

De Relatie tussen het Werkgeheugen en het Vermogen tot  
Associatief Leren bij Mensen met en Zonder het Noonan-  
syndroom

J. S. Willems

S1003587

Mastervariant Gezondheidszorgpsychologie

Faculteit der Sociale Wetenschappen

Radboud Universiteit Nijmegen

Begeleiders: dr. J.H.R. Maes en drs. I. A. Westers

04-07-2022

## Abstract

In dit onderzoek werd er gekeken of er een samenhang bestaat tussen werkgeheugencapaciteit en het vermogen tot associatief leren in het algemeen en bij mensen met het Noonan-syndroom en of dit verband verschilde in sterkte tussen de groepen. Tevens werd er gekeken of mensen met het Noonan-syndroom een kleinere werkgeheugencapaciteit hebben in vergelijking tot mensen zonder deze genetische aandoening. Tenslotte werd onderzocht of mensen met het Noonan-syndroom een verminderd vermogen tot associatief leren hebben.

**Methode:** Aan dit onderzoek namen 12 mensen met het Noonan-syndroom en 66 controleproefpersonen deel, allen met een minimale leeftijd van 16 jaar.

**Resultaten:** Dit onderzoek vond voor beide groepen geen verband tussen werkgeheugen en associatief leren. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de groepen op de werkgeheugentaak. Er bleek een sterke tendens tot een groepsverschil wat betreft de associatief leren taak, waarbij mensen met het Noonan-syndroom een verminderd vermogen tot associatief leren lieten zien.

**Conclusie:** Er bleek geen samenhang te zijn tussen de werkgeheugencapaciteit en het vermogen tot associatief leren bij beide groepen. Mogelijk doen deze vermogens beroep op verschillende onderliggende cognitieve processen en dragen ze onafhankelijk bij aan andere cognitieve functies zoals intelligentie. Uit het onderzoek blijkt dat volwassen mensen met het Noonan-syndroom geen verminderde werkgeheugencapaciteit hebben in vergelijking met mensen zonder deze genetische aandoening. De resultaten suggereren dat mensen met het Noonan-syndroom mogelijk een verminderd vermogen tot associatief leren hebben. Het zou raadzaam kunnen zijn om in de begeleiding van met mensen met het Noonan-syndroom hen in deze beperking te ondersteunen.

*Sleutelwoorden:* Noonan-syndroom, werkgeheugen, associatief leren

Om in een wereld die steeds verandert te kunnen overleven moeten we relaties kunnen detecteren tussen gebeurtenissen in onze omgeving. Dit is nodig om sneller adequaat te kunnen reageren op gebeurtenissen om ons heen. In de veranderende wereld worden we geconfronteerd met informatie waarvan het grootste deel irrelevant is. Doordat onze cognitieve bronnen beperkt zijn, moeten we selectief aandacht besteden en focussen op de stimuli die het meest relevant zijn voor onze taakdoelen en aan stimuli die cruciale informatie verschaffen met betrekking tot de gebeurtenissen in onze omgeving (Theeuwis, 2010). Zoals hierna verder besproken, spelen het werkgeheugen en het vermogen tot associatief leren een belangrijke rol bij het efficiënt en effectief omgaan met deze stimuli. Mensen met een beperkte werkgeheugencapaciteit en een beperkt vermogen tot associatief leren gaan mogelijk anders om met deze stimuli en een veranderende wereld om hen heen dan mensen met een gemiddeld werkgeheugen en gemiddeld vermogen tot associatief leren. Hierdoor zouden mensen met een beperkte werkgeheugencapaciteit en beperkt vermogen tot associatief leren mogelijk problemen kunnen ondervinden bij het omgaan met alledaagse gebeurtenissen.

Het werkgeheugen verwijst naar een hersensysteem dat zorgt voor de tijdelijke opslag en manipulatie van informatie die nodig is voor complexe cognitieve taken zoals taakbegrip, leren en redeneren. Het werkgeheugen is een tijdelijke opslagplaats van taak-relevante informatie (Baddeley, 1992). Het werkgeheugen wordt in de psychologie vaak in verband gebracht met intelligentie, informatieverwerkingssnelheid, executieve functie en begrip bij mensen van jong tot oud en ook bij dieren (Cowan, 2014). Het werkgeheugen is het vermogen om informatie uit het kortetermijngeheugen actief te houden, om deze informatie te kunnen bewerken en te kunnen manipuleren om zo adaptief te kunnen reageren op nieuwe informatie of gebeurtenissen (Kail et al., 2001). Individuen met een grotere werkgeheugencapaciteit zijn beter in staat hun aandacht te controleren om zo hun taakdoelen te behalen in de aanwezigheid van interferentie (Kane et al., 2001). Volgens het model van Baddeley (2010) bestaat het werkgeheugen uit drie componenten. Een aandacht-controle-systeem, ook wel de centrale uitvoerende macht (centrale executieve), geholpen door twee korte-termijn opslagsystemen. Eén voor visueel materiaal, het visuo-ruimtelijke (visueel spatiale) schetsblok, en een voor verbaal-akoestisch materiaal, de fonologische lus.

