bestaat uit vier verschillende schalen met vragen over de mate waarin een kind op verschillende gebieden persistentie (vasthoudendheid) en motivatie vertoont: in cognitieve taken, taken voor grove motoriek, sociale motivatie jegens volwassenen en sociale motivatie jegens leeftijdgenoten. Daarnaast zijn er twee expressieve schalen om een beeld te krijgen van het persoonlijke belang dat wordt gehecht aan het slagen dan wel niet slagen op een taak. De DMQ heeft een goede interne consistentie (Cronbach alpha .84) en test-hertestbetrouwbaarheid ( $r = .70$ ). In dit onderzoek wer-

den als normgegevens de verzamelde data bij de niet-klinische controles gebruikt.

### *Intellectueel functioneren*

Niveau van intellectueel functioneren (IQ) werd vastgesteld met behulp van de Nederlandse versie van de Wechsler Intelligence Scale for Children versie III (Kort e.a., 2005). In dit onderzoek werd de V-BD (Vocabulary-Blockdesign) verkorte versie gebruikt, wat als een betrouwbare schatter gezien wordt voor algemeen niveau van intelligentie (Campbell, 1998).

### *Receptieve en expressieve taal*

Om het niveau van presteren op receptief taalgebied vast te stellen werd gebruikgemaakt van de Test voor Verzwegen Betekenissen, een subtest van de Taaltest voor Kinderen. Deze test meet hoe goed een kind in staat is tot het verwerken van impliciete taal en meet het taalbegrip op zinsniveau (Bon & Hoekstra, 1982). Om het niveau van presteren op expressief taalgebied vast te stellen werd gebruikgemaakt van de subtest Zinnen formuleren, welke onderdeel is van de Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF-4) (Kort e.a., 2008). Met deze subtest wordt gemeten in welke mate kinderen in staat zijn tot het construeren van zinnen.

### *Pragmatische taal*

Om pragmatische taalvaardigheid te meten werd gebruikgemaakt van de vragenlijst Pragmatiek, welke onderdeel is van de Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF-4) (Kort e.a., 2008). Met deze vragenlijst wordt gemeten in welke mate kinderen in staat zijn tot het sociaal toepassen van taal.

### *EF (aandacht, mentale flexibiliteit, werkgeheugen, inhibitie)*

Om executief functioneren (aandacht, inhibitie, mentale flexibiliteit en werkgeheugen) te meten werden subtests van de Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT) (De Sonneville, 1999) gebruikt. De ANT heeft goede psychometrische eigenschappen en kan gebruikt worden om cognitief functioneren in klinische en niet-klinische populaties te meten (voor een overzichtartikel, zie De Sonneville, 2005). De ANT wordt op de computer afgenomen, waarbij accuratesse en snelheid van reacties op aangeboden stimuli gemeten worden. Om er voldoende zeker van te zijn dat respondenten de instructies begrijpen en in staat zijn om aan taakeisen te voldoen, wordt elke test voorafgegaan door voorbeelden en een serie oefeningen. De ANT genereert automatisch normscores gebaseerd op niet-lineaire regressiefuncties op normdata in een populatie van vier tot

66 jaar, met groepsgroottes variërend tussen 2500 en zesduizend respondenten, afhankelijk van het type taak. Hogere, meer positieve Z-scores wijzen op zwakkere taakprestatie. De subtests die in dit onderzoek gebruikt werden staan vermeld in Tabel 1.

TABEL 1 Subtests van de ANT

Subtest	Meetpretentie
Sustained Attention Dots (SAD), stabiliteit van de reactietijd	Volgehouden gerichte aandacht
Shifting Set Visual (SSV) deel 2 minus deel 1	Inhibitie
Shifting Set Visual (SSV) deel 3 minus deel 1	Mentale flexibiliteit
Spatial Temporal Sequencing (STS), aantal correct in goede volgorde	Werkgeheugen

### *Executieve functies in het dagelijks leven*

De Dysexecutive Questionnaire (DEX) is onderdeel van BADS-C testbatterij (Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome for Children) (Wilson e.a., 1996). De ouderrapportage werd gebruikt, welke bestaat uit twintig items die het executieve functioneren in het dagelijks functioneren meten. In dit onderzoek werden als normgegevens de verzamelde data bij de niet-klinische controles gebruikt.

