



Chapter 8

Summary and Discussion

Om meer kennis te vergaren hoe neurocognitieve mechanismen dienen als bouwstenen voor (neuro)ontwikkelingsuitkomsten, kan een *neurogenetische benadering* ingezet worden. Hierbij worden gedragsfenotypes in beeld gebracht die worden geassocieerd met genetische aandoeningen, om zo uiteindelijk ‘risicopatronen’ in de ontwikkeling te kunnen identificeren op individueel niveau. Geslachtschromosomale trisomie (*sex chromosome trisomy*; afkorting SCT), een genetische aandoening veroorzaakt door de aanwezigheid van een extra X of Y chromosoom, is in dat opzicht een interessante genetische aandoening waarbij gedragsfenotypes onderzocht kunnen worden om genetische impact beter te begrijpen en om mechanismen van risico te onderzoeken. SCT is met een prevalentie van 1:650 tot 1:1000 geboren kinderen niet zeldzaam. Sterker nog, SCT is een van de meest voorkomende genetische duplicaties bij mensen. Daarbij valt het globaal niveau van intellectueel functioneren bij individuen met SCT, in tegenstelling tot bij veel andere genetische aandoeningen, vaak binnen het normale bereik, waardoor resultaten gegeneraliseerd kunnen worden naar een bredere populatie. Ook kan SCT prenataal vastgesteld worden. Dit creëert de mogelijkheid om de ontwikkeling vroeg en prospectief te bestuderen. Tot slot spelen de X en Y chromosomen niet alleen een rol in de (neurobiologische)ontwikkeling; ook gedragsproblemen komen vaker voor bij SCT, wat bijvoorbeeld wordt geïllustreerd door het verhoogde percentage van symptomen van ontwikkelingsstoornissen zoals autismespectrumstoornis (ASS) en aandachttekort hyperactiviteit stoornis (ADHD). Dit impliceert dat SCT als belangrijk model kan dienen om ons begrip over werkingsmechanismen die bijdragen aan gedragsproblemen en psychopathologie te begrijpen.

Tot voor kort lag de focus van studies naar de gevolgen van SCT voornamelijk op lichamelijke en somatische consequenties van het extra chromosoom. Onderzoeken die zich hebben gericht op gedragsuitkomsten en het neurocognitieve profiel zijn zeldzamer. Met andere woorden, om de impact van SCT op de neurocognitieve ontwikkeling te begrijpen is het wenselijk dat meer studies zich richten op de neurocognitieve sterktes en zwaktes in deze populatie en op het verband van deze sterktes en zwaktes met uitkomsten op gedragsniveau. Het is om twee redenen belangrijk dat deze studies de ontwikkeling van kinderen in kaart brengen. Ten eerste omdat neurocognitieve functies vroeg in het leven voorlopers kunnen zijn van latere neurocognitieve en gedragsmatige uitkomsten, en zo kunnen dienen als signaal voor ontwikkelingsrisico. SCT kan prenataal vastgesteld worden, waardoor de vroege impact op ontwikkeling in kaart kan worden gebracht. Dit biedt de mogelijkheid om meer te leren over vroege ontwikkelingspaden die kunnen leiden tot psychopathologie. Ten tweede ontwikkelen (voorlopers van) neurocognitieve functies zich vroeg in het leven wanneer de ontwikkeling van het brein een snelle groei doormaakt. Hierdoor is het brein juist op jonge leeftijd ontvankelijk voor invloeden vanuit de omgeving, waarin factoren tijdens deze zogenaamde kritische perioden van snelle groei het ontwikkelingspad ingrijpend kunnen beïnvloeden.

Het doel van de studies die zijn opgenomen in dit proefschrift is om meer kennis over de vroege ontwikkeling van jonge kinderen met SCT te vergaren, zowel op het niveau van de gedragsexpressie als binnen een specifiek domein van informatieverwerking, namelijk taal en communicatie. Daarnaast is het doel van studies binnen dit proefschrift om prospectief de relatie tussen communicatie en gedrag te bestuderen. Met andere woorden: om bouwstenen van gedragsuitkomsten te identificeren. Alle onderzoeken die hebben geleid tot dit proefschrift werden afgenomen bij jonge kinderen in de leeftijd van 1-7 jaar.

Gezien het risico voor psychopathologie in de latere ontwikkeling van kinderen met SCT, is het van belang om naar de vroege presentatie van gedragsuitkomsten te kijken. De resultaten van dit proefschrift laten een hogere incidentie van gedragsproblemen bij jonge kinderen met SCT zien. Leeftijdsspecifieke gedragsprofielen illustreren daarbij dat sommige gedragsproblemen, zoals sociaal-emotionele problemen, al bij hele jonge kinderen van één jaar oud zichtbaar kunnen zijn. Andere gedragsproblemen laten een graduele toename met leeftijd zien, waarbij ook het ontwikkelingspad anders lijkt te zijn bij kinderen met SCT dan bij met leeftijdsgenoten; hierbij moet opgemerkt worden dat deze resultaten voortkomen uit cross-sectioneel onderzoek (**Hoofdstuk 2**). In dit proefschrift werden door middel van een review van de literatuur vier neurocognitieve domeinen geïdentificeerd als mogelijke bouwstenen van gedragsuitkomsten, namelijk het globaal intellectueel functioneren, sociale cognitie, executief functioneren, en taal en communicatie (**Hoofdstuk 3**). Taal vaak wordt omschreven als één van de meest kwetsbare neurocognitieve domeinen bij mensen met SCT. Daarnaast dienen taal- en communicatievaardigheden als belangrijke fundering voor vele andere neurocognitieve functies. Ook worden problemen met taal- en communicatie in andere populaties geassocieerd met nadelige gedragsuitkomsten en sociaal-emotionele ontwikkelingsproblemen. Om deze redenen ligt de focus van dit proefschrift op het taal- en communicatiedomein; een associatie die binnen de SCT populatie nog niet is onderzocht. De resultaten van **Hoofdstuk 4, 5, en 6**, illustreren dat taal en communicatieproblemen al op jonge leeftijd voor kunnen komen bij kinderen met SCT en dat meerdere communicatieve functies kwetsbaar zijn. Kwetsbaarheden in het taaldomein kunnen zich al voordoen vóór kinderen gesproken taal gebruiken om te communiceren (**Hoofdstuk 4**). Communicatieve problemen reiken verder dan structurele taalvaardigheden; sociale taal oftewel pragmatiek lijkt ook aangedaan te zijn (**Hoofdstuk 5**). Gedurende communicatieve interactie lijken ook sociale oriëntatie en het moduleren van interne *arousal* niet optimaal te zijn (**Hoofdstuk 6**). Daarnaast zijn taal- en communicatie voorspellers voor verschillende gedragsuitkomsten een jaar later (**Hoofdstuk 6**). Tot slot zijn sociale oriëntatie en het moduleren van *arousal* bij kinderen uit een populatiesteeekproef gerelateerd aan sociaal gedrag in het dagelijks leven (**Hoofdstuk 7**). Samengenomen worden vroege communicatieve vaardigheden geassocieerd met gedragsuitkomsten. Deze bevindingen benadrukken het belang van vroege monitoring van deze vaardigheden, aangezien de vroege kindertijd een belangrijk moment kan zijn om de verdere ontwikkeling positief te beïnvloeden.

