

Nederlandse samenvatting

In het huidige proefschrift wordt de impact van een extra X- of Y- chromosoom (47,XXX; 47,XXY; 47,XYY) beschreven op vroeg sociaal adaptief gedrag en de sociaal-cognitieve ontwikkeling bij kinderen van 1 tot 7 jaar. De resultaten van de studies gerapporteerd in dit proefschrift maken deel uit van de TRIXY Studie bij jonge kinderen (Universiteit Leiden, Nederland), één van de eerste internationale onderzoeken waarin vroege neurocognitieve en gedragsmatige uitkomsten in de eerste levensjaren van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom prospectief in kaart worden gebracht. In deze Nederlandse samenvatting en discussie worden na een algemene introductie op het onderwerp de onderzoeksvragen en het belang van het onderzoek naar deze aspecten van de ontwikkeling beschreven, waarna de belangrijkste bevindingen van de zes studies worden samengevat en bediscussieerd. Vervolgens worden de sterke punten en de beperkingen van de uitgevoerde studies beschreven en worden tenslotte de implicaties benoemd voor de klinische zorg voor individuen met een extra X- of Y-chromosoom.

Introductie: een extra X- of Y- chromosoom (XXX, XXY, XYY)

Bij een trisomie van de geslachtschromosomen is er sprake van een extra X- of Y-chromosoom in tegenstelling tot het typische karyotype van 46,XX bij meisjes en 46,XY bij jongens. Deze trisomieën worden veroorzaakt door een spontane deelfout tijdens de vroege celdeling (Leggett, Jacobs, Nation, Scerif, & Bishop, 2010). De schattingen van de prevalentie van deze X- en Y-gebonden trisomieën variëren van 1:650 tot 1:1000 en deze trisomieën zijn dus niet zeldzaam (Boyd, Loane, Garne, Khoshnood, & Dolk, 2011). Er is een grote variabiliteit in het fenotype bij individuen met een extra X- of Y- chromosoom. Het mild fysieke fenotype kenmerkt zich door minimale atypische gezichtskenmerken, een lange gestalte en een lage spierspanning. Een extra X- of Y-chromosoom geeft ook een verhoogd risico op somatische, neurologische, neurocognitieve, gedrags- en psychologische kwetsbaarheden tijdens de ontwikkeling en in het volwassen leven (Tartaglia et al., 2015). De belangrijkste neurocognitieve domeinen van kwetsbaarheid in de kindertijd en adolescentie zijn de taalontwikkeling, het sociaal adaptief functioneren en het executief functioneren. Het globaal cognitief functioneren binnen de groep individuen met een extra X- of Y-chromosoom is variabel, variërend van een laag gemiddeld tot boven gemiddeld IQ; meestal ligt het cognitief functioneren in de laag gemiddelde tot gemiddelde range (Urbanus, Van Rijn, & Swaab, 2020).

Onderzoek bij volwassenen, adolescenten en schoolgaande kinderen hebben laten zien dat sociaal adaptief functioneren één van de belangrijkste domeinen van kwetsbaarheid is bij personen met een extra X- of Y-chromosoom (Van Rijn, Urbanus, & Swaab, 2019; Urbanus, Van Rijn, & Swaab, 2020; Tartaglia et al., 2020). Een extra X- of Y-chromosoom uit zich op gedragsniveau bijvoorbeeld door verlegenheid, uitdagingen bij het vormen van interpersoonlijke relaties, een verhoogde mate van sociale

angst en sociale impulsiviteit, naast stoornissen in onderliggende sociaal-cognitieve mechanismen (zie voor reviews: Freilinger et al., 2018; Tartaglia, Howell, Sutherland, Wilson, & Wilson, 2010; Ross et al., 2012; Urbanus, Van Rijn, & Swaab, 2020). De ernst van deze sociale kwetsbaarheden wordt geïllustreerd door een verhoogd risico op symptomen van Autisme Spectrum Stoornissen (ASS; Van Rijn, 2019). Het is echter nog niet bekend wat de invloed is van het extra X- of Y-chromosoom op de sociale ontwikkeling in de eerste jaren van het leven.

De relevantie van het bestuderen van genetische variaties

Genetische variaties zoals trisomieën van de X- en Y-chromosomen, met specifieke uitkomsten in neurocognitief en gedragsmatig functioneren, kunnen ons helpen om ontwikkelingsrisico's te begrijpen die ten grondslag liggen aan complexe gedragsfenotypes en psychopathologie. Op die manier dienen trisomieën van de X- en Y-chromosomen als een uniek risicomodel van de sociale ontwikkeling en bieden ze de mogelijkheid om meer inzicht te krijgen in ontwikkelingspaden die moeilijker te bestuderen zijn in populaties die gedefinieerd zijn op basis van een gedragsfenotype (Reiss, Eliez, Schmitt, Patwardhan, & Haberecht, 2000). Een extra X- of Y-chromosoom kan al prenataal worden vastgesteld in tegenstelling tot gedragsgedefinieerde classificaties zoals een Autisme Spectrum Stoornis (ASS). Dat zorgt ervoor dat vroege ontwikkelingspaden prospectief en al vanaf het eerste levensjaar in beeld gebracht kunnen worden. De vroege identificatie van een kwetsbare sociale ontwikkeling kan helpen om ontwikkelingspaden naar sociale stoornissen en psychopathologie in kaart te brengen, wat zicht geeft op ontwikkelingsmechanismen in bredere zin, zoals op vroege markers van een risicovolle ontwikkeling. Deze inzichten zijn niet alleen nuttig voor de populatie individuen met een extra X- of Y-chromosoom, maar ook voor populaties die pas op latere leeftijd kunnen worden gediagnosticeerd op basis van gedragskenmerken en symptomen, zoals populaties met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. De studies gepresenteerd in het huidige proefschrift beogen te voorzien in het verkrijgen van inzicht in de vroege ontwikkelingspaden van ontwikkelingsrisico. We hebben ons daarbij gericht op domeinen waarvan uit eerder onderzoek bekend is dat deze kwetsbaar zijn in individuen met een extra X- of Y-chromosoom, namelijk sociaal gedrag en onderliggende sociaal cognitieve mechanismen. De overkoepelende vraag is of al op zeer jonge leeftijd factoren in de ontwikkeling geïdentificeerd kunnen worden die wijzen op een kwetsbaarheid in de sociale ontwikkeling.

Doel, onderzoeksvragen en design

Het doel van het huidige proefschrift is het onderzoeken van de impact van een extra X- of Y-chromosoom (47,XXX; 47,XXY; 47,XYY) op vroeg sociaal adaptief gedrag en de sociaal-cognitieve ontwikkeling bij kinderen van 1 tot 7 jaar. De volgende onderzoeksvragen staan in het proefschrift centraal. Als eerste, gezien de literatuur sociaal adaptieve problemen beschrijft bij volwassenen, adolescenten en schoolgaande kinderen met een extra X- of Y-chromosoom, hebben we ons de vraag gesteld wat de impact is van een extra X- of Y-chromosoom op vroeg sociaal adaptief gedrag. Ten

tweede, om zicht te krijgen op onderliggende oorzaken van deze impact op sociaal adaptief gedrag, hebben we ook gekeken naar de neurocognitieve bouwstenen van gedrag. We hebben daarom de vraag beantwoord hoe een extra X- of Y-chromosoom van invloed is op de ontwikkeling van vroege sociaal-cognitieve vaardigheden (visuele oriëntatie op sociale informatie, joint attention, emotieherkenning en Theory of Mind). Ten derde onderzochten we de ernst van sociale kwetsbaarheden bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom, door te onderzoeken of een extra X- of Y-chromosoom geassocieerd is met het optreden van symptomen die typisch zijn voor ASS. We vroegen ons daarbij af of deze klinisch relevante sociale kwetsbaarheden te voorspellen zijn en onderzochten daarom hoe een vroege sociaal-cognitieve marker (joint attention) bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom longitudinaal gerelateerd is aan sociale beperkingen op latere leeftijd, zoals gereflecteerd in symptomen van ASS. Tot slot, aangezien de literatuur over het (preventief) ondersteunen van de sociale ontwikkeling van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom zeer beperkt is, hebben we ons gericht op de vraag of een neurocognitief trainingsprogramma mogelijk effectief is om een kern onderdeel van sociale cognitie te beïnvloeden, namelijk het begrijpen van sociale signalen in gezichtsuitdrukkingen. We hebben de werkzaamheid van dit programma onderzocht bij kinderen van 4-8 jaar met een extra X- of Y-chromosoom.