### *Emotierecognitie*

Het kunnen identificeren van gezichtsuitdrukkingen werd vastgesteld met behulp van de Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF) set. Voor dit onderzoek werden 144 foto's getoond met behulp van Eprime software. Er waren vier condities voor vier typen emoties (boos, bang, walging, verdriet), met achttien target trials en achttien non-target trials. De taak was self-paced, met een intertrial interval van 1000 milliseconden. Respondenten werd gevraagd om met de muisknoppen aan te geven of de target-emotie aanwezig of afwezig was. Respondenten werd gevraagd zo snel en nauwkeurig mogelijk te reageren, uitkomstmaat was reactietijd en accuratesse.

### *Perspectiefname*

De Sociaal Cognitieve Vaardigheden Test (SCVT) werd gebruikt om perspectiefname te evalueren (Van Manen e.a., 2009). Volgens de COTAN meet deze test met een adequate betrouwbaarheid en validiteit sociale

perspectiefname met een interne consistentie van  $\alpha = .96$  en test-hertest-betrouwbaarheid van  $r = .82$ . De SCVT bestaat uit zeven strips, die visueel worden aangeboden met een auditieve (letterlijke) beschrijving van wat er op elk plaatje getekend staat. Bij elk stripje worden acht vragen gesteld die oplopen in moeilijkheidsgraad. Voor de SCVT zijn normen voor kinderen tot en met twaalf jaar, voor oudere kinderen werden in dit onderzoek de verzamelde normen bij de niet-klinische controles gebruikt.

### *Statistische analyses*

Voor de groepsvergelijkingen zijn MANOVA's (Multivariate ANalysis Of Variance, meerdimensionele variantieanalyse) gebruikt, met de factoren 'groep' (extra X, controle) en 'geslacht' (jongen, meisje). Bij de vergelijkingen van cognitieve prestaties, maar niet bij de gedragsmaten, werd gecorrigeerd voor IQ indien de beoogde parameters hiermee significant correleerden. De grens voor significantie werd gesteld op  $p = 0,05$ .

Voor de gehele groep kinderen met een extra X-chromosoom werd op basis van de normgegevens behorende bij de meetinstrumenten berekend wat het percentage kinderen was met scores in verschillende categorieën van ernst. Indien deze categorieën niet gedefinieerd waren, werd op basis van de normgegevens zoals verzameld binnen het onderzoek (113 normaal ontwikkelende kinderen, op leeftijd gematcht met de klinische groep) vastgesteld wat het percentage kinderen was met scores in de gemiddelde range (binnen twee standaarddeviaties rondom het gemiddelde, dat wil zeggen  $Z < 2,0$ ) of zwakke range (meer dan twee standaarddeviaties buiten het gemiddelde, dat wil zeggen  $Z > 2,0$ ).

### **Resultaten**

Gemiddelde scores op alle domeinen van de CBCL waren verhoogd in de groep kinderen met SCT, met  $p < .001$ . Geen van de domeinen liet verschillen zien in scores tussen jongens en meisjes met SCT ( $.21 < p > .71$ ). Als het gaat om matig tot ernstige gedragsproblemen zijn de sociale problemen het meest opvallend, gevolgd door teruggetrokken-depressief gedrag en denkstoornissen. Voor scores per syndroomschaal en probleemschaal zie Tabel 2.