Er zijn specifieke groepen van mensen met een beperkte werkgeheugencapaciteit waardoor zij meer problemen zouden kunnen ondervinden bij het omgaan met alledaagse gebeurtenissen (Dowson et al., 2004; Gagnon & Belleville, 2011). Een van de groepen die mogelijk een beperkte werkgeheugencapaciteit heeft zijn mensen met het Noonan-syndroom (Pierpont, 2015). Het Noonan-syndroom (NS) is een autosomaal dominante genetische

aandoening met een geschatte prevalentie van 1 op 1000-2500 (Mendez et al., 1985). Kenmerken van mensen met het NS zijn aangeboren hartafwijkingen (Roberts et al., 2013), korte lichaamsbouw, kenmerkend gezichtsuitsierlijk en misvorming van de borstkas (Romano et al., 2010). NS wordt veroorzaakt door gen mutaties in de Ras-mitogen-geactiveerde proteïne kinase (RAS-MAPK) route (Tidyman & Rauen, 2009). Andere aandoeningen met gen mutaties in deze route zijn neurofibromatose type 1 (NF1), Cardiofaciocutaan syndroom (CFC), Costello syndroom en Legius syndroom (Gelb & Tartaglia, 2006; Van der Burgt, 2007). Naast lichamelijke beperkingen worden er bij een deel van de mensen met het NS cognitieve stoornissen gerapporteerd. De cognitieve capaciteiten van mensen met het NS lopen uiteen van ernstig verstandelijk beperkt tot normaal of bovengemiddeld cognitief functioneren (Roelofs et al., 2016; Van der Burgt et al., 1999; Wingbermühle et al., 2012). Uit onderzoek bij kinderen met het NS komt naar voren dat de werkgeheugencapaciteit meer beperkt is vergeleken met de algemene populatie (Pierpont, et al., 2015). Er is tot op heden nog maar een enkele studie geweest waarbij er gekeken werd naar de werkgeheugencapaciteit bij volwassenen met het NS. De resultaten uit dat onderzoek suggereren dat volwassen mensen met het NS niet slechter presteren op een werkgeheugentaak dan mensen zonder deze genetische aandoening (Wingbermühle et al., 2012). Het niveau van klachten over hun eigen cognitieve capaciteiten is echter wel significant hoger bij mensen met het NS vergeleken met mensen zonder deze aandoening. Mensen met het NS ervaren meer cognitieve problemen in hun dagelijks leven (Wingbermühle et al., 2012).

Bestaande literatuur is voornamelijk gefocust op kinderen met het NS. Onderzoeken die zich richten op de prestaties van volwassenen met het NS op het gebied van cognitieve functies zoals het werkgeheugen, executieve functies en informatieverwerkingssnelheid zijn schaars (Wingbermühle et al., 2012). Bovendien zijn de onderzoeken naar het cognitief functioneren vaak het resultaat van single-case studies (Horiguchi & Takeshita, 2003; Krishna et al., 1977; Troyer & Joschko, 1997). In de enkele groepsstudies die er zijn, zijn de leeftijdsgroepen breed en omvatten zowel peuters als adolescenten, terwijl de cognitieve prestaties zich ontwikkelen en verschillend zijn, afhankelijk van de leeftijdsfasen. Het is tot op heden onvoldoende onderzocht of er beperkingen van het werkgeheugen zijn bij volwassenen met het NS en hoe zij met deze eventuele cognitieve beperkingen leren omgaan.

Naast het werkgeheugen maken organismen gebruik van de cognitieve vaardigheid associatief leren om snel en adequaat te kunnen reageren op gebeurtenissen om hen heen. Associatief leren is een proces waarbij een organisme verbanden legt tussen verschijnselen die tegelijkertijd of vlak na elkaar plaatsvinden via stimulus-stimulusrelaties en wordt ook wel

conditionering genoemd (Shanks, 1995). Door associatief leren worden verbindingen tussen stimulusrepresentaties ontwikkeld of versterkt (Rose et al., 2001). Het verschil tussen associatief leren en niet-associatief leren is dat erbij associatief leren een verband tussen stimuli wordt gelegd en bij niet-associatief leren gebeurt dit niet. Voorbeelden van niet-associatief leren zijn gewenning en sensibilisatie. Tot op heden is nog niet onderzocht of mensen met het NS een verminderd vermogen tot associatief leren hebben. Wel is er door Silva et al. (1997) aangetoond dat hyperactivatie van Ras in genetisch gemanipuleerde muizen met NF1 (een aan het NS klinisch verwante aandoening van de RAS-opathieën) resulteerde in gedragsstoornissen in hippocampus-afhankelijke ruimtelijke leertaken, dit is een complexe vorm van associatief leren. Er werden echter geen stoornissen gevonden in andere vormen van leren zoals simpel associatief leren, in dit geval angstconditionering.

In verschillende onderzoeks-domeinen wordt gesuggereerd dat er een verband bestaat tussen de werkgeheugencapaciteit en het vermogen tot associatief leren. Bij associatief leren kunnen twee strategieën worden gebruikt. De eerste strategie is elaboratieve repetitie. Bij deze strategie wordt nieuwe informatie gekoppeld aan bestaande informatie die opgeslagen is in het lange termijn geheugen. Deze strategie doet beroep op de fluïde intelligentie, gedefinieerd als het vermogen om nieuwe relaties waar te nemen (Cattell, 1943). Daarnaast is er de niet-elaboratieve strategie die afhankelijk is van een aantal cognitieve vaardigheden, met name van de werkgeheugencapaciteit (Martinez & O'Rourke 2020). Op het gebied van emotieregulatie is aangetoond dat het associatief aanleren van een angstrespons afhankelijk is van iemands cognitieve capaciteiten op het gebied van aandacht en werkgeheugen (Stout et al., 2018). Daarnaast toonde onderzoek van Gathercole en Baddeley (1990) het belang aan van het verbale werkgeheugen, de fonologische lus, voor het associatief leren van nieuwe woorden bij kinderen. In het onderzoek werd het leren van inheemse woorden geconceptualiseerd als het leren van associaties tussen onbekende namen (bv. Thimas) en speelgoedieren bij kinderen met een grote en een kleine werkgeheugencapaciteit. Er bleek een verschil tussen de groepen in het vermogen tot leren van de associatie. Kinderen met een grotere werkgeheugencapaciteit waren beter in het onthouden van de associatie tussen non-woorden. Deze onderzoeken suggereren dat er een verband bestaat tussen associatief leren en het werkgeheugen.