We bestudeerden meer dan 100 kinderen met een extra X- of Y-chromosoom in de leeftijd van 1 tot 7 jaar die we vergeleken met een groep van 100 typische ontwikkelingsgroep met dezelfde leeftijd. Werving van de participanten en dataverzameling vonden plaats op twee locaties: het TRIXY Expertisecentrum van het Leids Universitair Behandel en Expertise Centrum (LUBEC) van de Universiteit Leiden in Leiden (Nederland) en de eXtraordinary Kids Clinic van het Children's Hospital Colorado in Denver (VS).

Samenvatting van de belangrijkste bevindingen

De belangrijkste bevindingen van de zes studies die worden gepresenteerd in het huidige proefschrift kunnen als volgt worden samengevat:

1. Een extra X- of Y-chromosoom heeft invloed op de sociaal adaptieve gedragsontwikkeling vanaf de eerste levensjaren, weerspiegeld in kwetsbaarheden in vroege sociale communicatie en sociale interactie. In een gedragsobservatie paradigma waarbij een volwassene op een gestructureerde wijze sociale interacties aangaat met het kind, werd duidelijk dat kinderen met een extra X- of Y-chromosoom minder vaak oogcontact maken, minder non-verbale communicatie inzetten en meer sociale teruggetrokkenheid laten zien. Dit is met name het geval in situaties waarin de volwassene meer actief sociaal interacteerde en kinderen dus meer sociale prikkels moeten verwerken (**Hoofdstuk 2 en 3**).

2. Vroege sociaal cognitieve disfuncties zijn al op jonge leeftijd waarneembaar bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom. Met behulp van eyetracking methoden en neurocognitieve testen vonden we dat kinderen met een extra X- of Y-chromosoom verschillen laten zien met hun leeftijdsgenoten als het gaat om visuele oriëntatie op sociale signalen, joint attention, emotieherkenning en Theory of Mind. Deze bevindingen suggereren dat sociaal cognitieve kwetsbaarheden die in de literatuur beschreven zijn bij schoolgaande kinderen, adolescenten en volwassenen met een extra X- of Y-chromosoom al zichtbaar zijn in kwetsbaarheden in de eerste jaren van het leven (**Hoofdstuk 4 en 5**).
3. De vroege sociaal cognitieve ontwikkeling van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom wordt gekenmerkt door een fenomeen van ‘growing into deficit’ (**Hoofdstuk 4 en 5**), zoals zichtbaar in de kwetsbare ontwikkeling van emotieherkenningsvaardigheden en Theory of Mind.
4. Met behulp van vragenlijsten en klinische interviews onderzochten we de ernst van de sociale kwetsbaarheden bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom, zoals weerspiegeld in symptomen van ASS. We vonden dat kinderen met een extra X- of Y-chromosoom een verhoogd risico hebben op symptomatologie die is geassocieerd met ASS, waarbij 22% van de kinderen boven de klinische cutoff scoort op zowel problemen in de sociale interactie en communicatie als beperkte interesses en repetitief gedrag. (**Hoofdstuk 3 en 6**). Opvallend was een extra X- of Y-chromosoom met name impact heeft op het sociaal communicatieve domein, in vergelijking met de andere dimensie van ASS.
5. De geringe neiging tot joint attention is gerelateerd aan symptomen van ASS bij een follow-up van één jaar, en is daarom een vroege marker voor kinderen met een extra X- of Y-chromosoom die risico lopen op ernstige sociale beperkingen (**Hoofdstuk 6**). We vonden dat terwijl reageren op een uitnodiging tot joint attention (*responding to joint attention*) ASS-symptomen voorspelt bij 2-4 jaar oude kinderen met SCT, het reageren op joint attention (*responding to joint attention*) en het initiëren van joint attention (*initiating joint attention*) ASS-symptomen voorspellen bij kinderen van 4 jaar en ouder.
6. Een neurocognitieve training van emotieherkenningsvaardigheden heeft het potentieel om de neurocognitieve impact van het extra X- of Y-chromosoom op vroege sociaal cognitieve vaardigheden te verminderen (**Hoofdstuk 7**). We vonden dat na een 4-weekse intensieve en ouder-gemedieerde training gericht op het ondersteunen van de ontwikkeling van emotieherkenning, kinderen met een extra X- of Y-chromosoom verbeterden in hun vaardigheden om emoties te herkennen op gezichten. Na voltooiing van het trainingsprogramma presteerden deze kinderen vergelijkbaar met hun leeftijdsgenoten zonder extra X- of Y-chromosoom die de training niet hadden gevolgd.

Discussie van de bevindingen

Vroeg sociaal en communicatief gedrag bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom

In het huidige proefschrift is beschreven dat kinderen met een extra X- of Y-chromosoom al zeer vroeg in de ontwikkeling, namelijk op de leeftijd tussen 12 en 24 maanden, kwetsbaarheden hebben in het vermogen om te communiceren met anderen en in dagelijks sociaal emotioneel functioneren (**Hoofdstuk 2**). We onderzochten het sociaal en communicatief gedrag bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom van 12 tot 24 maanden op drie aspecten: communicatief functioneren in een sociale interactie, de frequentie van oogcontact en sociaal emotioneel functioneren in het dagelijks leven. We gebruikten systematische gedragsobservaties om sociaal communicatief gedrag te onderzoeken wanneer kinderen daadwerkelijk worden blootgesteld aan sociale interacties in een gestructureerde spelsituatie. De bevindingen van deze gestructureerde spelobservaties lieten zien dat kinderen met een extra X- of Y-chromosoom van 12 tot 24 maanden gemiddeld een lagere frequentie van oogcontact vertonen bij het reageren op sociale communicatie dan hun leeftijdsgenoten. Verder gaven de resultaten aan dat deze kinderen problemen hebben met vroege sociale communicatie, namelijk met joint attention, het non-verbale uiten van verzoeken en met wederzijdse sociale interacties. De resultaten laten ook zien dat deze kwetsbaarheden in de sociale communicatie ook zichtbaar zijn in het sociaal emotioneel functioneren in het dagelijks leven. We vonden namelijk dat kinderen met een extra X- of Y-chromosoom gemiddeld meer moeite hebben met het vertonen van typisch sociaal-emotioneel gedrag, zoals het imiteren van fantasiespel en het wederzijds uitwisselen van emoties.

Vanuit ontwikkelingsperspectief is het bekend dat kwetsbaarheden in de vroege sociale communicatie en emotioneel functioneren een vroeg signaal zijn van risicovolle sociale ontwikkeling op de verdere sociale ontwikkeling (Mundy & Newell, 2007). Naast de impact van een extra X- of Y-chromosoom tijdens het tweede levensjaar van kinderen (zoals gevonden in **Hoofdstuk 2**), vonden we inderdaad ook een impact van het extra X- of Y-chromosoom op sociaal adaptief functioneren bij oudere leeftijdsgroepen (**Hoofdstuk 3**). Het met de leeftijd vergroten van het vermogen tot sociale interactie is nodig om de vaardigheden te ontwikkelen om met complexere sociale informatie om te gaan (Soto-Icaza, Aboitiz, & Billeke, 2015). We waren daarom geïnteresseerd of en hoe een extra X- of Y-chromosoom van invloed is op de manier waarop kinderen in de leeftijd van 1 tot 7 jaar sociaal interactiegedrag vormgeven onder verschillende condities van sociale input in een gestructureerde spelsituatie. De resultaten van deze gestructureerde spelobservaties lieten zien dat kinderen met een extra X- of Y-chromosoom minder sociale betrokkenheid vertonen. De kinderen lieten namelijk minder interactief gedrag zien en meer onafhankelijk spel in vergelijking met leeftijdsgenoten. Interessant is dat verminderde sociale interactie en teruggetrokken gedrag verschilden als een functie van sociale input. Jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom vertoonden in vergelijking met hun leeftijdsgenoten minder sociale interacties wanneer de sociale input afwezig was, en meer sociale terugtrekking wanneer de sociale input hoog was. De sociale beperkingen waren het meest uitgesproken wanneer het niveau

van sociale input hoog was. Deze bevindingen laten zien dat sociale input en de eisen van de omgeving voorwaardelijk zijn voor de vorming van sociaal adaptief gedrag. De kwetsbaarheden in sociaal adaptief gedrag zoals beschreven in **Hoofdstuk 3** bleken onafhankelijk te zijn van leeftijd, wat wijst op een stabiele impact van een extra X- of Y-chromosoom op sociaal gedragsmatig functioneren tijdens de vroege ontwikkeling.