De kwetsbaarheid in de sociale ontwikkeling wordt ook duidelijk uit de gevonden verhoogde mate van autismekenmerken ( $p < .001$ ) en sociale angst ( $p < .001$ ) in de SCT-groep, waarbij er geen verschillen waren tussen meisjes en jongens met SCT. Als het gaat om sociale angst viel 23,2% van de kinderen met SCT in de categorie 'ernstig'. In de groep kinderen met

SCT had 55,8% van de kinderen geen autismekennmerken, 19,2% had milde autismekennmerken en 25% had ernstige autismekennmerken. In lijn met deze kwetsbaarheid voldeed 48,2% van de kinderen met SCT aan twee ADI-R-criteria en 19,6% aan alle drie de ADI-R-criteria voor autismespectrumstoornissen. Een analyse van de individuele ADI-R-domeinen liet zien dat 66,1% voldeed aan het criterium voor problemen in sociale interacties, 66,7% voldeed aan het criterium voor problemen in communicatie en 33,9% voldeed aan het criterium voor stereotiep gedrag. Er waren ook hier geen significante verschillen tussen jongens en meisjes met SCT.

Verder werd de groep kinderen met SCT (jongens evenveel als meisjes) gekenmerkt door minder persistentie in het sociale verkeer met leeftijdsgenootjes ( $p = .03$ ), de kinderen hadden minder de neiging om vasthoudend te zijn en door te zetten als iets moeilijk is ( $p = .02$ ), minder persistentie in motorische activiteiten ( $p = .04$ ) en minder behoefte om iets moeilijks te beheersen ( $p = .03$ ). In de SCT-groep werd 20,0% van de kinderen gekenmerkt door zwakke persistentie. Er werden geen verschillen met de controlegroep gevonden als het gaat om door middel van de ex-

TABEL 2 Percentage kinderen in de SCT-groep met scores in de gemiddelde, matige en ernstige range op de CBCL

	Kinderen met SCT		
	Gemiddeld ( $T < 65$ )	Matig ( $65 < T < 70$ )	Ernstig ( $T > 70$ )
<b>Totaal gedragsproblemen</b>	43,4%	20,8%	35,8%
<b>Internaliserende gedragsproblemen</b>	43,4%	17%	39,6%
<b>Externaliserende gedragsproblemen</b>	71,7%	13,2%	15,1%
<b>Sociale problemen</b>	58,5%	24,5%	17,0%
<b>Aandachtsproblemen</b>	71,7%	9,4%	18,9%
<b>Denkstoornissen</b>	62,3%	22,6%	15,1%
<b>Angstig-depressief</b>	71,7%	15,1%	13,2%
<b>Teruggetrokken-depressief</b>	62,3%	22,6%	15,1%
<b>Lichamelijke klachten</b>	73,6%	9,4%	17,0%
<b>Agressief gedrag</b>	84,9%	11,3%	3,8%
<b>Normoverschrijdend gedrag</b>	88,7%	9,4%	1,9%



pressie van emoties aan anderen te laten merken dat iets moeilijk is, of de persistentie in het sociale verkeer met volwassenen.

Als we kijken naar cognitieve functies die mogelijk onderliggend zijn aan verhoogde kwetsbaarheid voor emotionele en gedragsproblemen, bleek uit het onderzoek dat het niveau van intellectueel functioneren iets lager ligt bij zowel jongens als meisjes met een extra X. De gemiddelde normscore voor Blokpatronen was 7,4 ( $\pm$  3,9) voor jongens en 7,2 ( $\pm$  3,2) voor meisjes. De gemiddelde normscore voor Woordenschat was 4,7 ( $\pm$  2,9) voor jongens en 5,4 ( $\pm$  3,7) voor meisjes. Daarnaast werd gevonden dat de groep kinderen met SCT (jongens evenveel als meisjes) minder accuraat waren ( $p < .001$ ) in het kunnen inschatten van de gedachten en gevoelens van anderen, oftewel meer moeite hadden met perspectiefname. Ook maakte de groep met SCT (jongens evenveel als meisjes) meer fouten in het accuraat kunnen herkennen van verdrietige gezichtsuitdrukkingen ( $p = .001$ ), boze gezichtsuitdrukkingen ( $p = 0,007$ ), bange gezichtsuitdrukkingen ( $p = .01$ ) en de gezichtsuitdrukking walging ( $p = .001$ ). Op het gebied van taalvaardigheid had de groep kinderen met SCT lagere scores (jongens evenveel als meisjes) voor zowel receptieve ( $p < .001$ ) als expressieve taalvaardigheid ( $p < .001$ ). Ook had de SCT-groep (jongens evenveel als meisjes) meer moeite met pragmatische taalvaardigheid ( $p < .001$ ), oftewel het sociaal toepassen van taal. Ten slotte werd op het domein van executief functioneren gevonden dat de groep kinderen met SCT zwakkere scores had. Mentale flexibiliteit was het meest kwetsbaar, met meer fouten in de SCT-groep ( $p < .001$ ). Dit werd gevolgd door zwakke volgehouden aandacht, zichtbaar in sterkere fluctuatie van de reactietijd ( $p = .05$ ) en zwakke inhibitie, zichtbaar in meer fouten ( $p = .01$ ). Daarnaast liet een wat kleiner deel van de kinderen in de SCT-groep ook problemen met het werkgeheugen zien, zij hadden meer moeite om informatie vast te houden en spatieel alsook temporeel te manipuleren ( $p = .05$ ). Op geen van deze parameters werden verschillen tussen jongens en meisjes met een extra X gevonden. Zwakke executieve functies in de SCT-groep werden ook door ouders gezien in het dagelijks leven ( $p < .001$ ), ook hier was de kwetsbaarheid voor jongens en meisjes met een extra X vergelijkbaar. Zie Tabel 3 voor de distributie van alle scores in de cognitieve taken.