In de komende paragrafen worden de belangrijkste bevindingen van deze studies verder besproken. Vervolgens volgen de algemene discussie en worden implicaties van de bevindingen en suggesties voor toekomstig onderzoek besproken. Tot slot volgt er een conclusie van de belangrijkste bevindingen binnen dit proefschrift.

Samenvatting

Het Gedragsprofiel van Jonge Kinderen met SCT

Het doel van de studie zoals beschreven in **Hoofdstuk 2** was om het vroege gedragsprofiel van jonge kinderen met SCT te beschrijven en om vast te stellen of er sprake is van leeftijdsspecifieke profielen. De geïncludeerde kinderen tussen de 1 en 5 jaar met SCT lieten een hogere mate van sociaal-emotionele problemen, affectieve problemen, en pervasieve ontwikkelingsproblemen zien vergeleken met leeftijdsgenoten. Een klinische inschatting van de gedragsproblemen liet een hoge mate van variabiliteit zien binnen de SCT groep; sommige kinderen lieten weinig tot geen gedragsproblemen zien, terwijl andere kinderen in het klinisch gebied scoorden. In vergelijking met de controlegroep hadden kinderen met SCT vaker een

score die geïnterpreteerd wordt als ‘verhoogd risico’ of ‘klinisch’ voor de gedragsuitkomsten sociaal-emotionele problemen (40%), affectieve problemen (11%), angstproblemen (16%), en pervasieve ontwikkelingsproblemen (38%). Wanneer de groep werd opgesplitst in subgroepen op basis van leeftijd kwamen leeftijdsspecifieke profielen naar voren. In de groep van eenjarige kinderen met SCT liet een deel van de kinderen al sociaal-emotionele problemen zien. Dit type problematiek bleek persistent over de gehele leeftijdsrange van 1-5 jaar. Affectieve problemen en pervasieve ontwikkelingsproblemen waren zichtbaar bij kinderen vanaf 3 jaar oud, en prominenter bij 4-5 jarigen. Angstproblemen, aandachtsproblemen, en oppositioneel opstandig gedrag kwamen vaker voor bij 4-5 jarige kinderen met SCT vergeleken met leeftijdsgenoten. Daarnaast leek het ontwikkelingspad anders te zijn voor kinderen met SCT voor affectieve problemen, pervasieve ontwikkelingsproblemen, en oppositioneel opstandig gedrag. Sociaal-emotionele problemen daarentegen waren stabiel en persistent binnen de gehele leeftijdsrange van 1-5 jaar. Samengenomen lieten de resultaten zien dat kinderen met SCT al op jonge leeftijd een verhoogd risico hebben op suboptimale gedragsontwikkeling: een risico dat lijkt toe te nemen in ernst en uit te breiden naar verschillende soorten gedragingen met toenemende leeftijd.

Bouwstenen van Gedrag: Identificatie van Neurocognitieve Domeinen

Door middel van een *review* van de literatuur werd in **Hoofdstuk 3** gekeken naar mogelijke neurocognitieve bouwstenen die onderliggend zijn aan de kwetsbaarheden in het gedrag. Hiervoor werd bewijs van (neuro)cognitieve beperkingen in de domeinen globaal intellectueel functioneren, taalontwikkeling, executief functioneren, en sociale cognitie geëvalueerd. Het doel van deze literatuurreview was tweeledig. Ten eerste om de bestaande literatuur te bestuderen om zo eventuele gebreken te identificeren die vervolgens als uitgangspunt kunnen dienen voor toekomstig onderzoek. Ten tweede om te identificeren welke kwetsbaarheden in de neurocognitieve vaardigheden mogelijk kunnen dienen als uitgangspunt voor support of interventieprogramma's. Bij eerdere reviews lag de focus op ontwikkeling van individuen met SCT gedurende het hele leven, waarbij met name aandacht werd geschonken aan de adolescentie en volwassenheid. Binnen het huidige review lag de focus om deze reden op de vroege ontwikkeling.

De resultaten van deze review illustreren de noodzaak van onderzoek bij jonge kinderen, met name naar longitudinale studies waarbij het ontwikkelingspad over langere tijd gevolgd wordt. Binnen het domein globaal intellectueel functioneren was veel variatie in gerapporteerde uitkomsten, deze varieerden van een ‘beperkt’ globaal intellectueel functioneren tot een ‘boven gemiddeld’ globaal intellectueel functioneren. Over de acht geïncludeerde studies genomen, wordt het globaal intellectueel functioneren van kinderen met SCT geschat in een gemiddelde tot laag-gemiddelde range. Binnen het taaldomein worden kwetsbaarheden al op jonge leeftijd gerapporteerd; en deze kwetsbaarheden lijken persistent aan te houden gedurende de ontwikkeling. Over de vijf geïncludeerde studies genomen geeft de berekende effect grootte Cohen's *d* een hoge mate van klinische significantie aan (Cohen's $d > 1.00$), wat het belang van vroege detectie en support binnen het taaldomein illustreert. Binnen het domein van executief functioneren waren de uitkomsten van studies variabel, afhankelijk van de specifieke functie die werd bekeken. Over de vijf geïncludeerde studies samengenomen geeft de berekende effectgrootte een lage tot hoge mate van klinische significantie aan. Tot slot werd binnen het domein sociale cognitie over geïncludeerde studies samengenomen een gemiddelde tot hoge klinische significantie gevonden op basis van de berekende effectgrootte.

Concluderend kan gesteld worden dat de resultaten van deze review een duidelijk gebrek aan onderzoek naar de impact van SCT op de vroege ontwikkeling laten zien. Desalniettemin wijst de bestaande literatuur erop dat de aanwezigheid van het extra X of Y chromosoom impact heeft op het neurocognitief functioneren. Meer kennis van de vroege ontwikkeling op deze vier neurocognitieve domeinen kan leiden tot verbeterde klinische zorg met name door doelen voor vroege support en interventieprogramma's te identificeren.