De resultaten van **Hoofdstuk 2** en **Hoofdstuk 3** passen bij eerdere studies die de impact van het extra X- en Y-chromosoom op sociale fenotypes onderzochten in populaties met een hogere leeftijd en met brede leeftijdsranges. Deze studies toonden namelijk aan dat een extra X- of Y-chromosoom wordt geassocieerd met verlegenheid, sociale terugtrekking, problemen in relaties met leeftijdsgenoten, verminderde sociale assertiviteit en communicatieproblemen (Bender, Harmon, Linden, Bucher-Bartelson, & Robinson, 1999; Geschwind & Dykens, 2004; Otter, Schrandt-Stumpel, & Curfs, 2010; Van Rijn et al., 2014a) en een verhoogd risico op milde symptomen van sociale angst (Van Rijn et al., 2014; Wilson, King, & Bishop, 2019). De bevindingen uit onze studies (**Hoofdstuk 2 en 3**) dragen bij aan de reeds bestaande kennis door aan te tonen dat een impact van een extra X- of Y-chromosoom op de sociaal adaptieve ontwikkeling al kan worden gevonden tijdens de eerste levensjaren, en dat deze impact groter is wanneer de complexiteit van sociale informatie hoger is.

Een extra X- of Y-chromosoom en symptomen van Autisme Spectrum Stoornis (ASS)

De ernst van kwetsbaarheden in sociaal gedrag bij schoolgaande kinderen, jongeren en volwassenen met een extra X- of Y-chromosoom wordt in de reeds bestaande literatuur geïllustreerd door een verhoogd niveau van symptomen en klinische diagnoses van ASS (zie voor een review: Van Rijn, 2019). Eerdere studies die de impact van een extra X- of Y-chromosoom op ASS-symptomatologie hebben vastgesteld, waren gericht op populaties met brede leeftijdsranges, waaronder individuen in de basisschool leeftijd tot in de volwassenheid. Vergeleken met een wereldwijde prevalentie van ASS van 0,6% in de algemene bevolking (Elsabbagh et al., 2012), zijn er aanwijzingen dat de prevalentie ASS hoger is bij individuen met een extra X- of Y-chromosoom, namelijk 15-30% (Van Rijn, 2019).

Het risico op ASS-symptomen bij genetische variaties zoals een extra X- of Y-chromosoom kan worden gemeten door de mogelijke impact van het extra X- of Y-chromosoom op een reeks sociale gedragsvaardigheden in kaart te brengen die normaal verdeeld zijn in de algemene bevolking (Constantino & Gruber, 2012). Een alternatieve benadering is om te onderzoeken of jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom klinische symptomen van ASS laten zien. In dit proefschrift hebben we beide benaderingen gebruikt om de mogelijke impact van een extra X- of Y-chromosoom op risico van sociale beperkingen te bestuderen die geassocieerd zijn met ASS.

Bij de eerste benadering bestudeerden we de impact van het extra X- of Y-chromosoom op een spectrum van sociale gedragsvaardigheden (**Hoofdstuk 3**). We vonden minder sterke gedragsvaardigheden op alle gemeten dimensies: sociaal bewustzijn, sociale cognitie, sociale

communicatie en sociale motivatie; jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom vertoonden daarnaast ook minder brede interesses en minder variatie in gedrag.

De tweede benadering liet zien dat ASS-symptomen aanzienlijk vaker voorkwamen bij kinderen met een extra X of Y chromosoom in vergelijking met de algemene bevolking. 22% van de kinderen voldeed aan de classificatie criteria van ASS, op basis van de aanwezige symptomen (**Hoofdstuk 6**). Onze resultaten wijzen op een specifiek profiel van ASS-symptomen bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom. De resultaten gaven namelijk aan dat een extra X- of Y-chromosoom vooral de vaardigheden in het sociale en communicatieve domein beïnvloedt.

Samengevat impliceren de resultaten uit deze twee hoofdstukken (**Hoofdstuk 3 en 6**) een vroege impact van het extra X- of Y-chromosoom, leidend tot het een hoog risico op ernstige sociale beperkingen, zoals weerspiegeld in ASS-symptomatologie. De gevonden sociale beperkingen zijn van invloed op de interpersoonlijke communicatie en de ontwikkeling en instandhouding van adequate relaties met anderen (Rao, Beidel, & Murray, 2008). Het is daarom van belang te onderzoeken welke ontwikkelingsmechanismen betrokken zijn bij het optreden van deze pathologische symptomen. We onderzochten daarom vervolgens de impact van een extra X- of Y-chromosoom op sociaal cognitieve vaardigheden die in de typische ontwikkeling rijpen in de vroege kindertijd.

Cognitieve mechanismen van sociaal gedrag: de impact van een extra X- of Y-chromosoom op vroege sociale cognitie

Om de mechanismen te begrijpen die ten grondslag liggen aan de kwetsbaarheden in sociaal adaptief gedrag, is het van belang om te overwegen dat de aanwezigheid van een extra X of Y chromosoom invloed heeft op de rijping van hersenfuncties en -netwerken die betrokken zijn bij sociaal adaptieve cognitieve en gedragsontwikkeling, vaak aangeduid als het 'sociale brein' (Hong & Reiss, 2014; Raznahan et al., 2016). Sociale situaties bieden grote hoeveelheden informatie die snel en gelijktijdig moeten worden verwerkt. Deze situaties activeren sociaal-cognitieve mechanismen die belangrijke informatie selecteren om vervolgens deze informatie te verwerken en zodoende adequaat te kunnen reageren. Sociale cognitie wordt gedefinieerd als de cognitieve informatieverwerkingsmechanismen die ons in staat stellen om sociale informatie waar te nemen, te begrijpen en vervolgens te interacteren met de sociale omgeving (Beauchamp & Anderson, 2010). Sociaal cognitieve mechanismen staan centraal in de interpersoonlijke communicatie, in het ontwikkelen en onderhouden van relaties met anderen (Rao, Beidel, & Murray, 2008) en zijn geassocieerd met ervaren kwaliteit van leven (de Vries & Geurts, 2015). Aangezien de sociaal-cognitieve ontwikkeling verankerd is in de vroege hersenrijping en omdat de eerste levensjaren belangrijk zijn voor snelle rijping en specialisatie van het sociale brein, zijn de eerste levensjaren een belangrijke periode voor het behalen van mijlpijlen in de sociaal cognitieve ontwikkeling, waardoor succesvolle sociale interacties met anderen mogelijk gemaakt kunnen worden (Grossmann & Johnson, 2007). Deze vroege sociaal cognitieve functies hebben in de typische ontwikkeling verschillende

ontwikkelingstrajecten en ontvouwen zich in verschillende stadia van de ontwikkeling, afhankelijk van de rijping en specialisatie van breingebieden die betrokken zijn bij sociaal cognitieve functies (Soto-Icaza, Aboitiz, & Billeke, 2015). Om zicht te krijgen op sociaal cognitieve mechanismen die ten grondslag liggen aan verminderd sociaal adaptief gedrag bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom, onderzochten we de mogelijke impact van een extra X- of Y-chromosoom op vroege sociaal cognitieve functies en de leeftijdsgerelateerde dynamiek tijdens de vroege ontwikkeling. We onderzochten de volgende sociaal cognitieve functies: sociale oriëntatie, joint attention, emotieherkenning en Theory of Mind.