TABEL 3 Distributie van scores in de SCT-groep

	Gemiddelde score	Zwakke score*
<b>Perspectiefname (ToM)</b>	48,2%	51,8%
<b>Gezichtsexpressies: verdriet/boos/bang/walging</b>	84,2%	15,8%
<b>Expressieve taal</b>	59,6%	40,4%
<b>Receptieve taal</b>	61,0%	39,0%
<b>Pragmatische taal</b>	72,2%	27,8%
<b>Volgehouden aandacht</b>	71,7%	28,3%
<b>Mentale flexibiliteit</b>	62,2%	37,8%
<b>Werkgeheugen</b>	81,1%	18,9%
<b>Inhibitie</b>	76,3%	23,7%
<b>Executief functioneren dagelijks leven</b>	71,1%	28,9%

\* gedefinieerd als > 2,0 standaarddeviaties afwijkend)

### *Representativiteit van de onderzoeksgroep: effecten van werving*

Een binnengroepsvergelijking liet zien dat er geen verschillen waren op de cognitietmaten en gedragsmaten tussen kinderen met SCT in de prenatale follow-upgroep en de hulp vragende groep (met  $p$  tussen .30 en .94).

### **Discussie**

Dit onderzoek laat zien dat kinderen met een extra X-chromosoom een verhoogd risico hebben op emotionele en gedragsproblemen. De CBCL laat zien dat de grootste kwetsbaarheid lijkt te liggen in het domein van het sociale functioneren, met ongeveer 42% van de kinderen boven borderline cut-off, gevolgd door de domeinen teruggetrokken gedrag (38%) en denkstoornissen (37%). Het risico op sociaal disfunctioneren komt ook tot uiting in een verhoogd percentage kinderen (25%) dat in de categorie 'ernstig' scoort op de autismscreeninglijst, en de bijna 20% van de kinderen die voldeden aan alle drie de criteria voor een autismespectrumstoornis op basis van de ADI-R. Hiermee komt overeen dat een percentage van ongeveer 23% van de kinderen zelf aangeeft veel last te hebben van sociale angst.

Deze bevindingen sluiten aan bij recent grootschalig onderzoek naar medische-ontslagdiagnoses bij 860 volwassen mannen met een extra X-