Vroege Taal- en Communicatievaardigheden van Kinderen met SCT

Aangezien taal een kwetsbaar neurocognitief domein is bij individuen met SCT, taal- en communicatievaardigheden al vroeg in het leven ontwikkelen, en omdat taal en communicatie betrokken zijn bij de ontwikkeling van andere neurocognitieve functies, lag de focus van drie studies binnen dit proefschrift op de vroege taal- en communicatievaardigheden van kinderen met SCT. De studie in **Hoofdstuk 4** had als doel om de taalvermogens van kinderen met SCT in beeld te brengen in verschillende ontwikkelingsfasen binnen de leeftijdsrange van 1-6 jaar en om de variabiliteit te beschrijven door middel van klinische classificaties van deze taalvermogens. Wat betreft de taalvermogens binnen verschillende ontwikkelingsfasen, lieten de resultaten zien dat kinderen van één jaar oud met SCT gemiddeld minder woorden produceren en begrijpen en over minder receptieve en expressieve semantische vaardigheden beschikken dan leeftijdsgenoten in de controlegroep. In onze onderzoeksgroep van kinderen van 3-4 jaar werd gevonden dat kinderen met SCT vergelijkbare receptieve semantische en receptieve syntactische taalvaardigheden hadden als leeftijdsgenoten. De expressieve semantische taalvaardigheden van kinderen met SCT in deze leeftijdsgroep waren gemiddeld minder goed dan van leeftijdsgenoten. Tot slot vonden we mindere receptieve semantische, expressieve semantische, en receptieve syntactische taalvaardigheden bij kinderen van 5-6 jaar met SCT dan bij leeftijdsgenoten. Wat betreft de klinische classificaties lieten onze resultaten veel variabiliteit zien, waarbij de mate van klinisch relevante problemen – dat wil zeggen, het percentage kinderen dat onder een bepaalde score uitkwam – uiteenliep van 12 tot 50%, afhankelijk van het onderzochte taalaspect. Daarbij was het relatieve risico op taalproblemen, zoals berekend met de *odds ratio*, twee tot zeven keer zo hoog voor kinderen met SCT, wederom afhankelijk van het onderzochte taalaspect. In de studie in **Hoofdstuk 5** werd onderzocht hoe kinderen taal gebruiken in een sociale omgeving, ook wel pragmatische genoemd. Onze resultaten lieten zien dat kinderen met SCT tussen de 3-7 jaar meer moeite hadden met alle drie de onderzochte aspecten van pragmatische: (1) Non-verbale communicatie, (2) gespreksroutines en -vaardigheden, en (3) vragen om informatie, informatie geven en reageren op informatie. Kwetsbaarheden in pragmatische waren niet beperkt tot kinderen die daarnaast ook structurele taalproblemen hadden, maar waren aanwezig over de volle breedte van de SCT groep. Het relatieve risico op inadequate pragmatische vaardigheden, zoals berekend met de *odds ratio*, lag 23 keer zo hoog in de SCT groep dan bij leeftijdsgenoten uit de controlegroep. Tot slot was het doel van de studie in **Hoofdstuk 6** om de kennis te verbreden hoe jonge kinderen reageren op korte periodes van communicatieve interactie, gemeten door middel van een dynamisch eye tracking paradigma en fysiologische arousal metingen. Onze resultaten lieten zien dat kinderen met SCT in de leeftijd van 1-7 jaar gemiddeld minderen oriënteren op sociale aspecten tijdens zulke communicatieve interacties, waarbij met name minder oriëntatie gevonden werd naar de ogen van de communicatieve partner op het computerscherm. Daarnaast lieten kinderen met SCT in reactie op verschillende situationele eisen, zoals een wisseling in de kijkrichting van de communicatieve partner, geen aanpassing zien in arousal levels. De resultaten van deze studie wijzen erop dat kinderen met SCT mogelijk moeite hebben met

sociale communicatie en dat de kwetsbaarheden in sociale communicatie verder reiken dan vertragingen in de vroege taalontwikkeling.

Samengenomen dragen de bovenstaande studies bij aan de toenemende literatuur over taal- en communicatieproblemen binnen de SCT populatie. Bovendien breiden deze studies de kennis uit door gericht onderzoek te doen naar jonge kinderen, specifieke taaluitkomsten, en door vaardigheden binnen het bredere domein van communicatie te bestuderen. Onze resultaten laten zien dat taal- en communicatieproblemen zich binnen verschillende ontwikkelingsfasen voordoen en dat verscheidende vaardigheden binnen dit domein zijn aangedaan, waardoor het aannemelijk is dat deze problemen verankerd liggen in de vroege ontwikkeling van het brein.

Taal, Communicatie en Gedrag – Associaties tussen Huidige en Latere Vaardigheden

In drie studies hebben we associaties tussen taal, communicatie, en gedrag bekeken om te ontrafelen welke taal- en communicatievaardigheden mogelijk dienen als bouwstenen voor gedragsuitkomsten. In **Hoofdstuk 6** onderzochten we de relatie tussen sociale oriëntatie op het gezicht, de ogen, en de mond van een communicatieve partner op het computerscherm en receptieve en expressieve semantische vaardigheden gemeten op hetzelfde moment en één jaar later. Onze resultaten lieten positieve correlaties zien bij kinderen van één jaar met SCT: Kinderen die méér aandacht hadden voor belangrijke communicatieve onderdelen van het gezicht, dat wil zeggen de mond van de ander, hadden zowel op éénjarige leeftijd als een jaar later minder taalproblemen. Deze resultaten illustreren dat sociale oriëntatie en taalvaardigheden sterk met elkaar verweven zijn op jonge leeftijd. De studie zoals beschreven in **Hoofdstuk 7** had als doel te evalueren in welke mate sociale gedragingen in het dagelijks leven gerelateerd zijn aan sociale oriëntatie en het aanpassen van het arousal niveau, zoals gemeten in reactie op sociale paradigma's, bij jonge kinderen uit een populatiesteekproef. De resultaten van deze studie illustreren dat sociale oriëntatie, met name aandacht voor ogen, gerelateerd is aan gedragingen in het dagelijks leven, zoals initiëren van sociale interactie, initiëren van gedragsverzoeken, sociaal bewustzijn, sociale cognitie, en het algeheel sociaal adaptief vermogen. Hierbij speelde ook de 'sociale lading' van de paradigma's een rol; het paradigma met de meeste sociale prikkels (een video van sociale interactie tussen personen) was gerelateerd aan meer gedragsuitkomsten in het dagelijks leven dan paradigma's met minder sociale prikkels (een video van één persoon of meerdere personen zonder interactie). Daarnaast werd een sterke fysiologische arousal respons geassocieerd met minder sociale oriëntatie op de ogen, en vervolgens met minder sociaal bewustzijn in het dagelijks leven. Tot slot illustreren de resultaten in **Hoofdstuk 5** de relevantie van structurele taal en pragmatische voor gedragsuitkomsten één jaar later. Verminderde pragmatische en structurele taalvaardigheden waren voorspellend voor meer aandachtsproblemen, pervasieve ontwikkelingsproblemen, en sociaal-emotionele problemen één jaar later. Verminderde pragmatische taalvaardigheden waren daarnaast ook voorspellend voor meer affectieve problemen en oppositioneel opstandige gedragsproblemen. Met name pragmatische taalproblemen waren voorspellend voor een breed scala aan gedragsuitkomsten; sociaal-communicatieve vaardigheden kunnen mogelijk dienen als vroeg kenmerk voor latere gedragsproblemen en kunnen mogelijk ook een deel van de variantie in gedragsuitkomsten verklaren.