Een voldoende werkgeheugencapaciteit en een voldoende vermogen tot associatief leren zijn beide cognitieve capaciteiten die noodzakelijk zijn om adequaat om te kunnen gaan met veranderingen in de omgeving (Könen et al., 2016; Wells, 1968). Het doel van dit onderzoek is om vast te stellen in welke mate volwassen mensen met het NS beschikken over werkgeheugencapaciteiten en het vermogen tot associatief leren in vergelijking met mensen

zonder deze genetische aandoening. Er wordt verwacht dat volwassen mensen met het NS een verminderde werkgeheugencapaciteit hebben in vergelijking met mensen zonder het NS omdat dit reeds bij kinderen met het NS duidelijk is aangetoond. Daarnaast wordt er verwacht dat mensen met het NS in dezelfde mate beschikken over het vermogen tot associatief leren als mensen zonder het NS. Ook wordt er geprobeerd meer inzicht te genereren in het verband tussen de werkgeheugencapaciteit en het vermogen tot associatief leren. De hypothese is dat er een positieve correlatie bestaat tussen de werkgeheugencapaciteit en het vermogen tot associatief leren bij de algemene populatie. Daarnaast wordt er onderzocht of dezelfde samenhang ook bestaat bij mensen met het NS. De hypothese hierbij is dat deze samenhang bij mensen met het NS in mindere mate aanwezig is dan bij de algemene populatie. Tot slot beoogt dit onderzoek te achterhalen of de mogelijke samenhang tussen de werkgeheugencapaciteit en het vermogen tot associatief leren verschillend in sterkte is tussen de groepen. Mogelijk hebben volwassen mensen met het NS een coping mechanisme ontwikkeld om te kunnen omgaan met het hun minder functioneren van het werkgeheugen en zijn zij en daardoor alsnog goed in staat tot associatief leren. Dit zal zichtbaar moeten worden door een lagere correlatie tussen werkgeheugencapaciteit en het vermogen tot associatief leren bij deze groep ten op zichten van de algemene populatie. Door vast te stellen of er een verminderd werkgeheugencapaciteit is kan er eventueel tijdige en goede ondersteuning worden geboden aan mensen met het NS om binnen hun beperkingen sneller te leren omgaan met een veranderende omgeving. Indien er een samenhang blijkt te zijn tussen de werkgeheugencapaciteit en het vermogen tot associatief leren bij mensen met het NS is dit mogelijk van belang bij de ontwikkeling van eenvoudige meetinstrumenten, zoals een eenvoudige reactietijd-gebaseerde leertaak om hogere orde cognitieve processen, zoals de werkgeheugencapaciteit, te meten in klinische populaties zonder deze cliënten te veel te belasten.

## **Methode**

### **Participanten**

Dit onderzoek is uitgevoerd met een aselechte steekproef van participanten met een minimale leeftijd van zestien jaar. Deelnemers ontvingen geen compensatie voor hun deelname. Deelnemers aan de patiëntengroep zijn mensen met het NS die een bezoek brengen aan het Expertisecentrum voor Neuropsychiatrie van het Vincent van Gogh Instituut. Inclusiecriteria voor de patiëntgroep zijn leeftijd en een bevestiging van de (klinische) syndroomdiagnose door een klinisch geneticus en de mogelijkheid om deel te nemen aan de testafname. De

gegevens werden deels verkregen als onderdeel van het standaard neuropsychologisch onderzoek. De NS-deelnemers werden geïnformeerd over de studie doormiddel van een folder en/of door mondelinge informatie, gegeven door de neuropsycholoog die het onderzoek uitvoert. De neuropsycholoog nodigde de persoon voorafgaand aan het testen uit om deel te nemen aan deze studie. Andere deelnemers met NS werden uitgenodigd om deel te nemen via de kanalen van de Nederlandse Stichting Noonan-syndroom. Een controlegroep van volwassenen werd geworven via het netwerk van de onderzoekers die betrokken zijn bij het gegevensverzamelingsproces.

De steekproef bestond uit 78 participanten waarvan 12 deelnemers met het NS, met een gemiddelde leeftijd van 30.4 jaar ( $SD = 10.7$ ) en 66 deelnemers zonder het NS met een gemiddelde leeftijd van 31.7 ( $SD = 15.5$ ). Er waren in totaal 26 mannen, waarvan 7 met het NS (35.1 jaar,  $SD = 16.5$ ) en 52 vrouwen, waarvan 5 met het NS (29.5 jaar,  $SD = 13.6$ ).

## **Materialen**

Voor de computertaken in dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een HP-laptop met een 15,6 inch scherm met daaraan een button box gekoppeld die drie knoppen bevatte. Tijdens de computertaken kregen de deelnemers een koptelefoon op om de geluiden die gepresenteerd werden duidelijk te kunnen horen.

*Werkgeheugencapaciteit* werd in kaart gebracht met de Operation Span Task (Turner & Engle, 1989). Dit is een complexe werkgeheugentaak die naast het vasthouden van informatie ook het switchen tussen taken en het updaten van informatie omvat. De OSPAN-taak doet met name beroep op de centrale executieve component (Baddeley, 2010). Tijdens de taak kregen deelnemers een wiskundige opgave te zien met een gegeven antwoord op de som. Deelnemers moesten beoordelen of de som correct of incorrect was opgelost. Dit konden ze aangeven door te drukken op een van de knoppen op de button box. Vervolgens werd hen een cijfer gepresenteerd dat zij moesten onthouden. Na een aantal rekensommen, variërend van vier tot zeven items per trial, verschenen er drie vraagtekens op het scherm. Deelnemers werd dan gevraagd de te onthouden cijfers te benoemen waarbij de volgorde niet van belang was. In totaal bestond de taak uit vijftien trials waarbij deelnemers een maximale totaalscore van 78 konden behalen. Het totaal aantal onthouden cijfers werd genomen als maat voor werkgeheugencapaciteit.