chromosoom in vergelijking met 86000 controles, waarbij een verhoogd risico op autisme (odds ratio 6,2), schizofrenie (odds ratio 3,6), bipolaire stoornis (odds ratio 3,8) alsook ADHD (odds ratio 5,6) werd gevonden (Cederlöf e.a., 2014). Ook sluit het aan bij eerder onderzoek in onze groep naar verhoogd risico op autisme kenmerken, sociale angst en schizotypische kenmerken bij volwassen mannen met een extra X-chromosoom (Van Rijn e.a., 2006a; Van Rijn e.a., 2008). Waar in eerdere beschrijvende onderzoeken veelal is gerefereerd aan 'passiviteit' en 'verminderde initiatiefname' bij jongens en mannen met een extra X-chromosoom, zien we in dit onderzoek dat dit te maken kan hebben met een verminderde persistentie en drive om uitdagingen, zowel motorisch als sociaal, aan te gaan. Het huidige onderzoek schetst daarmee een profiel van kinderen die in de sociale context vaak moeite hebben met afstemming op anderen, sociale angst ervaren, last kunnen ondervinden in de regulatie van denken en handelen, een verminderde drive hebben en de neiging om zich terug te trekken.

Het cognitieve profiel van de groep kinderen met een extra X-chromosoom biedt aanknopingspunten om de mechanismen die onderliggend zijn aan deze emotionele en gedragsproblemen te begrijpen. In de eerste plaats laat het onderzoek zien dat een deel van de kinderen moeite heeft met sociale informatieverwerking. Gemiddeld heeft ongeveer 52% van de kinderen moeite met mentaliseren (perspectiefname) en scoort ongeveer 16% van de kinderen zwak als het gaat om het herkennen van eenvoudige emotionele gezichtsuitdrukkingen. Deze bevindingen sluiten aan bij eerdere studies waarin problemen in sociale informatieverwerking werden gevonden bij volwassenen met een extra X-chromosoom. Niet alleen bleek er meer moeite met het identificeren van emoties in stem en op gezichten (Van 't Wout e.a., 2009; Van Rijn e.a., 2007; Van Rijn e.a., 2006c), maar ook een verminderde gerichtheid op de ogen van anderen zoals is gebleken uit eyetracking onderzoek (Van Rijn e.a., in press-a) waarbij de lichamelijke arousal, zoals zichtbaar in huidgeleiding, juist verhoogd bleek (wat aansluit bij verhoogde spanning en angst in het sociale contact). Magnetic Resonance Imaging (MRI)-onderzoek laat zien hoe zwakke sociale informatieverwerking zichtbaar is in de hersenactiviteit, waarbij tijdens het interpreteren van gezichtsuitdrukking afwijkende neurale activatiepatronen zijn gevonden in de amygdala, insula, frontale cortex, superieure temporale sulcus (STS) bij kinderen en volwassenen met een extra X-chromosoom (Brandenburg-Goddard e.a., 2014; Van Rijn e.a., 2012b).

Daarnaast kunnen problemen in executieve functies bijdragen aan emotionele en gedragsproblemen, met name in termen van de aansturing en bijsturing van emoties, denken en handelen. Van de kinderen met SCT had ongeveer 38% zwakke mentale flexibiliteit, 28% zwakke vol-

gehouden aandacht, 24% zwakke inhibitie en 19% een zwak werkgeheugen. Mentale flexibiliteit lijkt hiermee het meest kwetsbaar bij deze kinderen, en is in ander onderzoek bij jongens en mannen met een extra X-chromosoom predictief gebleken voor de mate van autisme kenmerken bij kinderen (Van Rijn e.a., 2012a) en de mate van schizotypische kenmerken bij volwassenen (Van Rijn e.a., 2009). Naast de impact van executieve disfuncties op het kunnen afstemmen van gedrag en emotie in een sociale context, en mogelijk verlies van grip op het denken, kunnen problemen in aandacht en inhibitie wellicht ook bijdragen aan de gerapporteerde kwetsbaarheid voor ADHD (Cederlöf e.a., 2014).