Samengenomen wijzen de resultaten van deze studies op kwetsbaarheden in het communicatiedomein van kinderen met SCT, die verder reiken dan structurele taalproblemen. Hieronder vallen verschillende vaardigheden die nodig zijn om op adequate wijze de sociale

wereld te begrijpen en erin te navigeren; communicatieve vaardigheden die lijken te dienen als bouwstenen voor latere gedragsuitkomsten.

Algemene Discussie

Het centrale doel van dit proefschrift was om kennis te vergaren over vroege taalvaardigheden van jonge kinderen met SCT binnen het bredere communicatiedomein en om prospectief de relatie tussen taal, communicatie, en gedrag te bestuderen. Op basis van de studies in dit proefschrift kunnen vier overkoepelende conclusies getrokken worden.

Conclusie 1: Moeilijkheden met Communicatie Reiken Verder dan Kwetsbaarheden in het Taaldomein

Taal is een kwetsbaar cognitief domein bij kinderen met SCT. Echter, kinderen met SCT kunnen problemen ervaren met communicatie die verder reiken dan structurele taalproblemen. In ons onderzoek kwam naar voren dat verschillende taal- en communicatieve functies betrokken kunnen zijn, waaronder functies die betrekking hebben op de vorm en inhoud van taal, het gebruik van taal als een sociaal hulpmiddel, en het vermogen om te vertrouwen op een sociaal 'kompas' wat nodig is om tijdens sociaal communicatieve interacties te kunnen navigeren. Zowel het begrip of de receptieve vermogens als de productie of expressieve vermogens kunnen aangedaan zijn. Taal speelt een belangrijke rol in de cognitieve en sociale ontwikkeling (Simms, 2007), en taal is een vereiste om te kunnen communiceren over behoeften, gedachten, en emoties. Taal en communicaties zijn ook nodig om te kunnen leren, te reflecteren op ervaringen en om de wereld om ons heen te kunnen begrijpen. Aangezien taal en communicatie nauw verweven zijn met verscheidene andere functies kunnen er ernstige consequenties zijn voor de ontwikkeling van andere neurocognitieve functies en gedragsuitkomsten wanneer zich problemen voordoen in de taal- en communicatievaardigheden. Dit kan vervolgens doorwerken met gevolgen voor het vermogen om deel te nemen aan de maatschappij of de ervaren kwaliteit van leven.

Conclusie 2: Taal- en Communicatievaardigheden als Bouwstenen voor Gedrag

Al van jongs af aan hebben kinderen met SCT een verhoogd risico op verschillende gedragsproblemen. Deze bevinding draagt bij aan de toenemende kennis over een verhoogd risico op ernstige gedragsproblemen bij SCT. Gedragsproblemen worden negatief geassocieerd met andere uitkomsten, waaronder het dagelijks functioneren, sociale competentie, schoolprestaties, en acceptatie van leeftijdgenoten (de Lijster et al., 2019). Daarnaast kunnen gedragsproblemen in de kindertijd voorspellend zijn voor het risico op psychopathologie later in het leven (Goodwin et al., 2004; Ormel et al., 2015; Roza et al., 2003). Dit illustreert het belang om te ontrafelen welke mechanismen onderliggend zijn aan dit verhoogde risico en om signalen voor een 'risicovol' ontwikkelingspad op te sporen. Door deze signalen vroeg te signaleren en op basis hiervan de ontwikkeling zo optimaal mogelijk te stimuleren en ondersteunen, kan het risico op ernstigere psychopathologie later in het leven mogelijk verminderd worden. De studies in dit proefschrift laten zien dat taal en communicatie mogelijke neurocognitieve bouwstenen zijn die onderliggend zijn aan dit verhoogde risico. Kwetsbare taal- en communicatieve vermogens kunnen voorafgaan aan of leiden tot verschillende nadelige gedragsuitkomsten; dit benadrukt het belang om te kijken naar preventieve ondersteuning en het belang te onderzoeken of het verbeteren van taal- en communicatievaardigheden mogelijk ook een positieve impact

kan hebben op de ontwikkeling van kinderen met mogelijk gunstigere gedragsuitkomsten tot gevolg.

Conclusie 3: Het Belang van het Ontwikkelingsperspectief

Om de impact van SCT op zowel neurocognitieve als gedragsuitkomsten te kunnen begrijpen is het belangrijk om het ontwikkelingsperspectief in acht te nemen. In de studies zoals gepresenteerd in **Hoofdstukken 2, 4, 5, en 6** werden jonge kinderen met SCT geïncludeerd om de kennis van de vroege ontwikkeling van deze groep te vergroten. De meerderheid van voorgaande studies heeft zich gericht op kinderen in de schoolleeftijd, adolescenten, en/of volwassenen. De studies uit dit proefschrift vullen daarmee een belangrijke lacune in de kennis. Naast dat meer kennis over de ontwikkeling en het ontwikkelingsrisico van taal en communicatie bij SCT de SCT populatie beter kan bedienen, kan deze kennis ook helpen om 'risicovolle' ontwikkelingspaden in de gehele populatie beter te begrijpen. In tegenstelling tot studies waarbij kinderen geïncludeerd worden die een diagnose hebben ontvangen op basis van een gedragsclassificatie, waarbij de ontwikkeling vaak alleen retrospectief in kaart gebracht kan worden, zorgt het bestuderen van een groep kinderen met een genetische diagnose voor de unieke mogelijkheid om prospectief vroege markers en ontwikkelingspaden van een risicovolle ontwikkeling te bestuderen, zoals bijvoorbeeld in de meest vroege fases van communicatieve ontwikkeling.