*Associatief leren* werd gemeten met een oddball-taak gemodelleerd naar Sörqvist et al. (2012). Bij deze taak moesten deelnemers zo snel mogelijk reageren op visuele doelstimuli die voorafgegaan werden door een geluid. Elke doelstimulus, gevisualiseerd door pijlen naar

links of naar rechts [ <<< of >>> ] vereiste een reactie met de linker- of rechterknop op de button box overeenkomstig met de richting van de pijlen. In de taak werden drie verschillende geluiden gepresenteerd vóór de doelstimulus. De geluiden en doelstimuli werden willekeurig verdeeld over de trials. Eén geluid (S1) werd altijd door doelstimulus één (T1) gevolgd. Het tweede geluid (S2) werd altijd gevolgd door doelstimulus twee (T2). Het derde geluid (S3) werd gevolgd door T1 in 50% van de trials en door T2 in de andere 50% van de trials. Welk geluid correspondeerde met welke stimulus werd gecounterbalanced tussen de proefpersonen. In lijn met Sörqvist et al. (2012) werden zes blokken met 102 trials aan de deelnemers gepresenteerd. De presentatie van de geluiden was 200 ms. Deze werd direct gevolgd door de visuele stimulus, die 600 ms werd getoond. Direct na de visuele stimulus werd er gedurende 50 ms een scherm gepresenteerd met de tekens '###'. Gedurende deze 50 ms konden de proefpersonen ook nog reageren door op een van de knoppen van de button box te drukken.

### **Procedure**

Dit onderzoek werd aangeboden in het Nederlands en Duits. Omdat dit onderzoek deel uitmaakt van een groter project werden ook andere taken uitgevoerd. De overige taken bestonden uit een habituatietaak, onderdelen van de WAIS-IV-NL en deelnemers werd gevraagd de BRIEF-A in te vullen. Het onderzoek werd uitgevoerd in een rustige omgeving. In totaal duurde het onderzoek ongeveer anderhalf uur. Deelnemers kregen eerst een toestemmingsverklaring gepresenteerd. Nadat de deelnemers de toestemmingsverklaring hadden ondertekend begonnen de computertaken. Bij elke computertaak werd er gebruik gemaakt van de button box met daarop drie knoppen. Er werd altijd begonnen met de werkgeheugentaak (OSPAN-taak). De volgorde van de taken is gekozen op basis van de verwachte mate van inspanning die zij vereisten. Taken die meer inspanning vergen werden het eerst aangeboden. De habituatietaak en associatieve leertaak werden gecounterbalanced tussen de deelnemers.

### **Ethiek en datamanagement**

De gegevens zijn opgeslagen in een database op proefpersoon nummer. Papieren resultaten en de toestemmingsformulieren zijn bewaard in een afgesloten archiefkast in het Expertisecentrum voor Neuropsychiatrie in Venray, gemarkeerd met een anoniem subjectnummer. Het transcript van welke proefpersoon wie is, werd bewaard in een apart afgesloten archiefkast. Alle gegevens werden anoniem op groepsniveau verwerkt. Er werd aan alle voorwaarden voor een light-track procedure voldaan behalve op punt zes. Hiervoor is er

de toetsing door het ethiek comité van het Vincent van Gogh Instituut (VvG). Het onderzoek is niet WMO plichtig en is getoetst door de institutionele commissie VvG.

### **Data-analyse**

In dit onderzoek is de onafhankelijke variabele het wel of niet hebben van het Noonan-syndroom (kwalitatief). De afhankelijke variabelen zijn de werkgeheugencapaciteit (kwantitatief) en het vermogen tot associatief leren (kwantitatief).

Voor de werkgeheugentaak (OSPAN-taak) is er met een Independent-T Test onderzocht of er een significant verschil was in werkgeheugencapaciteit tussen de groepen.

De associatief leren taak (de oddball-taak) is verdeeld in zes verschillende blokken van 102 trials. Voor elk blok werd het verschil in reactietijd (RT) gemeten tussen de voorspellende en niet-voorspellende geluiden. Om in de analyses te worden meegenomen moesten de responses aan twee criteria voldoen. Ten eerste moest de knopreactie correct zijn. Ten tweede moest de respons 200 ms na de start van het tonen van de stimulus worden gegeven en vóór de presentatie van het volgende geluid (850 ms). Per blok moest ten minste 80% van de responsen correct zijn om omgezet te worden in gemiddelde reactietijden. In dit onderzoek werd alleen gekeken naar de eerste drie blokken van de associatieve taak. Dit werd gedaan omdat bij meer dan 70% van de proefpersonen de prestatie op de laatste drie blokken onder de eerdergenoemde 80% zat, waardoor deze blokken niet meegenomen konden worden. Er werd een 2×2 repeated-measures ANOVA uitgevoerd met groep (wel/geen NS) als tussen-subject factor, trialtype (voorspellend/ niet-voorspellend geluid) als binnen-subject factor en RT als afhankelijke variabele.

Om de samenhang tussen het werkgeheugen en het vermogen tot associatief leren te analyseren is de Pearson's correlatiecoëfficiënt uitgevoerd. Deze statistische maat geeft aan in hoeverre er een lineaire samenhang bestaat tussen twee variabelen. Middels de Fisher r-to-z transformatie is er gekeken of er sprake is van een significant verschil wat betreft de samenhang tussen de groepen.

## **Resultaten**

Voorafgaand aan de analyses zijn de assumpties gecontroleerd. De normaliteitsveronderstelling werd geschonden maar aangezien een ANOVA robuust is voor normaliteitsschending werd besloten met deze analysemethode door te gaan. Er is voldaan aan de sphericiteit assumptie.