Sociaal oriënteren (visueel sociale aandacht) bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom

Allereerst richtten we ons op de mogelijke impact van het extra X- of Y-chromosoom op een basale sociaal cognitieve vaardigheid die zich typisch ontwikkelt tijdens de eerste levensjaren, namelijk visuele oriëntatie op sociale informatie. We onderzochten dit met behulp van eyetracking metingen gedurende de presentatie van sociale stimuli. De eyetracking resultaten lieten een impact van het extra X- of Y-chromosoom zien op visuele oriëntatie voor sociaal relevante informatie zoals gezichten en met name de ogen (**Hoofdstuk 5**). Deze verminderde oriëntatie op sociale informatie was het meest uitgesproken bij kinderen van drie jaar en ouder, en wanneer de sociale belasting door visuele stimuli hoog was (dat wil zeggen stimuli met meerdere gezichten). Deze verschillen tussen kinderen met een extra X- of Y-chromosoom en hun leeftijdsgenoten met betrekking tot oriëntatie voor sociale cues, werden ook gevonden in eyetracking metingen bij een sociale plot waarin twee personen wederzijds sociale informatie uitwisselden. Bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom in de leeftijd van één en twee jaar werden echter geen andere patronen in sociale aandacht/oriëntatie gezien (**Hoofdstuk 4**). De resultaten van deze eyetracking studies suggereren dat kinderen met een extra X- of Y-chromosoom vanaf de leeftijd van 3 jaar sociale relevante informatie verminderd waarnemen dan hun leeftijdsgenoten. Deze kwetsbaarheden in de visuele oriëntatie voor sociaal relevante informatie die al vroeg in het leven aanwezig zijn, kunnen een kind de sociale input ontnemen die nodig is om sociale informatie optimaal te verwerken, wat de hersenontwikkeling en sociaal-cognitieve ontwikkeling negatief zou kunnen beïnvloeden (Mundy & Neal, 2000).

Joint attention bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom

Met behulp van eyetracking metingen vonden we kwetsbaarheden in het kunnen delen van sociale aandacht, oftewel 'joint attention' (gezamenlijke aandacht; **Hoofdstuk 4**). Joint attention is het vermogen om de aandacht tussen interactieve sociale partners met betrekking tot objecten of gebeurtenissen te coördineren met als doel het bewustzijn van deze objecten of gebeurtenissen te delen (Nation & Penny, 2008). Joint attention wordt in de literatuur in verband gebracht met de vroege rijping van het besef van kinderen dat andere personen intenties hebben, en is cruciaal voor het ontwikkelen van perspectief nemende vaardigheden, maar ook voor andere cognitieve vaardigheden zoals het

verwerven en ontwikkelen van taal. We vonden verschillen in de nauwkeurigheid om spontaan de blik of een wijzend gebaar van een andere persoon te volgen tussen de kinderen met een extra X- of Y-chromosom en hun leeftijdsgenoten, wat wijst op problemen met joint attention bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom. Deze kwetsbaarheden met joint attention werden over de hele leeftijdsrange van 1 tot 7 jaar gezien (**Hoofdstuk 4**).

Emotieherkenning van gezichten en Theory of Mind bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom

Vanuit de literatuur is bekend dat in de typische sociaal cognitieve ontwikkeling de basale niveaus van sociale cognitie, zoals sociale aandacht en joint attention gedurende een reeks van ontwikkelingstappen rijpen naar meer complexe sociaal cognitieve vaardigheden, zoals de herkenning van emoties uit gezichtsuitdrukkingen en Theory of Mind (Soto-Icaza, Aboitiz, & Billeke, 2015). De herkenning van emoties geeft de mogelijkheid om de emotionele staat van anderen te detecteren, en is daarom belangrijk tijdens sociale interacties (Grossmann & Johnson, 2007). In de typische ontwikkeling rijpt vanaf de leeftijd vanaf 3 jaar het begrip van de complexiteit van sociale interacties die leidt tot ‘false belief’ (= het vermogen dat iemand een verkeerde opvatting kan hebben over de realiteit afhankelijk van het perspectief op de situatie; (Wellman, Cross, & Watson, 2001; Devine & Hughes, 2014). Dit toenemende begrip van ‘false belief’ wordt weerspiegeld in de verschillende niveaus van Theory of Mind, zoals het niveau dat verwijst naar het begrip van tweede-orde overtuigingen en het niveau van herkenning van de invloed van eerdere ervaringen op mentale toestanden (Wellman, 2014). Bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom vonden we kwetsbaarheden in emotieherkenning en Theory of Mind (**Hoofdstuk 4 en 5**).

Er werd een verschil gevonden in het vermogen tot emotieherkenning tussen kinderen met en zonder een extra X- of Y-chromosoom, duidend op tekortkomingen bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom om emoties te herkennen uit gezichtsuitdrukkingen van anderen (**Hoofdstuk 5**). De percentages van jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom die scoorden in de milde (8,5%) en ernstige klinische range (32,8%) zijn vergelijkbaar met percentages uit eerder onderzoek bij oudere kinderen en jongeren met een extra X- of Y-chromosoom (Van Rijn, de Sonnevill, & Swaab, 2018; Samango-Sprouse et al., 2018; Van Rijn, Stockmann, Van Buggenhout, van Ravenswaaij-Arts, & Swaab, 2014b).

Vergelijkbare problemen werden gevonden in Theory of Mind, wat aangeeft dat jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom moeite hebben met het begrijpen van de mentale staat van anderen. Het percentage van jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom dat scoorde in de milde (29,5%) en ernstige klinische range (6,6%) laat zien dat er al vroeg in de ontwikkeling aanzienlijke verstoringen in Theory of Mind kunnen worden gevonden (**Hoofdstuk 4**). Voor zowel emotieherkenning als Theory of Mind vonden we dat, naarmate de leeftijd van kinderen toeneemt, het verschil tussen kinderen met een extra X- of Y-chromosoom en hun normaal ontwikkelende leeftijdsgenoten groter wordt, met

toenemend meer verstoring bij oudere kinderen met een extra X- of Y-chromosoom. Deze bevindingen suggereren dat sociaal cognitieve kwetsbaarheden later in het leven van individuen met een extra X- of Y-chromosoom vooraf worden gegaan door een kwetsbare vroege sociaal cognitieve ontwikkeling.

'Growing into deficit'-fenomeen in vroeg sociaal cognitief functioneren bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom

Het fenomeen dat de neurocognitieve ontwikkeling steeds meer afwijkt van typisch ontwikkelende leeftijdsgenoten naar mate de leeftijd toeneemt, zoals gevonden in dit proefschrift voor sociale oriëntatie, emotieherkenning en Theory of Mind (maar niet voor joint attention), wordt vaak gezien tijdens de ontwikkeling van kinderen met genetische syndromen en neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. Dit fenomeen wordt 'growing into deficit' genoemd (zie bijvoorbeeld (Rourke, 1983; Sprong, 2008)). Effecten van genetische variaties worden vaak later in de ontwikkeling zichtbaar, wanneer een kind wordt geconfronteerd met complexere ontwikkelingstaken en wanneer een kwetsbare rijping van het brein leidt tot een toenemende discrepantie met de leeftijdsnormen. Vanuit neuropsychologisch perspectief ontvouwt de functionaliteit van breinnetwerken zich als gevolg van neuro-anatomische rijping, wat tot uiting komt in toenemende neurocognitieve vermogens en gedragmogelijkheden bij het zich ontwikkelende kind. De ontwikkeling van neurocognitieve functies vindt plaats in een relatief stapsgewijs patroon, waarbij de volgende stap afhankelijk is van voorgaande stappen. Vroege verstoringen van de neuro-anatomische groei en de vorming van interactieve hersennetwerken zoals het 'sociale brein', voor een belangrijk deel aangestuurd door genetische factoren zoals bijvoorbeeld het extra X- of Y-chromosoom (Raznahan et al., 2016), kunnen daarom van invloed zijn op de ontwikkeling van een opvolgende ontwikkelingsstap (Grossmann & Johnson, 2007). Echter, de impact van deze stoornissen kan pas later in de ontwikkeling tot cognitieve problemen leiden wanneer een ontwikkelingstaak wordt aangeboden waarvoor het brein niet volledig is uitgerust.

Functionele breinontwikkeling omvat de reorganisatie van interacties tussen verschillende corticale structuren en regio's, gebaseerd op een proces van specialisatie van de hersenen in steeds nauwkeuriger afgestemde functies (Johnson, 2001; Johnson et al., 2005). Complexere aspecten van sociale cognitie, zoals Theory of Mind, zijn bijvoorbeeld afhankelijk van de rijping van verschillende geassocieerde corticale gebieden. Dit corticale rijpingseffect van interactieve specialisatie, gedeeltelijk aangestuurd door genetische make-up, maakt het mogelijk dat de impact van verstoringen in de vroege rijping van het brein pas vele jaren later in de ontwikkeling zichtbaar wordt.