Om onze kennis van de vroege ontwikkeling van kinderen met SCT te vergroten, werd bij alle studies in dit proefschrift leeftijd binnen de range van 1-7 jaar meegenomen om de factor ontwikkeling mee te kunnen nemen bij de interpretatie van de resultaten. Hierbij werd specifiek gekeken naar uitkomsten binnen een bepaald leeftijdsbereik of ontwikkelingspaden werden in beeld gebracht op basis van cross-sectionele data. Resultaten van **Hoofdstukken 2, 4, 5, en 6** illustreren dat kinderen met SCT een verhoogd risico hebben op sociaal-emotionele problemen, al vanaf de leeftijd van één jaar. Daarnaast kunnen zich op deze leeftijd problemen in het taal- en communicatiedomein voordoen, waaronder het begrijpen en gebruiken van minder woorden, het ervaren van moeilijkheden met andere semantische vaardigheden, en het minder gebruiken van vaardigheden zoals sociale oriëntatie en het aanpassen van fysiologische activatie (arousal) in reactie op een sociale situatie. Vanaf de leeftijd van 3-4 jaar komen affectieve en pervasieve ontwikkelingsproblemen meer naar voren, naast de ervaren (globale) sociaal-emotionele problemen. In het taal- en communicatiedomein kunnen kinderen meer problemen ervaren met expressieve semantiek (de productie van woorden en zinnen), met pragmatiek (het gebruik van taal in een sociale context), en in het gebruik van vaardigheden tijdens sociale interactie (sociale interactie en aanpassen van arousal). Tot slot kan bij kinderen met SCT vanaf 5-7 jaar een verhoogd risico ontstaan voor sociaal-emotionele problemen, affectieve problemen, angst, pervasieve ontwikkelingsproblemen, aandachtsproblemen, en oppositioneel opstandig gedrag. In het taal- en communicatiedomein kunnen zowel receptieve als expressieve semantiek, syntactische vaardigheden (combineren van woorden tot zinnen en grammatica), en pragmatiek aangedaan zijn, naast de sociale oriëntatie en de modulatie van arousal tijdens sociale interactie.

Onze bevindingen illustreren dat taal- en communicatievermogens al vanaf jonge leeftijd aangedaan kunnen zijn bij kinderen met SCT. Dit sluit aan bij resultaten van *neuroimaging* onderzoeken, op basis waarvan wordt geconcludeerd dat de anatomie en het functioneren van het brein aangedaan kunnen zijn door de aanwezigheid van een extra X of Y chromosoom (Brandenburg-Goddard et al., 2014; Bryant et al., 2012; Giedd et al., 2007; Lenroot et al., 2014; Lentini et al., 2013; Nadig et al., 2018; Patwardhan et al., 2002; Raznahan

et al., 2016; van Rijn et al., 2008; van Rijn et al., 2012; Warling et al., 2020). De impact van SCT op de vroege taal- en communicatievermogens in combinatie met de bevindingen van deze *neuroimaging* onderzoeken passen bij de gedachte dat de kwetsbaarheden binnen dit domein verankerd zijn in de vroege ontwikkeling van het brein. De eerste levensjaren worden gekenmerkt door een vlotte ontwikkeling van het brein. Zo wordt het volume van het brein gedurende deze periode meer dan verdubbeld en is er een enorme toename van structurele en functionele netwerken. Hoewel de rijping van het brein zich na deze eerste levensjaren voortzet, ligt het tempo waarop dit gebeurt aanzienlijk lager dan in de vroege kindertijd (Gilmore et al., 2018). Door deze vlotte ontwikkeling is het brein in de eerste levensjaren meer vatbaar voor verandering. Vroeg ingezette interventies hebben daarom mogelijk meer impact op de suboptimale ontwikkeling van het brein dan interventies die later in de ontwikkeling worden ingezet. Aangezien het risico voor suboptimale ontwikkeling al vroeg in het leven aanwezig is bij kinderen met SCT én aangezien dit risico lijkt toe te nemen en uit te breiden wanneer kinderen ouder worden, wordt het belang van vroege monitoring en interventies waarmee het ontwikkelingspad van kinderen met SCT mogelijk positief beïnvloed kan worden benadrukt.

Conclusie 4: Robuuste Kwetsbaarheden

Binnen onze studies werd geen bewijs gevonden dat kenmerken van SCT, zoals het specifieke karyotype, tijd van diagnose, of de reden van deelname aan het onderzoek, een significante rol spelen in het verklaren van de uitkomsten. In **Hoofdstukken 2, 4, 5, en 6** werd verkend of deze kenmerken een impact hadden op de gevonden resultaten. Wat betreft SCT karyotypes werden enkele verschillen gevonden in het gedragsprofiel wanneer kinderen in de SCT groep vergeleken werden met leeftijdsgenoten van hetzelfde geslacht (XXX versus XX, XXY versus XY, XYY versus XY). Affectieve en sociaal-emotionele problemen daarentegen kwamen bij alle drie de vormen van SCT voor. Onze resultaten gaven geen aanwijzing voor substantiële verschillen in de taal- en communicatievermogens van meisjes met een extra X, jongens met een extra X, of jongens met een extra Y. Wat betreft tijd van de diagnose vonden we dat kinderen met een postnatale diagnose meer (verschillende) gedragsproblemen lieten zien dan kinderen met een prenatale diagnose. Dit was verwacht, aangezien gedragsproblemen een aanleiding kunnen zijn voor genetisch onderzoek waarna een postnatale diagnose van SCT volgt. Sociaal-emotionele problemen daarentegen kwamen ook bij kinderen met een prenatale diagnose voor. Onze resultaten gaven geen aanwijzing van verschillen in de taal- en communicatievermogens van kinderen met een prenatale diagnose versus kinderen met een postnatale diagnose. Tot slot vonden we geen verschillen in taal, communicatie, of gedragsuitkomsten tussen kinderen die deelnamen aan de studie met als reden dat zijn prospectief gevolgd werden na prenatale diagnose, omdat ouders informatie zochten, of nadat zij vanuit klinische behandeling doorverwezen werden naar het onderzoek. Samengenomen lijkt de aanwezigheid van een extra X of Y chromosoom een grotere impact te hebben op taal, communicatie, sociaal-emotionele en gedragsuitkomsten dan specifieke kenmerken van SCT zoals het karyotype, tijd van diagnose, of de reden van deelname; de kwetsbaarheden die werden geïdentificeerd in onze studies lijken robuust te zijn binnen de SCT groep.