Ten slotte wordt in dit onderzoek de kwetsbaarheid voor taaldisfuncties, zowel in expressieve taal als receptieve taal, gerepliceerd. Zwakke taalvaardigheid heeft impact op het vermogen tot communiceren in een sociale context, wat bevestigd wordt in ander onderzoek waarin zwakkere taalvaardigheid geassocieerd is met meer autisme kenmerken bij jongens en mannen met een extra X-chromosoom (Van Rijn & Swaab, 2011). Het ligt voor de hand om ook het risico op sociale angst gedeeltelijk te relateren aan de moeite met de verbale expressie (naast de moeite met perspectiefname en emotieperceptie). De taalstoornissen kunnen onder andere gerelateerd zijn aan een verminderde taallateralisatie (dat wil zeggen, specialisatie) over de hemisferen, zoals uit eerder onderzoek met dichotische luistertaken (Van Rijn e.a., 2009) en functionele MRI (Van Rijn e.a., 2006b) kenmerkend is gebleken voor volwassen mannen met een extra X-chromosoom.

Dit onderzoek heeft ook evidentie opgeleverd voor zeer vergelijkbare cognitieve en gedragsfenotypen bij jongens en meisjes met een extra X-chromosoom. In de wetenschappelijke literatuur worden meisjes met een extra X (Trisomie X) en jongens met een extra X (Klinefelter syndroom) veelal als gescheiden groepen onderzocht en gepresenteerd. Echter, het gegeven dat op geen van de onderzochte parameters een interactie tussen groep en geslacht werd gevonden in dit onderzoek, geeft aan dat ten opzichte van jongens en meisjes zonder extra X-chromosoom, er mogelijk geen syndroomspecifiek profiel is. Mogelijk zijn de overeenkomsten tussen jongens en meisjes met SCT, namelijk het hebben van een extra X-chromosoom, veel bepalender voor het fenotype dan geslachtsspecifieke kenmerken zoals hormonaal profiel. We hopen dat deze bevindingen genetisch onderzoek stimuleren naar de rol van X-gebonden genetische mechanismen op de ontwikkeling en het functioneren van de hersenen. Ook suggereren deze bevindingen dat de bestaande kennis over ontwikkelingsrisico's bij jongens met een extra X-chromosoom wellicht ook van toepassing is op meisjes met een extra X, al is

meer onderzoek noodzakelijk. Daarnaast geeft het onderzoek aan dat het cognitieve en gedragsfenotype niet afhankelijk is van type werving voor het onderzoek, wat vertrouwen geeft in de representativiteit van deze bevindingen voor de gediagnosticeerde groep kinderen en volwassenen met een extra X-chromosoom in het geheel.

Ten slotte kan het van belang zijn voor de klinische praktijk om bij een profiel van 'atypische' autismesymptomen, waarbij er een hoge mate van sociale angst is in combinatie met zwakke taalvaardigheid, executieve disfuncties en beperkingen in sociale cognitie, door te verwijzen naar een klinisch geneticus. Dit wordt belangrijker naarmate er ook lichamelijke kenmerken zichtbaar zijn, zoals lange gestalte, relatief lange armen ten opzichte van de lengte, lage BMI en bij jongens tevens verminderde ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken, alsook gynaecomastie, in de puberteit. De detectie van SCT is belangrijk om een preventief, ontwikkelingsondersteunend traject met psycho-educatie voor ouders (en eventueel hormonale ondersteuning bij jongens) in te kunnen zetten.

**Samenvatting** Er is een groeiend inzicht dat het belangrijk is de ontwikkelingsrisico's te bestuderen bij kinderen met een trisomie van de geslachtschromosomen ('sex chromosome trisomy' of SCT). Het doel van dit onderzoek was om het cognitieve en gedragsfenotype systematisch in kaart te brengen bij jongens (Klinefelter syndroom) en meisjes (Trisomie X) met een extra X-chromosoom. Aan het onderzoek deden zestig kinderen met SCT mee en 113 niet-klinische controles. Vragenlijsten en gestructureerde interviews lieten zien dat zowel jongens als meisjes met SCT een verhoogde kwetsbaarheid hebben voor emotionele en gedragsproblemen, met name op het gebied van het sociale functioneren. Cognitieve tests lieten zien dat zowel jongens als meisjes met SCT zwak presteren op het gebied van sociale cognitie, taal en executieve functies. Deze resultaten geven aanknopingspunten voor een tijdig ingezette ondersteuning van de ontwikkeling bij kinderen met SCT, en interventies die de impact van SCT ernstig kunnen doen verminderen.