### **OSPAN-taak**

De analyse liet zien dat er geen significant verschil was tussen mensen met het NS en

mensen zonder het NS op de OSPAN-taak. Het verschil in het aantal correct onthouden cijfers voor de controlegroep ( $M = 61.91$ ;  $SD = 11.72$ ) en NS-deelnemers ( $M = 54.72$ ;  $SD = 11.20$ ) was niet significant ( $t(78) = 1.90$ ;  $p = .39$ ). Dit betekent dat er geen verschil werd gevonden in de prestatie op de OSPAN-taak waardoor geen verschil in werkgeheugencapaciteit kon worden vastgesteld.

### **Associatief leren taak**

De resultaten van de analyse van de reactietijden tijdens de oddball-taak liet zien dat er geen significant interactie-effect was tussen het trialtype (voorspellend en niet voorspellend) en de groepen (wel of geen NS),  $F(1,76) = 1.04$ ,  $p = .29$ ,  $partial\ eta^2 = .02$  (zie Tabel 1 voor de gemiddelde reactietijden). Dit betekent dat de reactie op het trialtype geen verband heeft met het wel of niet hebben van het NS. De resultaten lieten geen significant hoofdeffect zien voor trialtype  $F(1,76) = 1.04$ ,  $p = .31$ ,  $partial\ eta^2 = .01$ . Dit betekent dat er geen significant RT-verschil was tussen de deelnemers, zowel met als zonder het NS, bij de voorspellende en niet-voorspellende geluiden op de associatieve leertaak. Ook lieten de resultaten geen significant hoofdeffect zien voor de groepen van de deelnemers  $F(1,76) = .00$ ,  $p = .95$ ,  $partial\ eta^2 = .00$ . Dit betekent dat er geen significant verschil was tussen de groepen op de associatieve taak.

Gezien het beperkt aantal NS-deelnemers is er een exploratieve analyse per groep uitgevoerd en die analyse liet zien dat er wel een significant hoofdeffect was voor trialtype bij de controleproefpersonen  $F(1,65) = 7.23$ ,  $p = .009$ ,  $partial\ eta^2 = .1$ . Dit betekent dat er bij deze analyse een significant verschil is tussen de twee trialtypes (voorspellend en niet-voorspellend) waarbij de voorspellende trials een kleinere RT hadden dan de niet-voorspellende trials. Dit significante hoofdeffect werd niet gevonden bij een aparte analyse voor NS-deelnemers  $F(1,11) = .001$ ,  $p = .98$ ,  $partial\ eta^2 = .00$ . Dit betekent dat er geen significant verschil was voor deze groep in RT tussen de twee trialtypes.

### **Verband tussen OSPAN-taak en associatief leren taak**

Met behulp van de Pearson correlatieanalyse werd een niet-significant negatief verband tussen de scores op de OSPAN-taak en de associatief leren taak gevonden voor de controleproefpersonen ( $r = -.005$ ;  $p = .97$ ). Daarnaast werd er een niet-significant positief effect gevonden tussen de scores op de OSPAN-taak en de associatief leren taak voor NS-deelnemers ( $r = .007$ ;  $p = .98$ ). Dit betekent dat werkgeheugencapaciteit en het vermogen tot associatief leren voor beide groepen niet tot nauwelijks samenhangen. Uit de Fisher r-to-z transformatie is gebleken dat er geen significant verschil bestaat tussen de gemelde samenhang voor controleproefpersonen en NS-deelnemers ( $z = -0.03$ ,  $p = .49$ ).

**Tabel 1.**

*Gemiddeldes (M) en standaarddeviaties (SD) van de reactietijden (ms) op de trialtypes per groep.*

	Geen NS		Wel NS	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Voorspellend	437.50	80.83	442.62	105.95
Niet-voorspellend	444.55	80.10	442.45	99.27

### Discussie

Het doel van dit onderzoek was om te onderzoeken of volwassen mensen met het NS een verminderde werkgeheugencapaciteit hebben in vergelijking met mensen zonder deze genetische aandoening. Daarnaast werd onderzocht of er een verschil is in het vermogen tot associatief leren tussen beide groepen. Ook werd er gekeken of er een verband bestaat tussen het werkgeheugen en het vermogen tot associatief leren bij mensen zonder het NS en bij mensen met het NS. Tenslotte richtte dit onderzoek zich op de vraag of het verband tussen het werkgeheugen en associatief leren sterker was voor mensen zonder het NS dan voor de NS-deelnemers.

In tegenstelling tot de verwachting bleek uit de resultaten geen significant verschil tussen de groepen op de werkgeheugentaak. Dit betekent dat de controleproefpersonen geen grotere werkgeheugencapaciteit hadden dan de NS-deelnemers. In bestaande literatuur wordt aangetoond dat kinderen met het NS een verminderde werkgeheugencapaciteit hebben vergeleken met leeftijdsgenoten zonder deze genetische aandoening (Pierpont et al., 2015). Een mogelijke verklaring voor het gevonden resultaat is dat dit huidig onderzoek zich richtte op volwassen mensen met het NS. De gerapporteerde achterstand in het werkgeheugen bij kinderen met het NS wordt mogelijk ingehaald naarmate iemand ouder wordt. Daarnaast veronderstellen meerdere onderzoekers dat aandachtsproblemen centraal staan bij kinderen met het NS, waaronder attention deficit disorder (ADHD) (Horiguchi et al., 2003; Van der Burgt et al., 1999). Een meta-analyse van Martinussen et al. (2005) laat zien dat de werkgeheugenprocessen bij kinderen met ADHD verstoord zijn. Deze aandachtstoornis is bij ongeveer 30% van deze kinderen chronisch en duurt voort tot na de adolescentie, gedurende de volwassenheid (Faraone, 2006). De andere 70% ‘groeit’ over de ADHD heen. Daarnaast toont onderzoek van Marx et al. (2010) aan dat naarmate kinderen met ADHD zich

ontwikkelen in de adolescentie, de tekorten in het werkgeheugen minder uitgesproken zijn. Mogelijk hebben volwassenen met het NS een verbeterde werkgeheugencapaciteit doordat de klachten van ADHD zijn afgenomen naarmate zij volwassen zijn geworden en de tekorten in het werkgeheugen zijn verminderd.