Op neurocognitief en gedragsniveau kunnen verstoringen in fundamentele sociaal cognitieve vaardigheden op jonge leeftijd, zoals gevonden in de studies die in dit proefschrift zijn opgenomen bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom (**Hoofdstuk 4 en 5**) leiden tot een cascade van negatieve ontwikkelingseffecten. Deze negatieve spiraal van toenemende kwetsbaarheden kan mogelijk van invloed zijn op de ontwikkeling van sociaal adaptief gedrag gedurende de kindertijd, de adolescentie

en in de volwassenheid. Deze bevindingen impliceren dat een al vroeg gevonden kwetsbaarheid een voorbode kan zijn van een toenemen impact gedurende de levensloop.

Een longitudinaal perspectief: vroege sociale cognitie als voorspeller van latere ASS-symptomen

Kennis over vroege ontwikkelingspaden bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom die leiden tot sociale kwetsbaarheden op latere leeftijd, is uiterst beperkt. Vanwege de bewezen ontwikkelingsrelatie tussen vroege sociale cognitie (in het bijzonder joint attention) en de sociale (cognitieve) en communicatieve ontwikkeling (Franchini, Armstrong, Schaer, & Smith, 2019), onderzochten we of joint attention bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom longitudinaal ernstige sociale beperkingen voorspelt, zoals weerspiegeld in ASS-symptomatologie.

De resultaten van deze studie (**Hoofdstuk 6**) lieten zien dat bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom de neiging om de aandacht tussen sociale partners te coördineren (joint attention) voorspellend is voor ASS-symptomen op één jaar follow-up.

We vonden verschillen in de twee leeftijdsgroepen met betrekking tot het specifieke type joint attention bij het voorspellen van ASS-symptomen: terwijl alleen *reageren op* joint attention ASS-symptomen voorspelde bij 2 tot 4-jarige kinderen met een extra X- of Y-chromosoom, voorspelden *reageren op* en *initiëren van* joint attention ASS-symptomen bij kinderen van 4 jaar en ouder. De resultaten van deze studie geven aan dat problemen met joint attention mogelijk relevante markers zijn voor het ontstaan van ernstige sociale stoornissen en gerelateerd risico op ASS.

Effectiviteit van een neurocognitief trainingsprogramma op vroege sociale cognitie

Vanwege recente ontwikkelingen in de niet-invasieve prenatale testtechnologie (namelijk de introductie van de Non Invasieve Prenatale Test - NIPT; Samango-Sprouse, Keen, Sadeghin, & Gropman, 2017; Tartaglia et al., 2020), is het mogelijk om X- of Y-gebonden trisomieën al prenatiaal te identificeren, afhankelijk van de ethische en politieke normen in het specifieke land. Dat resulteert in een wereldwijd toenemend aantal diagnoses van trisomieën van het X- en Y-chromosoom. Deze snelle toename van prenatale diagnoses biedt de mogelijkheid om de impact van een extra X- of Y-chromosoom op de vroege ontwikkeling prospectief te onderzoeken, maar ook de dringende noodzaak om te onderzoeken of vroege preventieve interventies mogelijk het risico op problemen in sociaal cognitief functioneren kunnen verminderen (Herlihy & McLachlan, 2015).

Tot op heden is er zeer beperkt onderzoek gedaan naar de mogelijke effecten van niet-medische behandeling op de ontwikkeling van individuen met een extra X- of Y-chromosoom. Daarom wilden we in een pilot studie de werkzaamheid onderzoeken van een computer-gebaseerd neurocognitief trainingsprogramma bij 4-8 jaar oude kinderen met een extra X- of Y-chromosoom, gericht op het verbeteren van het begrip van sociale signalen in gezichtsuitdrukkingen. Er werden veelbelovende resultaten gevonden met betrekking tot de effectiviteit van de training, waaruit bleek dat het volgen van de 4-weekse neurocognitieve training bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom effectief was in

het verbeteren van het vermogen om gezichtsuitdrukkingen te identificeren en te matchen (**Hoofdstuk 7**). Deze bevindingen waren onafhankelijk van het niveau van globaal cognitief functioneren en van het niveau van expressieve en receptieve taalvaardigheden. Na het voltooien van het trainingsprogramma vertoonden kinderen met een extra X- of Y-chromosoom emotieherkenningsvaardigheden op een niveau dat niet te onderscheiden was van leeftijdsgenoten zonder een extra X- of Y-chromosoom, daar waar de groep bij aanvang significant meer problemen had met emotieherkenning. Deze bevindingen illustreren dat er mogelijkheden zijn om de ontwikkeling van emotieherkenning bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom al op jonge leeftijd positief te ondersteunen. Gezien het bewijs dat bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom vroege sociaal-cognitieve kwetsbaarheden kunnen ontstaan en sterker aanwezig kunnen zijn als de leeftijd toeneemt, kan vroege ondersteuning van de vroege sociaal-cognitieve ontwikkeling nadelige ontwikkelingstrajecten van jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom mogelijk positief beïnvloeden (Mundy & Neal, 2001; Dawson, 2008).

Beperkingen van het huidige onderzoek en aanbevelingen voor vervolgonderzoek

Bij het interpreteren van de uitkomsten van het huidige proefschrift moet rekening worden gehouden met een aantal belangrijke kanttekeningen. De eerste beperking is het cross-sectionele design van de meeste studies die in dit proefschrift worden gepresenteerd, waardoor oorzaak-gevolg conclusies beperkt getrokken kunnen worden. Hoewel we wel de longitudinale en voorspellende waarde van joint attention voor latere ASS-symptomen hebben onderzocht, is de interpretatie van leeftijdsdynamische effecten gebaseerd op vergelijkingen van leeftijdscohorten in plaats van op een longitudinale beoordeling. Toekomstige studies moeten zich verder richten op de longitudinale ontwikkeling van sociaal adaptief functioneren bij kinderen met een extra X of Y chromosoom, die met prospectieve follow-up verder zal worden onderzocht in de populatie van kinderen met een extra X of Y chromosoom in de TRIXY Studie. Met behulp van longitudinale studies is het namelijk mogelijk om te onderzoeken of markers in vroege ontwikkeling, zoals bijvoorbeeld sociale oriëntatie maar ook andere factoren in domeinen van executief functioneren en/of taal, voorspellend zijn voor latere kwetsbare uitkomsten en klinische diagnoses van neurologische ontwikkelingsstoornissen, zoals ASS en aandachtstekort/hyperactiviteitsstoornis (ADHD).

Ten tweede wordt de meerderheid van de individuen met een extra X of Y chromosoom nog steeds niet gediagnosticeerd tijdens het leven (Berglund, Stochholm, & Gravholt, 2019). De groep gediagnosticeerde jonge kinderen groeit echter wereldwijd snel met de introductie van de NIPT die het mogelijk maakt om het extra X- of Y-chromosoom al voor de geboorte te diagnosticeren, afhankelijk van de ethische en politieke normen in het specifieke land. In het huidige proefschrift waren de uitkomsten met betrekking tot sociale cognitie en sociaal gedrag over het algemeen niet afhankelijk van de wervingsstrategie (prospectieve follow-up groep; informatie zoekende ouders groep; klinisch verwezen groep). Dat suggereert dat onze bevindingen representatief zijn voor deze groep

gediagnosticeerde kinderen. Het blijft echter onzeker in welke mate de bevindingen in deze studie ook gegeneraliseerd kunnen worden naar degenen die een extra X- of Y-chromosoom hebben, maar niet gediagnosticeerd zijn. Dit kan gaan om kinderen die géén zorgvraag hebben of om kinderen die wél een zorgvraag hebben, maar bij wie niet bekend is dat het extra X- of Y-chromosoom het onderliggende genotype is.

Ten derde hebben we jongens met 47,XXY (Klinefelter syndroom) in onze studie opgenomen, ongeacht of deze kinderen een behandeling met testosteron hadden gekregen. Voor zover wij weten, heeft één gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized Control Trial; RCT) de resultaten van testosteronbehandeling beoordeeld op door ouders gerapporteerde sociale gedragsresultaten bij kinderen in de leeftijd van 4-12 jaar (Ross et al., 2017). In deze RCT werden verbeteringen gevonden na 24 maanden testosteronbehandeling bij door ouders gerapporteerde sociale problemen van hun kind. Hoewel een percentage jongens met 47,XXY in de huidige studie een testosteronbehandeling kreeg (46%), waren het design en de steekproef niet geschikt om de werkzaamheid van een testosteronbehandeling op de sociale ontwikkeling te bestuderen. Aangezien er sociaal (cognitieve) kwetsbaarheden werden gevonden in de gehele groep van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom en dus ook 47,XXX en 47,XYY waarbij hypogonadisme/testosteron afwijkingen niet typerend zijn, suggereren de resultaten van dit proefschrift voorzichtig dat deze problemen met de sociaal adaptieve ontwikkeling niet volledig zijn toe te schrijven aan een testosteron tekort. Gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde onderzoeken zouden de effecten van testosteronbehandeling op sociale (cognitieve) uitkomsten bij jonge kinderen met 47,XXY verder kunnen onderzoeken (zoals op dit moment wordt uitgevoerd in de volgende studie: PI Davis, NCT03325647).