Klinische Implicaties

De resultaten van dit proefschrift illustreren dat – als groep – kinderen met SCT een verhoogd risico lopen op zowel nadelige gedragsuitkomsten, als kwetsbaarheden binnen het taal- en communicatie domein. De resultaten van onze studies wijzen erop dat er een hoge mate van variabiliteit is binnen de SCT groep, waarbij sommige kinderen ernstige problemen ervaren,

terwijl andere kinderen geen of nauwelijks problemen ervaren en niet merkbaar verschillen in cognitief en sociaal-emotioneel functioneren van leeftijdgenoten. Het is belangrijk op te merken dat de resultaten zoals gepresenteerd in dit proefschrift het gemiddelde van de geïnccludeerde groep kinderen met SCT reflecteren, terwijl ieder kind uniek is en ieder kind op zijn of haar eigen tempo ontwikkelt. De bevindingen zoals gerapporteerd in dit proefschrift hebben drie klinische implicaties.

Implicatie 1: Belang van Vroege Monitoring en Identificatie

We benadrukken het belang om naast taalvaardigheden ook vaardigheden in het bredere communicatie domein op te nemen in de screening van ontwikkelingsrisico's bij SCT op jonge leeftijd om het mogelijke risico op nadelige gedragsuitkomsten vroeg te identificeren. Wanneer een kind de vastgestelde mijlpalen voor zijn of haar leeftijd niet tijdig bereikt, wordt neuropsychologisch onderzoek geadviseerd in plaats van het beloop van de ontwikkeling af te wachten. Bij deze screening op ontwikkelingsrisico's lijkt het aanbevolen ook de vroege non-verbale communicatie en sociale aspecten van communicatie op te nemen. Op basis van de bevinding dat gedragsproblemen toe lijken te nemen bij oudere kinderen in het leeftijdsdomein van 1-7 jaar, wordt aanbevolen het ontwikkelingspad van taal- en communicatievaardigheden nauwlettend te volgen.

Implicatie 2: Belang van Vroege Preventieve Support of Interventie

Het ontwikkelen van communicatie- en taalvaardigheden is een belangrijke taak voor jonge kinderen en moeilijkheden in het verkrijgen van deze vaardigheden kunnen impact hebben op uitkomsten op andere ontwikkelingsdomeinen. Op basis van resultaten uit de studies in dit proefschrift wordt sociale communicatie als belangrijke bouwsteen voor verschillende gedragsuitkomsten geïdentificeerd. Daarnaast werd bij heel jonge kinderen gevonden dat taalvermogens (expressieve en receptieve semantiek) sterk samenhangen met sociale oriëntatie, zowel wanneer deze uitkomsten gelijktijdig in kaart gebracht werden als wanneer gekeken werd naar taalvermogens een jaar later. Deze bevindingen benadrukken het belang van het verstrekken van preventieve support en/of vroege interventies. De vroege ontwikkeling is een belangrijke fase waarbij effectieve interventie cruciaal kan zijn om positieve sociale en academische uitkomsten later in het leven veilig te stellen (Kaiser & Roberts, 2011). Het is belangrijk om de effectiviteit van bestaande wetenschappelijk bewezen support en interventie programma's te evalueren voor kinderen met SCT en – als deze programma's niet voldoen – op maat gemaakte programma's te ontwikkelen specifiek voor de behoeftes van kinderen met SCT.

Implicatie 3: Belang van Actuele Informatie voor Professionals en Ouders

In het domein van de zeldzame genetische syndromen is het belangrijk dat professionals de mogelijke impact van SCT op de ontwikkeling kennen. De rol van 'expert' moet niet op de schouders van de ouders rusten (Richardson et al., 2021). Binnen de multidisciplinaire teams die zorg verlenen bij SCT is het belangrijk dat professionals, waaronder klinisch genetici, kinderartsen, ontwikkelingspsychologen, logopedisten, en fysiotherapeuten op de hoogte zijn en blijven van kennis over de impact van genetische aandoeningen zoals SCT. Zo kunnen professionals ervoor zorgen dat specifieke domeinen nauwlettend in de gaten gehouden kunnen worden tijdens kwetsbare ontwikkelingsfasen.

Op basis van onze bevindingen hechten wij er belang aan dat professionals bewust zijn van de grote variabiliteit in (ontwikkelings-)uitkomsten van SCT. Professionals kunnen met

deze kennis ouders op de hoogte stellen van deze grote variabiliteit in uitkomsten wanneer ouders de diagnose ontvangen. Ouders kunnen waardevolle informatie verstrekken aan professionals, zorgen van ouders zijn vaak belangrijke markers voor vroege opsporing van neurocognitieve- en gedragsproblemen (Glascoe & Dworking, 1995).

Professionals kunnen ouders informeren over mogelijkheden om de vroege ontwikkeling te ondersteunen. Om de taalontwikkeling van kinderen te stimuleren kan ouders bijvoorbeeld worden aangeraden om boeken te lezen met hun kind. Dit is een algemene aanbeveling die voor ieder kind belangrijk is, maar mogelijk cruciaal voor kinderen met een verhoogde kwetsbaarheid op taalproblematiek, zoals kinderen met SCT. Op basis van individuele neurocognitieve screening kan er zicht ontstaan op de *individuele* behoeften van het kind, waardoor ouders zich gesteund kunnen voelen in het bieden van een veilige en sensitieve omgeving waarin hun kind zich optimaal kan ontwikkelen.

Sterktes en Limitaties

Taal- en communicatievaardigheden zijn een kwetsbaar domein voor kinderen met SCT. Vaardigheden binnen dit domein kunnen belangrijk zijn om 'risicovolle' ontwikkelingspaden te identificeren en kunnen, in ieder geval gedeeltelijk, gedragsuitkomsten verklaren. Helaas zijn studies die de neurocognitieve en gedragsuitkomsten in SCT – met name bij jonge kinderen – hebben onderzocht zeldzaam. De studies binnen dit proefschrift zijn ontworpen om kennis op de domeinen van taal en communicatie bij SCT te vergroten, in de leeftijdsrange van 1-7 jaar.

Een sterke kant van ons onderzoek is de grote internationale steekproef van jonge kinderen met SCT. Door de grootte van de steekproef kon worden gekeken naar leeftijdsspecifieke uitkomsten binnen de range van 1-7 jaar en naar de impact van SCT kenmerken zoals karyotype, tijd van diagnose, en reden van deelname aan onderzoek. Doordat gedragsuitkomsten één jaar later nogmaals in kaart werden gebracht, kon ook gekeken worden naar voorspellende waarde van neurocognitieve uitkomsten op gedrag één jaar later.