**Sophie van Rijn** Clinical Child and Adolescent Studies, Leiden University.

**Correspondentieadres:** Dr. S. van Rijn, Leiden University, Clinical Child and Adolescent Studies, Wassenaarseweg 52, 2333 AK Leiden, srijn@fsw.leidenuniv.nl.

**Hanna Swaab** Clinical Child and Adolescent Studies, Leiden University.

## Literatuur

- Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the Child Behaviour Checklist/4-18 and 1991 profile*. Burlington VT: University of Vermont Department of Psychiatry.
- Achenbach, T.M. & Rescorla, L.A. (2001). *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington VT: University of Vermont, Research Center for Children Youth, and Families.
- Beulen, L., Grutters, J.P., Faas, B.H., Feenstra, I., Van Vugt, J.M. & Bekker, M.N. (2014). The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: A cost-effectiveness analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynaecology, and Reproductive Biology*, 182, 53-61. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.028.
- Boada, R., Janusz, J., Hutaff-Lee, C. & Tartaglia, N. (2009). The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: A review of the literature including genetic and hormonal factors. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(4), 284-294.
- Bon, W.J.H. van & Hoekstra, J.G. (1982). *Taaltests voor kinderen*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Brandenburg-Goddard, M.N., Van Rijn, S., Rombouts, S.A.R.B., Veer, I.M. & Swaab, H. (2014). A comparison of neural correlates underlying social cognition in Klinefelter syndrome and autism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(1), e84721. doi: 10.1093/scan/nst190.
- Campbell, J.M. (1998). Internal and external validity of seven Wechsler Intelligence Scale for Children – Third edition short forms in a sample of psychiatric inpatients. *Psychological Assessment*, 10(4), 431-434.
- Cederlöf, M., Gotby, A.O., Larsson, H., Serlachius, E., Boman, M., Långström, N., Landén, M., Lichtenstein, P. (2014). Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *Journal of Psychiatric Research*, 48(1), 128-130. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.10.001.
- Constantino, J.N. & Gruber, C.P. (2005). *The Social Responsiveness Scale*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Couteur, A. le, Lord, C. & Rutter, M. (2003). *The Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Evers, A., Van Vliet-Mulder, J.C. & Ter Laak, J. (1992). *Documentatie van tests en testresearch in Nederland*. (Deel I Testbeschrijvingen, Deel II Testresearch). Assen: Van Gorcum.
- Kort, W., Schittekatte, M. & Compaan, E. (2008). *CELF-4-NL*. Amsterdam: Pearson.
- Kort, W., Schittekatte, M., Dekker, P.H., Verhaeghe, P., Compaan, E.L., Bosmans, M. & Vermeir, G. (2005). *WISC-III NL Wechsler Intelligence for Children (David Wechsler)*. Third edition, Dutch version. Manual. Amsterdam: Harcourt Test Publishers.
- Leggett, V., Jacobs, P., Nation, K., Scerif, G. & Bishop, D.V.M. (2010). Neurocognitive outcomes of individuals with a sex chromosome trisomy: XXX, XYY, or XXY: A systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52(2), 119-129. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03545.x.
- Lenroot, R.K., Lee, N.R. & Giedd, J.N. (2009). Effects of sex chromosome aneuploidies on brain development: Evidence from neuroimaging studies. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(4), 318-327.
- Manen, T.G. van, Prins, P.J.M. & Emmelkamp, P.M.G. (2009). *Manual for the Social Cognitive Skills Test*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Morgan, G.A., Busch-Rossnagel, N.A., Barrett, K.C. & Wang, J. (2009). *The Dimensions of Mastery Questionnaire (DMQ): A manual about its development, psychometrics, and use*. Fort Collins: Colorado State University.
- Rijn, S. van, Aleman, A., De Sonneville, L. & Swaab, H. (2009). Cognitive mechanisms underlying disorganization of thought in a genetic syndrome (47,XXY). [Article]. *Schizophrenia Research*, 112(1-3), 91-98. doi: 10.1016/j.schres.2009.04.017.
- Rijn, S. van, Aleman, A., Swaab, H. & Kahn, R.S. (2006a). Klinefelter's syndrome (karyotype 47,XXY) and schizophrenia-spectrum pathology. *British Journal of Psychiatry*, 189(5), 459-461.
- Rijn, S. van, Aleman, A., Swaab, H., Krijn, T.,