Ten vierde zijn er nog onderzoeksvragen blijven liggen rondom achtergrond kenmerken, familiegeschiedenis en vroege omgevingservaringen die de sociaal adaptieve (cognitieve) ontwikkeling bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom kunnen beïnvloeden. De variabiliteit in fenotypes van individuen met een extra X- of Y-chromosoom biedt een unieke kans om niet alleen genetische maar ook omgevingsaspecten te onderzoeken die bijdragen aan neurocognitieve en gedragsontwikkelingsuitkomsten. Vroege omgevingsfactoren kunnen mogelijk leiden tot extra kwetsbaarheden in de neurocognitieve en gedragsmatige ontwikkeling. Het onderzoeken van deze gen-omgevingsinteracties vraagt om een integratief perspectief, rekening houdend met kwetsbaarheden in de ontwikkeling van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom in de context van omgevingservaringen. Voor zover wij weten, onderzocht één studie de invloed van vroege stressvolle levenservaringen in relatie tot sociaal-cognitieve uitkomsten bij kinderen met een extra X- chromosoom (Van Rijn, Barneveld, Descheemaeker, Giltay, & Swaab, 2018). De resultaten van deze studie laten zien dat 9-18-jarige kinderen met een extra X-chromosoom kwetsbaar zijn voor vroege 'life events', waarbij vooral de ontwikkeling van sociale cognitie werd beïnvloed, meer dan bij leeftijdsgenoten. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat stress in het vroege leven de breinontwikkeling kan beïnvloeden bovenop de genetische kwetsbaarheid die aanwezig is door het extra X- of Y-chromosoom

(Raznahan et al., 2016). Meer inzicht in vroege omgevingsaspecten, die de sociaal-cognitieve ontwikkelingsresultaten bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom beïnvloeden, kan helpen bij het identificeren van beschermende factoren in de omgeving van kinderen. Deze omgevingsfactoren kunnen vervolgens worden ingezet bij het minimaliseren van de ontwikkelingsimpact als gevolg van het extra X- of Y-chromosoom.

Ten slotte hebben we ons in dit proefschrift vooral gericht op de impact van het extra X- of Y-chromosoom op sociaal adaptief functioneren. De resultaten van recente reviews van onze onderzoeksgroep (Van Rijn, 2019; Urbanus, Van Rijn, & Swaab, 2020) suggereren dat naast sociale cognitie, de domeinen taal, executieve functies en emotieregulatie ook kwetsbare domeinen zijn die een onderliggend risicomechanisme kunnen vormen bij gedragsproblemen. De kennis over de vroege impact van een extra X- of Y-chromosoom op domeinen van taal en executieve functies is momenteel groeiende (zie bijvoorbeeld Kuiper, Swaab, Tartaglia, & Van Rijn, 2021; Urbanus, Swaab, Tartaglia, Boada, & Van Rijn, 2022; Capelli et al., 2022). Omdat symptomen van psychopathologie worden veroorzaakt door een complex samenspel van neurocognitieve sterktes en zwaktes kan het interessant zijn om subgroepen van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom te identificeren die een specifiek neurocognitief profiel delen op domeinen van taal, sociale cognitie, executief functioneren en emotieregulatie, onderliggende sociale stoornissen en gerelateerde psychopathologie. Inzichten in de interactie tussen neurocognitieve mechanismen onderliggend aan gedragsproblemen en gerelateerde psychopathologie kunnen meer gespecialiseerde informatie opleveren over ontwikkelingspaden die worden gedeeld door een subgroep van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom (Borsboom & Cramer, 2013).

Ondanks deze beperkingen kunnen we met vertrouwen concluderen dat het gedragsmatig sociaal adaptief functioneren en onderliggende sociaal-cognitieve mechanismen kwetsbaar zijn in de vroege ontwikkeling van jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom. Dit leidt tot verschillende implicaties voor de klinische praktijk.

Implicaties voor de klinische praktijk

De bevindingen zoals beschreven in dit proefschrift onderstrepen het belang van het nauw monitoren van sociaal adaptief gedrag en cognitief functioneren bij kinderen met een extra X of Y chromosoom als routine in de klinische zorg in de eerste levensjaren. Omdat we ontdekten dat joint attention voorspellend is voor ernstige sociale beperkingen, zoals weerspiegeld in ASS-symptomen, kunnen problemen met joint attention dienen als een vroege marker voor een risicovol ontwikkelingsprofiel. Het is om verschillende redenen relevant om vroeg kinderen op te sporen en te ondersteunen die risico lopen op een verstoorde sociale ontwikkeling.

Als eerste ervaren ouders van kinderen met een diagnose van een extra X of Y chromosoom vaak stress en onzekerheid over de ontwikkeling van hun kind en hun eigen opvoedingsvaardigheden

(Richardson, Riggan, & Allyse, 2021). Vroegtijdige opsporing van ontwikkelingsrisico's bij kinderen leidt tot passende ondersteuning van ouders door middel van het aanbieden van psycho-educatie en/of ouderbegeleiding. Vroege ondersteuning van ouders zou kunnen leiden tot vermindering van stress en onzekerheid en een verbeterd functioneren van ouders door het aanleren van effectieve copingstrategieën (zie voor voorbeelden over de effectiviteit van vroege ouderbegeleiding in de ASS-literatuur: Estes, Swain, & MacDuffie, 2019; Saccà, Cavallini, & Cavallini, 2019), dat naast het positieve effect daarvan op het psychisch welzijn van ouders ook gunstig is voor de ontwikkeling van het kind.

Ten tweede hebben kinderen met sociale beperkingen minder sociale leerervaringen dan hun leeftijdsgenoten. Dit kan leiden tot een cascade van negatieve ontwikkelingseffecten. Ter illustratie, verminderde sociale aandacht kan leiden tot beperkte kwantitatieve en kwalitatieve mogelijkheden om sociale kennis te verwerven bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom en om te leren van (complexe) sociale interacties (Mundy & Neal, 2001). Door aandacht te besteden aan het gezicht en de ogen van een ander en sociale input te begrijpen en interpreteren kunnen typisch ontwikkelende kinderen rijke sociale ervaringen opdoen die cruciaal zijn voor de ontwikkeling van sociale en communicatieve vaardigheden, zoals joint attention, taalverwerving en gezichts- of emotieherkenning (Gliga & Csibra, 2007). Een verminderde aandacht voor de ogen en gezichten van anderen kan daarom een brede impact hebben op de complexe ontwikkeling van sociale (cognitieve) vaardigheden, die gebaseerd zijn op basale sociaal-perceptuele informatie. Het is daarom van belang om de ontwikkeling van sociale communicatie al vanaf jonge leeftijd nauwlettend te monitoren. Deze monitoring van kwetsbare kinderen met een extra X- of Y- chromosoom en daarop gebaseerde vroege ondersteuning en interventie op maat kunnen de sociaal adaptieve ontwikkeling tijdens de kindertijd positief beïnvloeden.

Negatieve cascade-effecten in de ontwikkeling zouden kunnen verklaren waarom en hoe kwetsbaarheden in de vroege kinderjaren kwetsbaarheden of zelfs beperkingen op verschillende ontwikkelingsdomeinen in de kindertijd, adolescentie en volwassenheid voorspellen. Gezien de effecten die zich in de loop van de tijd op het sociale adaptieve domein kunnen verspreiden, kunnen gerichte interventies die tijdens de ontwikkeling op belangrijke momenten worden ingezet, negatieve cascades onderbreken of positieve cascades bevorderen (Masten & Cicchetti, 2010). Preventieve ondersteuning van sociale vaardigheden en vroege behandeling van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom is daarom essentieel. In dit proefschrift werd een veelbelovend effect gevonden van een neurocognitieve training gericht op herkenning van emoties op gezichten (zie **Hoofdstuk 7**). Een 4-weekse training in de thuissituatie bleek effectief te zijn in het verbeteren van het vermogen om gezichtsuitdrukkingen te identificeren en te matchen bij 4-8-jarige kinderen met een extra X- of Y- chromosoom. Deze bevinding illustreert dat er al op jonge leeftijd mogelijkheden zijn om de sociaal-cognitieve ontwikkeling van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom positief te ondersteunen. Omdat neurocognitieve trainingsprogramma's gemakkelijk toegankelijk en kosteneffectief zijn, kan ondersteuning van de vroege neurocognitieve ontwikkeling preventief worden gebruikt in thuis- en schoolomgevingen.