De resultaten van dit onderzoek lieten verder zien dat de controleproefpersonen niet significant beter scoorden op de associatieve leertaak dan de NS-deelnemers. Er bleek geen verschil te zijn in het leereffect tussen beide groepen. Wanneer echter naar de analyses per groep gekeken werd bleek dat er voor de controleproefpersonen een significant hoofdeffect was voor de reactie op het trialtype. Controleproefpersonen reageerden significant sneller op de voorspellende trials dan op de niet-voorspellende trials. De controleproefpersonen lieten dus een leereffect zien op de associatieve taak. Dit significante hoofdeffect werd niet gevonden voor de NS-deelnemers. Er werd voor hen geen leereffect gevonden op de associatieve taak. Dit is het eerste onderzoek dat kijkt naar het vermogen tot associatief leren bij volwassen mensen met het NS. De resultaten van de exploratieve analyse suggereren dat deze groep een verminderd vermogen tot associatief leren hebben in vergelijking tot mensen zonder het NS. Onderzoek toont aan dat kinderen met NF1 (een klinische verwante aandoening van het NS) significante stoornissen vertoonden in associatief leren (Payne et al., 2013). Mogelijk geldt dit ook voor mensen met het NS. Het lagere vermogen tot associatief leren bij mensen met het NS kan mogelijk het niveau van klachten over hun eigen cognitieve capaciteiten verklaren en het is relevant om te kijken naar een eventuele training om dit vermogen te verbeteren (Wingbermhühle et al., 2012).

In tegenstelling tot de verwachting werd er geen significant verband gevonden tussen het werkgeheugen en het vermogen tot associatief leren in het algemeen. Dit betekent dat de werkgeheugencapaciteit geen invloed heeft op het vermogen tot associatief leren of andersom. Deze resultaten suggereren dat het werkgeheugen en het vermogen tot associatief leren een beroep doen op andere cognitieve processen. Het werkgeheugen en associatief leren dragen mogelijk wel afzonderlijk bij aan andere cognitieve functies zoals het intelligentieniveau. Onderzoek van Kaufman et al. (2009) toonde aan dat associatief leren, werkgeheugen en verwerkingssnelheid allen een statistisch onafhankelijke bijdrage leveren aan de algemene intelligentie. Deze bevinding suggereert dat elk van deze primaire cognitieve processen een mechanisme zou kunnen vertegenwoordigen dat op verschillende, afzonderlijke wijze bijdraagt aan de algemene intelligentie. Vanuit een neuropsychologisch perspectief doen beide vermogens een beroep op de prefrontale cortex (PFC). Het werkgeheugen activeert echter voornamelijk dorsolaterale gebieden van de PFC (Petrides, 2000) terwijl associatief

leren vooral aangrenzende, meer posterieure gebieden gebruikt (Petrides et al., 1993). De neurale correlaten van associatief leren en het werkgeheugen lijken scheidbaar, dit suggereert dat de twee processen een verschillende bijdrage kunnen leveren aan intelligentie.

Eerder onderzoek van Gathercole en Baddeley (1990) toonde aan dat kinderen met een grotere werkgeheugencapaciteit beter waren in het leren van associaties tussen non-woorden. De studie van Gathercole en Baddeley (1990) deed echter beroep op een van de slaafsystemen van het werkgeheugen, de fonologische lus. Huidig onderzoek richtte zich op de central executive component van het werkgeheugen. Onderzoek toont aan dat de central executive component van het werkgeheugen een verband heeft met regel-leren maar niet met associatief leren. Regel-leren omvat het testen van hypothesen en de inductie van de regels die aan een probleem ten grondslag liggen (McLaren et al., 2014). Associatief leren daarentegen vereist het leggen van verbanden tussen mentale representaties door het detecteren van het samen voorkomen van verschillende gebeurtenissen. Bestaande literatuur waarin er wel een verband wordt gevonden tussen deze twee vermogens richtten zich op een specifieke vorm van associatief leren, zoals het leren van nieuwe woorden en angstleren (Gathercole & Baddeley, 1990; Stout et al., 2018). Dit onderzoek maakt gebruik van neutrale stimuli (geluiden) om de mate van associatief leren meten. Mogelijk wordt er wel een verband aangetoond als er een andere vorm van associatief leren wordt getoetst waarbij er gebruik wordt gemaakt van niet neutrale stimuli. Er werd ook geen verband gevonden tussen de werkgeheugencapaciteit en het vermogen tot associatief leren bij NS-deelnemers. Het is nog niet duidelijk of er wel een verband zou zijn tussen beide vermogens bij mensen met het NS wanneer er gebruik zou worden gemaakt van andere associatief leertaken zoals bij het onderzoek van Gathercole en Baddeley (1990) en het onderzoek van Stout et al. (2018).

Een tekortkoming van dit huidige onderzoek is de grootte van de NS-groep. Tijdens het verzamelen van de gegevens bleek het lastig te zijn om genoeg participanten uit deze groep te vinden. Uit de poweranalyses van huidig onderzoek blijkt dat, om genoeg power te hebben voor de verschillende hypothesen van dit onderzoek, er een steekproefgrootte van 38 tot 144 proefpersonen per groep nodig is. De NS-groep had een grootte van twaalf deelnemers. Hierdoor werden mogelijk bepaalde effecten niet gevonden.