Een limitatie van ons onderzoek was de vergelijkbaarheid tussen leeftijdsgroepen binnen de leeftijdsrange van 1-7 jaar. Meetinstrumenten voor kinderen van één jaar oud waren in veel gevallen anders dan de meetinstrumenten die werden gebruikt voor dezelfde concepten bij kinderen van drie tot zeven jaar oud. Om te voorkomen dat kinderen wisselden tussen meetinstrumenten na een jaar, werden tweejarige kinderen niet geïnccludeerd. Daarnaast waren enkele meetinstrumenten slechts voor bepaalde leeftijden geschikt, waardoor kinderen van andere leeftijden geëxcludeerd werden voor bepaalde analyses. Tot slot leidt 'wervingsbias' veelal tot variantie in het SCT fenotype, waarbij sommige problemen mogelijk worden overschat, terwijl andere problemen worden onderschat. Door kinderen te includeren met zowel een prenatale als postnatale diagnose en ongeacht de reden voor deelname aan het onderzoek werd gepoogd deze 'bias' te beperken. Echter, aangezien niet alle families met een kind met SCT ervoor kiezen om deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek en aangezien genetisch onderzoek niet bij iedereen wordt uitgevoerd, kan niet worden uitgesloten dat de beschreven uitkomsten niet volledig representatief zijn voor de totale populatie kinderen met SCT.

Aanbevelingen voor Vervolgonderzoek

Op basis van de bevindingen van de studies in dit proefschrift komen enkele aanbevelingen voor vervolgonderzoek naar voren.

Allereerst, aangezien taal en communicatie vlot ontwikkelen in de eerste levensjaren wordt aanbevolen om het leeftijdsbereik uit te breiden in toekomstige studies, en om uitkomsten over een langere periode te volgen. Aangezien kinderen met SCT prenataal gediagnosticeerd kunnen worden zou het volgen van deze kinderen bij voorkeur al zo snel mogelijk na de geboorte starten, om zo meer kennis te vergaren over de hele vroege communicatieve ontwikkeling. Door de ontwikkeling van neurocognitieve functies over een langere tijd te bestuderen en door uitkomsten over tijd te voorspellen kan het inzicht in verschillende ontwikkelingspaden en factoren die deze paden sturen of beïnvloeden vergroot worden.

Ten tweede is meer kennis nodig over andere aspecten van de neurocognitieve ontwikkeling van kinderen met SCT waarvan bekend is dat de voorlopers zich al op jonge leeftijd manifesteren. Daarbij kan ook gekeken worden hoe deze neurocognitieve functies samenhangen met gedragsuitkomsten. Hieronder vallen niet alleen functies binnen het taal- en communicatiedomein; op basis van kwetsbaarheden die zijn geïdentificeerd bij oudere individuen met SCT is meer kennis over de vroege sociaal-cognitieve functies en executieve functies van jonge kinderen met SCT ook wenselijk. Er zijn tot nu toe weinig studies die onderzoeken hoe deze neurocognitieve functies samenhangen met gedragsuitkomsten of met elkaar op deze jonge leeftijd. Het is mogelijk dat kwetsbaarheden in neurocognitieve functies en gedragsproblemen samenhangen met problemen in metacognitieve controlefuncties. Een voorbeeld van een metacognitieve controlefunctie is zelfgestuurde spraak. Zelfgestuurde spraak ontwikkelt vanaf de peutersjaren; peuters praten hardop en openlijk tegen zichzelf. Geleidelijk aan ontwikkelt zich dit tot meer 'verborgen' spraak, bijvoorbeeld in de vorm van fluisteren tegen zichzelf, met name bij het uitvoeren van een moeilijke taak. Tot slot neemt zelfgestuurde spraak de vorm aan van innerlijke spraak (Mulvihill et al., 2020). Studies hebben laten zien dat minder goed ontwikkelde zelfgestuurde spraak kan resulteren in significante cognitieve en gedragsmoeilijkheden (Alderson-Day & Fernyhough, 2015; Whitehouse et al., 2006). Studies bij kinderen met ontwikkelingsstoornissen zoals een taalontwikkelingsstoornis, autismespectrumstoornis, of ADHD laten atypische ontwikkeling van zelfgestuurde spraak zien (voor een overzicht zie Mulvihill et al., 2020). Ook bij SCT zouden problemen in de ontwikkeling van zelfgestuurde spraak mogelijk samen kunnen hangen met de verhoogde prevalentie van ontwikkelingsstoornissen en een verhoogd risico op neurocognitieve problemen. Het kan daarom interessant zijn om het concept van zelfgestuurde spraak bij mensen met SCT te onderzoeken.

Ten derde is de ontwikkeling van kinderen dynamisch; er is een complexe relatie tussen omgevings- en interpersoonlijke factoren, neurocognitief functioneren, en gedragsuitkomsten. Meer kennis is nodig over de impact van omgevings- en interpersoonlijke factoren. Zo kan bijvoorbeeld de 'taalrijkheid' van de omgeving een risico- of bevorderende factor in de ontwikkeling van taal en communicatie zijn. Interpersoonlijke factoren, zoals bijvoorbeeld de ontvangen support van professionals en de leeftijd waarop het kind de support ontvangt kunnen ook impact hebben op latere uitkomsten. Hieronder valt ook bijvoorbeeld het effect van testosteronbehandeling. De effecten van deze omgevings- en interpersoonlijke factoren op neurocognitieve en gedragsuitkomsten kan verder worden verkend om zo meer zicht te krijgen op individuele ontwikkelingspaden en om risico- en bevorderende factoren te identificeren.

Tot slot verdient het aanbeveling bestaande interventieprogramma's te evalueren met betrekking tot inzetbaarheid voor kinderen met SCT. Resultaten van de studies in dit proefschrift laten zien dat het ondersteunen van sociaal communicatieve vaardigheden

belangrijk kan zijn om kinderen te beschermen voor het risico op ongunstige uitkomsten, zoals psychopathologie later in het leven. Interventies die ingezet worden bij andere populaties, bijvoorbeeld bij kinderen met een autismespectrumstoornis of een taalontwikkelingsstoornis en die zich richten op deze specifieke neurocognitieve bouwsteen kunnen mogelijk ook van belang zijn voor kinderen met SCT. Als bestaande interventieprogramma's niet toereikend zijn of niet bestaan, zouden specifieke interventies ontwikkeld kunnen worden die zich richten op de behoeften van kinderen met SCT.