Neurocognitieve trainingsprogramma's kunnen ook worden ingezet als onderdeel van een op maat gemaakt en integratief interventieprogramma voor jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom op basis van een individueel vastgesteld neurocognitief sterkte-zwakke profiel. Vroege ondersteuning van de sociaal cognitieve ontwikkeling kan ontwikkelingstrajecten van jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom ondersteunen waardoor de negatieve langetermijneffecten van een extra X- of Y-chromosoom op sociaal adaptief functioneren mogelijk verzacht kunnen worden (Mundy & Neal, 2001; Dawson, 2008).

Ten derde, omdat vroege gedragstherapeutische interventies veel gebruikt worden om de vroege ontwikkeling van kinderen met ASS en hun families te ondersteunen (zie voor een overzicht: French & Kennedy, 2018), kunnen deze vroege interventies mogelijk ook gunstig zijn voor jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom (Tartaglia et al., 2017). Een aantal behandelprogramma's is gunstig gebleken voor jonge kinderen met ASS of een risico op ASS, zoals bijvoorbeeld Applied Behavioural Analysis (ABA), Early Start Denver Model, Floortime, Pivotal Response Treatment (PRT) en Verbal Behavior Therapy (Bishop-Fitzpatrick, Minshew, & Eack, 2014; Cadogan & McCrimmon, 2015; French & Kennedy, 2018; Pajareya, Sutthritpongsa, & Kongkasuwan, 2019). Het is belangrijk om de mogelijke werkzaamheid en langetermijnresultaten van deze interventies en programma's verder te onderzoeken in populaties van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom, vooral gezien de noodzaak om ondersteunende preventieve interventies te kunnen aanbieden aan de groeiende groep (prenataal) gediagnosticeerde kinderen met een extra X- of Y-chromosoom (Samango-Sprouse, Keen, Sadeghin, & Gropman, 2017; Tartaglia et al., 2020).

Ten slotte, er is behoefte aan gespecialiseerde interdisciplinaire zorg om de ontwikkeling van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom te monitoren en te ondersteunen. Hoewel er variabiliteit is in het fenotype van individuen met een extra X- of Y-chromosoom, is het extra X- of Y-chromosoom niet alleen geassocieerd met kwetsbaarheden in sociaal adaptief functioneren, maar ook met kwetsbaarheden die gerelateerd zijn aan sociaal adaptief functioneren zoals emotieregulatie, cognitief functioneren, executief functioneren, receptieve en expressie taalontwikkeling en adaptieve vaardigheden. Bovendien kunnen medische aandoeningen zoals hypogonadisme bij het 47,XXY/Klinefelter-syndroom de sociale ontwikkeling van kinderen met een extra X-chromosoom mogelijk beïnvloeden (Tartaglia et al., 2015; Van Rijn, 2019). Momenteel worden kinderen en jongeren met een extra X of Y chromosoom vaak ondersteund door klinische genetici in ziekenhuizen waar families informatie krijgen over de genetische aandoening na (prenatale) diagnose en door kinderendocrinologen die ervaring hebben met testosteronbehandeling in 47,XXY (Gravholt, Tartaglia, & Disteché, 2020). Naast genetische en endocrinologische zorg is het echter van belang om ook tijdig neurocognitieve ontwikkelingsproblemen te monitoren en de neurocognitieve ontwikkeling te ondersteunen. Gecoördineerde multidisciplinaire zorg is dus belangrijk voor het bieden van gespecialiseerde diagnostiek en behandeling van kinderen en jongeren met een extra X- of Y-chromosoom; deze zorg wordt bijvoorbeeld geboden in het Nederlandse TRIXY Expertisecentrum

(www.trixyexpertisecentrum.nl; Leiden, Nederland). Evidence-based internationale consensus over zorgleidraden zijn cruciaal om zorg van de beste kwaliteit te bieden aan kinderen en jongeren met een extra X- of Y-chromosoom en hun families.

Conclusie

Concluderend, de resultaten gepresenteerd in het huidige proefschrift laten zien dat een extra X- of Y-chromosoom al zeer vroeg in de ontwikkeling samenhangt met kwetsbaarheden in sociaal adaptief functioneren en onderliggende vroege sociaal cognitieve vaardigheden (zie Box 1 voor de belangrijkste conclusies van dit proefschrift). De bevindingen laten zien dat een extra X- of Y-chromosoom de sociale gedragsontwikkeling vanaf de eerste levensjaren kan beïnvloeden, wat zich uit in kwetsbaarheden in de vroege sociale communicatie en sociaal teruggetrokken gedrag tijdens sociale interacties. Vroege sociaal cognitieve disfuncties die ten grondslag kunnen liggen aan de sociaal adaptieve kwetsbaarheden in kinderen met een extra X- of Y-chromosoom zijn onder meer sociale oriëntatie, joint attention en meer complexe sociaal cognitieve vaardigheden zoals het begrijpen van emotionele gezichtsexpressies en Theory of Mind. Deze resultaten laten zien dat het nuttig is om vroege ontwikkelingspaden van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom prospectief te onderzoeken, aangezien het inzicht geeft in gedragsuitkomsten en onderliggende neurocognitieve mechanismen van populaties met een verhoogd risico op sociale uitdagingen en bijbehorende psychopathologie. Ook suggereren de resultaten een profiel van sociale (cognitieve) kwetsbaarheden bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom, wat vroege monitoring en indien nodig gerichte interventie van de sociaal adaptieve ontwikkeling noodzakelijk maakt. Ook werd duidelijk dat er mogelijkheden zijn om de ontwikkeling van sociale cognitie, namelijk de herkenning van gezichtsemoties, positief te ondersteunen bij jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom.

Kwetsbaarheden in de sociaal adaptieve ontwikkeling hebben grote invloed op de kwaliteit van leven (de Vries & Geurts, 2015). Daarom pleiten de bevindingen beschreven in dit proefschrift voor vroege en nauwlettende monitoring van sociaal gedrag en cognitieve ontwikkeling en van risico's op sociale beperkingen gerelateerd aan ASS, gedurende de vroege kinderjaren. Vroege implementatie van (preventieve) ondersteuning van het kind en ouders en interventie ter ondersteuning van de sociale ontwikkeling heeft het potentieel om de impact van het extra X- of Y- chromosoom te verminderen, waardoor de kwaliteit van leven van kinderen met een extra X- of Y- chromosoom en hun families kan worden vergroot.

Conclusies van het huidige proefschrift

De belangrijkste conclusies van de zes studies beschreven in het huidige proefschrift kunnen als volgt worden geformuleerd:

1. Een extra X- of Y-chromosoom heeft invloed op de sociaal adaptieve gedragsontwikkeling vanaf de eerste levensjaren, weerspiegeld in kwetsbaarheden in vroege sociale communicatie en sociale interactie. Kwetsbaarheden in sociale interactie zijn onder meer lagere frequenties van oogcontact, meer problemen met het gebruiken en reageren op non-verbale uitingen van verzoeken, verminderd reageren tijdens sociale interacties en meer sociale terugtrekking, met name wanneer de sociale eisen vanuit de omgeving hoog zijn (**Hoofdstuk 2 en 3**).
2. Vroege sociaal cognitieve disfuncties die aan de basis kunnen liggen van een kwetsbare sociale ontwikkeling bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom, zijn visuele oriëntatie op sociale signalen, joint attention, emotieherkenning en Theory of Mind (**Hoofdstuk 4 en 5**).
3. De vroege sociaal cognitieve ontwikkeling van kinderen met een extra X- of Y-chromosoom wordt gekenmerkt door een fenomeen van ‘growing into deficit’ (**Hoofdstuk 4 en 5**), zoals zichtbaar in de kwetsbare ontwikkeling van emotieherkenningsvaardigheden en Theory of Mind.
4. Kinderen met een extra X- of Y-chromosoom lopen een verhoogd risico op symptomatologie geassocieerd met ASS, waarbij 22% van de kinderen boven de klinische cutoff scoort op zowel het gebied van sociale interactie en communicatie als beperkte interesses en repetitief gedrag. (**Hoofdstuk 3 en 6**).
5. Joint attention is gerelateerd aan symptomen van ASS bij een follow-up van één jaar, en dient mogelijk als een vroege marker voor kinderen met een extra X- of Y-chromosoom die risico lopen op ernstige sociale beperkingen (**Hoofdstuk 6**).
6. Neurocognitieve training van emotieherkenningsvaardigheden heeft het potentieel om de impact van het extra X- of Y-chromosoom op vroege sociaal cognitieve vaardigheden te verminderen (**Hoofdstuk 7**).