In vervolgonderzoek is het raadzaam om naar een aantal punten te kijken. Ten eerste kan er onderzocht worden of werkgeheugencapaciteit en het vermogen tot associatief leren wel samenhang vertonen als er gebruik wordt gemaakt van andere stimuli bij de associatieve taak, zoals stimuli die relevant zijn in het dagelijkse leven (b.v. dreigende stimuli). Daarnaast kan er gebruik worden gemaakt van andere metingen voor het werkgeheugen in plaats van

cijfers en wiskundige opgaves. Onderzoek suggereert dat affectieve stimuli werkgeheugenprocessen beïnvloeden. Zo blijken dreiging-gerelateerde stimuli in grotere mate te worden opgeslagen in het werkgeheugen dan neutrale stimuli (Ward et al., 2022).

Daarnaast is er behoefte aan longitudinale studies om ontwikkelingsveranderingen gedurende de levensloop van mensen met het NS te evalueren met oog op de verbetering van de werkgeheugencapaciteit bij volwassenen met het NS. Ook is het raadzaam om te onderzoeken of er een verschil is tussen het vermogen tot associatief leren bij kinderen met en zonder het NS. Mogelijk scoren kinderen met het NS lager op associatief leren maar verbetert dit vermogen tijdens de latere ontwikkeling zoals ook het geval lijkt te zijn bij het werkgeheugen.

Samenvattend beoogde dit onderzoek een bijdrage te leveren aan kennis over het werkgeheugen en het vermogen tot associatief leren bij gezonde volwassen en volwassenen met het Noonan-syndroom. De werkgeheugencapaciteit bleek niet significant te verschillen in vergelijking met mensen zonder deze genetische aandoening. Mogelijk wordt de achterstand, gerapporteerd bij kinderen met het NS, tijdens de latere ontwikkeling ingehaald. Ook bleek er geen significant verschil tussen de groepen op de associatieve leertaak. Bij nadere analyses van de associatieve leertaak werd er bij mensen zonder het NS een leereffect gevonden dat niet werd gevonden bij mensen met het NS. Dit effect zou nader onderzocht kunnen worden. Daarnaast kan er mogelijk in de begeleiding van mensen met het NS, ondersteuning geboden worden voor de beperking in het vermogen tot associatief leren. Ook werd de mogelijke samenhang tussen het werkgeheugen en het vermogen tot associatief leren bij mensen met het NS en bij mensen zonder het NS onderzocht. Er bleek geen verband te zijn tussen het werkgeheugen en het vermogen tot associatief leren bij beide groepen. Mogelijk doen deze vermogens beroep op verschillende onderliggende processen.

### Referentielijst

- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.  
<https://doi.org/10.1126/science.1736359>
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Science*, 20(4), 136-140.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>
- Cattell, R. B. (1943). The measurement of adult intelligence. *Psychological Bulletin*, 40(3), 153-193. <https://doi.org/10.1037/h0059973>
- Cowan, N. (2014). Working memory underpins cognitive development, learning, and education. *Educational Psychology Review*, 26(2), 197-233.  
<https://doi.org/10.1007%2Fs10648-013-9246-y>
- Dowson, J. H., McLean, A., Bazanis, E., Toone, B., Young, S., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2004). Impaired spatial working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Comparisons with performance in adults with borderline personality disorder and in control subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(1), 45-54. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00292.x>
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Mick, E., Murray, K., Petty, C., Adamson, J. J., & Monuteaux, M. C. (2006). Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: Are late onset and subthreshold diagnoses valid? *American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1720-1729. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.10.1720>
- Gagnon, L. G., & Belleville, S. (2011). Working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Contribution of forgetting and predictive value of complex span tasks. *Neuropsychology*, 25(2), 226-236. <https://doi.org/10.1037/a0020919>
- Gathercole, S. E., & Baddeley, A. D. (1990). The role of phonological memory in vocabulary acquisition: A study of young children learning new names. *British Journal of Psychology*, 81(4), 439-454. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1990.tb02371.x>
- Gelb, B. D., & Tartaglia, M. (2006). Noonan syndrome and related disorders: Dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Human Molecular Genetics*, 15(2), 220-226. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl197>
- Horiguchi, T., & Takeshita, K. (2003). Neuropsychological developmental change in a case with Noonan syndrome: Longitudinal assessment. *Brain and Development*, 25(4), 291-293. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(02\)00227-9](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(02)00227-9)
- Kail, R., & Hall, L. K. (2001). Distinguishing short-term memory from working memory. *Memory & Cognition*, 29(1), 1-9. <https://doi.org/10.3758/BF03195735>

- Kane, M. J., Bleckley, M. K., Conway, A. R., & Engle, R. W. (2001). A controlled-attention view of working-memory capacity. *Journal of Experimental Psychology: General*, *130*(2), 169-183. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.130.2.169>
- Kaufman, S. B., DeYoung, C. G., Gray, J. R., Brown, J., & Mackintosh, N. (2009). Associative learning predicts intelligence above and beyond working memory and processing speed. *Intelligence*, *37*(4), 374-382. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2009.03.004>
- Könen, T., Strobach, T., & Karbach, J. (2016). Working memory. In T. Strobach & J. Karbach (Red.), *Cognitive training: An overview of features and applications* (pp. 59-68). Springer International Publishing AG. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100912>
- Krishna, N. R., Abrams, R., Taylor, M. A., & Behar, D. (1977). Schizophrenia in a 46, XY male with the Noonan syndrome. *The British Journal of Psychiatry*, *130*(6), 570-572. <https://doi.org/10.1192/bjp.130.6.570>
- Martinez, D., & O'Rourke, P. (2020). Differential involvement of working memory and fluid intelligence in verbal associative learning as a function of strategy use. *American Journal of Psychology*, *133*(4), 427-451. <https://doi.org/10.5406/amerjpsyc.133.4.0427>
- Martinussen, R., Hayden, J., Hogg-Johnson, S., & Tannock, R. (2005). A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *44*(4), 377-384. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000153228.72591.73>
- Marx, I., Hübner, T., Herpertz, S. C., Berger, C., Reuter, E., Kircher, T., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2010). Cross-sectional evaluation of cognitive functioning in children, adolescents and young adults with ADHD. *Journal of Neural Transmission*, *117*(3), 403-419. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0345-3>
- McLaren, I. P., Forrest, C. L. D., McLaren, R. P., Jones, F. W., Aitken, M. R. F., & Mackintosh, N. J. (2014). Associations and propositions: The case for a dual-process account of learning in humans. *Neurobiology of Learning and Memory*, *108*, 185-195. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.09.014>
- Mendez, H. M., Opitz, J. M., & Reynolds, J. F. (1985). Noonan syndrome: A review. *American Journal of Medical Genetics*, *21*(3), 493-506. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320210312>
- Payne, J. M., Barton, B., Shores, E. A., & North, K. N. (2013). Paired associate learning in children with neurofibromatosis type 1: Implications for clinical trials. *Journal of Neurology*, *260*(1), 214-220. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6620-5>