- Vingerhoets, G. & Kahn, R. (2007). What it is said versus how it is said: Comprehension of affective prosody in men with Klinefelter (47,XXY) syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(6), 1065-1070. doi: S1355617707071044 [pii]10.1017/S1355617707071044.
- Rijn, S. van, Aleman, A., Swaab, H., Sommer, I. & Kahn, R. (2006b). Abnormal language lateralization and high risk for psychosis: An fMRI study with Klinefelter males (47,XXY). *Schizophrenia Research*, 81 Suppl., 33.
- Rijn, S. van, Barendse, M., Van Goozen, S. & Swaab, S. (in press-a). Social attention, affective arousal and empathy in men with Klinefelter syndrome (47,XXY): Evidence from eyetracking and skin conductance. *PLoS one*.
- Rijn, S. van, Bierman, M., Bruining, H. & Swaab, H. (2012a). Vulnerability for autism traits in boys and men with an extra X chromosome (47,XXY): The mediating role of cognitive flexibility. *Journal of Psychiatric Research*, 46(10), 1300-1306. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsy-chires.2012.06.004>.
- Rijn, S. van, Stockmann, L., Van Buggenhout, G., Van Ravenswaaij-Arts, C. & Swaab, H. (in press-b). Social cognition in children with an extra X chromosome: A comparison with autism spectrum disorder. *Genes, Brain and Behavior*.
- Rijn, S. & Swaab, H. (2011). Vulnerability for psychopathology in Klinefelter syndrome: Age-specific and cognitive-specific risk profiles. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Acta Paediatrica*, 100(6), 908-916. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02289.x.
- Rijn, S. van, Swaab, H., Aleman, A. & Kahn, R.S. (2006c). X Chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: A study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophrenia Research*, 84(2-3), 194-203. doi: S0920-9964(06)00086-7 [pii] 10.1016/j.schres.2006.02.020.
- Rijn, S. van, Swaab, H., Aleman, A. & Kahn, R.S. (2008). Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47XXY) syndrome. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(9), 1634-1641. doi: 10.1007/s10803-008-0542-1.
- Rijn, S. van, Swaab, H., Baas, D., De Haan, E., Kahn, R.S. & Aleman, A. (2012b). Neural systems for social cognition in Klinefelter syndrome (47,XXY): Evidence from fMRI. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(6), 689-697. doi: 10.1093/scan/nsr041.
- Sonneville, L.M.J. de (1999). Amsterdam Neuropsychological Tasks: A computer-aided assessment program. In: B.P.L.M. Den Brinker, P.J. Beek, A.N. Brand, S.J. Maarse & L.J.M. Mulder (red.), *Cognitive ergonomics, clinical assessment and computer-assisted learning: Computers in psychology* (pp. 187-203). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Sonneville, L.M.J. de (2005). Amsterdam Neuropsychological Tasks: Scientific and clinical applications. *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, 0, 27-41.
- Wout, M. van 't, Van Rijn, S., Jellema, T., Kahn, R.S. & Aleman, A. (2009). Deficits in implicit attention to social signals in schizophrenia and high risk groups: Behavioural evidence from a new illusion. *PLoS one*, 4(5), e5581. doi: 10.1371/journal.pone.0005581.
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H. & Evans, J.J. (1996). *Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome* (Ned. vert. A.C. Kalff & L. Krabbendam). Amsterdam: Harcourt Test Publishers.
- Zechner, U., Wilda, M., Kehrer-Sawatzki, H., Vogel, W., Fundele, R. & Hameister, H. (2001). A high density of X-linked genes for general cognitive ability: A run-away process shaping human evolution? *Trends Genet*, 17(12), 697-701. doi: S0168-9525(01)02446-5 [pii].