Conclusies

De studies in dit proefschrift laten zien dat kinderen met SCT al vanaf zeer jonge leeftijd een verhoogde kwetsbaarheid hebben op nadelige gedragsuitkomsten en een verhoogd risico op neurocognitieve problemen in het taal- en communicatie domein. Dit risico voor taal- en communicatieproblemen en de kwetsbaarheid voor nadelige gedragsuitkomsten kan toenemen wanneer kinderen ouder worden. Onderzoek naar neurocognitieve functies op jonge leeftijd kan helpen vroege markers van risicovolle ontwikkelingspaden te onderkennen. Op basis van de bevindingen in onze studies lijkt vroege monitoring met daaraan gekoppelde programma's voor vroege support en interventie aan te bevelen. Samengenomen kan worden geconcludeerd dat het bestuderen van onderliggende mechanismen van nadelige uitkomsten via een *neurogenetische benadering* kan zorgen voor meer kennis van relaties tussen het brein en gedrag in het algemeen.

References

- Alderson-Day, B., & Fernyhough, C. (2015). Inner Speech: Development, Cognitive Functions, Phenomenology, and Neurobiology. *Psychological Bulletin*, *141*(5), 931-965. <https://doi.org/10.1037/bul0000021>
- Brandenburg-Goddard, M. N., Van Rijn, S., Rombouts, S., 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*(12), 1926-1933. <https://doi.org/10.1093/scan/nst190>
- Bryant, D. M., Hoefl, F., Lai, S., Lackey, J., Roeltgen, D., Ross, J., & Reiss, A. L. (2012). Sex chromosomes and the brain: A study of neuroanatomy in XYY syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *54*(12), 1149-1156. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04418.x>
- de Lijster, J. M., van den Dries, M. A., van der Ende, J., Utens, E., Jaddoe, V. W., Dieleman, G. C., . . . Legerstee, J. S. (2019). Developmental trajectories of anxiety and depression symptoms from early to middle childhood: A population-based cohort study in the Netherlands. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *47*(11), 1785-1798. <https://doi.org/10.1007/s10802-019-00550-5>
- Giedd, J. N., Clasen, L. S., Wallace, G. L., Lenroot, R. K., Lerch, J. P., Wells, E. M., . . . Samango-Sproue, C. A. (2007). XYY (Klinefelter syndrome): A pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study. *Pediatrics*, *119*(1), e232-240. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2969>
- Gilmore, J. H., Knickmeyer, R., & Gao, W. (2018). Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(3), 123-137. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.1>
- Glascoc, F. P., & Dworking, P. H. (1995). The role of parents in the detection of developmental and behavioral problems. *Pediatrics*, *95*(6), 829-836.
- Goodwin, R. D., Fergusson, D. M., & Horwood, L. J. (2004). Early anxious/withdrawn behaviours predict later internalising disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45*(4), 874-883. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00279.x>
- Kaiser, A. P., & Roberts, M. Y. (2011). Advances in early communication and language intervention. *Journal of Early Intervention*, *33*(4), 298-309. <https://doi.org/10.1177/1053815111429968>
- Lenroot, R. K., Blumenthal, J. D., Wallace, G. L., Clasen, L. S., Lee, N. R., & Giedd, J. N. (2014). A case-control study of brain structure and behavioral characteristics in 47,XXX syndrome. *Genes Brain and Behavior*, *13*(8), 841-849. <https://doi.org/10.1111/gbb.12180>
- Lentini, E., Kasahara, M., Arver, S., & Savic, I. (2013). Sex differences in the human brain and the impact of sex chromosomes and sex hormones. *Cerebral Cortex*, *23*(10), 2322-2336. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs222>
- Mulvihill, A., Carroll, A., Dux, P. E., & Matthews, N. (2020). Self-directed speech and self-regulation in childhood neurodevelopmental disorders: Current findings and future directions. *Development and Psychopathology*, *32*(1), 205-217. <https://doi.org/10.1017/S0954579418001670>
- Nadig, A., Reardon, P. K., Seidlit, J., McDermott, C. L., Blumenthal, J. D., Clasen, L. S., . . . Raznahan, A. (2018). Carriage of supernumerary sex chromosomes decreases the volume and alters the shape of limbic structures. *eNeuro*, *5*(5). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0265-18.2018>
- Ormel, J., Raven, D., van Oort, F., Hartman, C. A., Reijneveld, S. A., Veenstra, R., . . . Oldehinkel, A. J. (2015). Mental health in Dutch adolescents: A TRAILS report on prevalence, severity, age of onset, continuity and co-morbidity of DSM disorders. *Psychological Medicine*, *45*(2), 345-360. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001469>
- Patwardhan, A. J., Brown, W. E., Bender, B. G., Linden, M. G., Eliez, S., & Reiss, A. L. (2002). Reduced size of the amygdala in individuals with 47,XXY and 47,XXX karyotypes. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, *114*(1), 93-98. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10154>
- Raznahan, A., Lee, N. R., Greenstein, D., Wallace, G. L., Blumenthal, J. D., Clasen, L. S., & Giedd, J. N. (2016). Globally divergent but locally convergent X- and Y-chromosome influences on cortical development. *Cerebral Cortex*, *26*, 70-79. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu174>
- Richardson, J. P., Riggan, K. A., & Allyse, M. (2021). The expert in the room: Parental advocacy for children with sex chromosome aneuploidies. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *42*(3), 213-219. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000885>
- Roza, S. J., Hofstra, M. B., van der Ende, J., & Verhulst, F. C. (2003). Stable prediction of mood and anxiety disorders based on behavioral and emotional problems in childhood: A 14-year follow-up during childhood, adolescence, and young adulthood. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 2116-2121. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.12.2116>
- Simms, M. D. (2007). Language disorders in children: Classification and clinical syndromes. *Pediatric Clinics of North America*, *54*, 437-467. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.02.014>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.02.001>

- Van Rijn, S., Swaab, H., Baas, D., de Haan, E., Kahn, R. S., & Aleman, A. (2012). Neural systems for social cognition in Klinefelter syndrome (47,XXY): Evidence from fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(6), 689-697. <https://doi.org/10.1093/scan/nst041>
- Warling, A., Liu, S., Wilson, K., Whitman, E., Lalonde, F. M., Clasen, L. S., . . . Raznahan, A. (2020). Sex chromosome aneuploidy alters the relationship between neuroanatomy and cognition. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 184(2), 493-505. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31795>
- Whitehouse, A. J. O., Maybery, M. T., & Durkin, K. (2006). Inner speech impairments in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(8), 857-865. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01624.x>