- Petrides, M. (2000). Dissociable roles of mid-dorsolateral prefrontal and anterior inferotemporal cortex in visual working memory. *Journal of Neuroscience*, *20*(19), 7496-7503. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-19-07496.2000>
- Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A. C., & Meyer, E. (1993). Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *90*(3), 873-877. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.3.873>
- Pierpont, E. I. (2015). Neuropsychological functioning in individuals with Noonan Syndrome: A systematic literature review with educational and treatment recommendations. *Journal of Pediatric Neuropsychology*, *2*, 14-33. <https://doi.org/10.1007/s40817-015-0005-5>
- Pierpont, E. I., Tworog-Dube, E., & Roberts, A. E. (2015). Attention skills and executive functioning in children with Noonan syndrome and their unaffected siblings. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *57*(4), 385-392. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12621>
- Roberts, A. E., Allanson, J. E., Tartaglia, M., & Gelb, B. D. (2013). Noonan syndrome. *The Lancet*, *381*(9863), 333-342. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61023-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61023-X)
- Roelofs, R. L., Janssen, N., Wingbermühle, E., Kessels, R. P. C., & Egger, J. I. M. (2016). Intellectual development in Noonan syndrome: A longitudinal study. *Brain and Behavior*, *6*(7), Article e00479. <https://doi.org/10.1002/brb3.479>
- Romano, A. A., Allanson, J. E., Dahlgren, J., Gelb, B. D., Hall, B., Pierpont, M. E., Roberts, A. E., Robinson, W., Takemoto, C. M., & Noonan, J. A. (2010). Noonan Syndrome: Clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*, *126*(4), 746-759. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3207>
- Rose, M., Verleger, R., & Wascher, E. (2001). ERP correlations of associative learning. *Psychophysiology*, *38*(3), 440-450. <https://doi.org/10.1017/S0048577201000312>
- Shanks, D. R. (1995). *The psychology of associative learning*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511623288>
- Silva, A. J., Frankland, P. W., Marowitz, Z., Friedman, E., Lazlo, G., Cioffi, D., Jacks, T., & Bourchuladze, R. (1997). A mouse model for the learning and memory deficits associated with neurofibromatosis type I. *Nature Genetics*, *15*(3), 281-284. <https://doi.org/10.1038/ng0802-439a>

- Sörqvist, P., Nöstl, A., & Halin, N. (2012). Working memory capacity modulates habituation rate: Evidence from a cross-modal auditory distraction paradigm. *Psychonomic Bulletin & Review*, *19*(2), 245-250. <https://doi.org/10.3758/s13423-011-0203-9>
- Stout, D. M., Acheson, D. T., Moore, T. M., Gur, R. C., Baker, D. G., Geyer, M. A., Risbrough, V., & MRS Team. (2018). Individual variation in working memory is associated with fear extinction performance. *Behaviour Research and Therapy*, *102*, 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.01.002>
- Theeuwes, J. (2010) Top-down and bottom-up control of visual selection. *Acta Psychologica*, *135*(2), 77-99. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2010.02.006>
- Tidyman, W. E., & Rauen, K. A. (2009). The RASopathies: Syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Current Opinion in Genetics & Development*, *19*(3), 230-236. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.001>
- Troyer, A. K., & Joschko, M. (1997). Cognitive characteristics associated with Noonan Syndrome: Two case reports. *Child Neuropsychology*, *3*(3), 199-205. <https://doi.org/10.1080/09297049708400643>
- Turner, M. L., & Engle, R. W. (1989). Is working memory capacity task dependant? *Journal of Memory and Language*, *28*(2), 127-14. [https://doi.org/10.1016/0749-596X\(89\)90040-5](https://doi.org/10.1016/0749-596X(89)90040-5)
- Van der Burgt, I. (2007). Noonan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *2*(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-4>
- Van der Burgt, I., Thoonen, G., Roosenboom, N., Assman-Hulsmans, C., Gabreels, F., Otten, B., & Brunner, H. G. (1999). Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *The Journal of Pediatrics*, *135*(6), 707-713. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)700892](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)700892)
- Ward, R. T., Lotfi, S., Stout, D. M., Mattson, S., Lee, H. J., & Larson, C. L. (2022). Working memory performance for differentially conditioned stimuli. *Frontiers in Psychology*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.811233>
- Wells, M. J. (1968). Sensitization and the evolution of associative learning. In J. Salánki. (Red.), *Neurobiology of Invertebrates*, (pp. 391-411). Springer. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511623288>
- Wingbermhühle, E., Roelofs, R. L., van der Burgt, I., Souren, P. M., Verhoeven, W. M. A., Kessels, R. P. C., & Egger, J. I. M. (2012). Cognitive functioning of adults with

Noonan syndrome: A casecontrol study. *Genes, Brain and Behavior*, 11(7), 785-793.

<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00821.x>