Referenties

- Beauchamp, M. H., & Anderson, V. (2010). SOCIAL: an integrative framework for the development of social skills. *Psychological bulletin*, 136(1), 39. <https://doi.org/10.1037/a0017768>
- Bender, B. G., Harmon, R. J., Linden, M. G., Bucher-Bartelson, B., & Robinson, A. (1999). Psychosocial competence of unselected young adults with sex chromosome abnormalities. *American journal of medical genetics*, 88(2), 200-206. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19990416\)88:2%3C200::aid-ajmg18%3E3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19990416)88:2%3C200::aid-ajmg18%3E3.0.co;2-3)
- Berglund, A., Stochholm, K., & Gravholt, C. H. (2019). The epidemiology of sex chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 184, 202-215. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31805>
- Bishop-Fitzpatrick, L., Minshew, N. J., & Eack, S. M. (2014). A systematic review of psychosocial interventions for adults with autism spectrum disorders. *Adolescents and adults with autism spectrum disorders*, 315-327. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0506-5_16
- Borsboom, D., & Cramer, A. O. (2013). Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual review of clinical psychology*, 9, 91-121. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608>
- Boyd, P. A., Loane, M., Garne, E., Khoshnood, B., & Dolk, H. (2011). Sex chromosome trisomies in Europe: prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *European Journal of Human Genetics*, 19(2), 231-234. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.148>
- Cadogan, S., & McCrimmon, A. W. (2015). Pivotal response treatment for children with autism spectrum disorder: A systematic review of research quality. *Developmental neurorehabilitation*, 18(2), 137-144. <https://doi.org/10.3109/17518423.2013.845615>
- Capelli, E., Silibello, G., Ajmone, P. F., Altamore, E., Lalatta, F., Vizziello, P. G., ... & Zampini, L. (2022). Language Development in Sex Chromosome Trisomies: Developmental Profiles at 2 and 4 Years of Age, and Predictive Measures. *Developmental Neurorehabilitation*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/17518423.2021.2020925>
- Constantino, J. N., & Gruber, C. P. (2012). Social responsiveness scale: SRS-2. Torrance, CA: Western psychological services. <https://doi.org/10.1002/aur.49>
- Dawson, G. (2008). Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and psychopathology*, 20(3), 775-803. <https://doi.org/10.1017/s0954579408000370>
- de Vries, M., & Geurts, H. (2015). Influence of autism traits and executive functioning on quality of life in children with an autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 45(9), 2734-2743. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2438-1>
- Devine, R. T., & Hughes, C. (2014). Relations between false belief understanding and executive function in early childhood: A meta-analysis. *Child development*, 85(5), 1777-1794. <https://doi.org/10.1111/cdev.12237>
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C. S., Wang, C., Yasamy, M. T., & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research*, 5(3), 160-179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>
- Estes, A., Swain, D. M., & MacDuffie, K. E. (2019). The effects of early autism intervention on parents and family adaptive functioning. *Pediatric Medicine*, 2. <https://doi.org/10.21037/pm.2019.05.05>
- Franchini, M., Armstrong, V. L., Schaer, M., & Smith, I. M. (2019). Initiation of joint attention and related visual attention processes in infants with autism spectrum disorder: Literature review. *Child Neuropsychology*, 25(3), 287-317. <https://doi.org/10.1080/09297049.2018.1490706>
- Freiling, P., Kliegel, D., Hänig, S., Oehl-Jaschkowitz, B., Henn, W., & Meyer, J. (2018). Behavioral and psychological features in girls and women with triple-X syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(11), 2284-2291. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40477>

- French, L., & Kennedy, E. M. (2018). Annual Research Review: Early intervention for infants and young children with, or at-risk of, autism spectrum disorder: a systematic review. *Journal of Child Psychology and psychiatry*, 59(4), 444-456. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12828>
- Geschwind, D. H., & Dykens, E. (2004). Neurobehavioral and psychosocial issues in Klinefelter syndrome. *Learning Disabilities Research & Practice*, 19(3), 166-173. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5826.2004.00100.x>
- Gliga, T., & Csibra, G. (2007). Seeing the face through the eyes: a developmental perspective on face expertise. *Progress in brain research*, 164, 323-339. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(07\)64018-7](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(07)64018-7)
- Gravholt, C. H., Tartaglia, N., & Disteche, C. (2020). Sex chromosome aneuploidies in 2020 - The state of care and research in the world. *American journal of medical genetics (Part C)*, 184(2), 197. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31808>
- Grossmann, T., & Johnson, M. H. (2007). The development of the social brain in human infancy. *European Journal of Neuroscience*, 25(4), 909-919. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05379.x>
- Herlihy, A. S., & McLachlan, R. I. (2015). Screening for Klinefelter syndrome. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 22(3), 224-229. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000154>
- Hong, D. S., & Reiss, A. L. (2014). Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *The Lancet Neurology*, 13(3), 306-318. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70302-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70302-8)
- Johnson, M. H. (2001). Functional brain development in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(7), 475-483. <https://doi.org/10.1038/35081509>
- Johnson, M. H., Griffin, R., Csibra, G., Halit, H., Farroni, T., de Haan, M., ... & Richards, J. (2005). The emergence of the social brain network: Evidence from typical and atypical development. *Development and psychopathology*, 17(3), 599-619. <https://doi.org/10.1017/s0954579405050297>
- Kuiper, K., Swaab, H., Tartaglia, N., & Van Rijn, S. (2021). Early developmental impact of sex chromosome trisomies on attention deficit-hyperactivity disorder symptomology in young children. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185(12), 3664-3674. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62418>
- Leggett, V., Jacobs, P., Nation, K., Scerif, G., & Bishop, D. V. (2010). Neurocognitive outcomes of individuals with a sex chromosome trisomy: XXX, XYY, or XXY: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(2), 119-129. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03545.x>
- Masten, A. S., & Cicchetti, D. (2010). Developmental cascades. *Development and psychopathology*, 22(3), 491-495. <https://doi.org/10.1017/s0954579410000222>
- Mundy, P., & Neal, R. (2001). Neural plasticity, joint attention, and a transactional socialorienting model of autism. *International Review of Research in Mental*, 23, 139-168. [https://doi.org/10.1016/s0074-7750\(00\)80009-9](https://doi.org/10.1016/s0074-7750(00)80009-9)
- Mundy, P., & Newell, L. (2007). Attention, joint attention, and social cognition. *Current directions in psychological science*, 16(5), 269-274. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00518.x>
- Nation, K., & Penny, S. (2008). Sensitivity to eye gaze in autism: is it normal? Is it automatic? Is it social? *Development and psychopathology*, 20(1), 79-97. <https://doi.org/10.1017/s0954579408000047>
- Otter, M., Schrandner-Stumpel, C. T., & Curfs, L. M. (2010). Triple X syndrome: a review of the literature. *European Journal of Human Genetics*, 18(3), 265-271. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.109>
- Pajareya, K., Sutthritpongsa, S., & Kongkasuwan, R. (2019). DIR/Floortime® Parent Training Intervention for Children with Developmental Disabilities: a Randomized Controlled Trial. *Siriraj Medical Journal*, 71(5), 331-338. <https://doi.org/10.33192/smj.2019.51>
- Rao, P. A., Beidel, D. C., & Murray, M. J. (2008). Social skills interventions for children with Asperger's syndrome or high-functioning autism: A review and recommendations. *Journal of autism and developmental disorders*, 38(2), 353-361. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0402-4>

- 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(1), 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 & Behavioral Pediatrics*, 42(3), 213-219. <https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000000885>
- Ross, J. L., Kushner, H., Kowal, K., Bardsley, M., Davis, S., Reiss, A. L., ... & Roeltgen, D. (2017). Androgen treatment effects on motor function, cognition, and behavior in boys with Klinefelter syndrome. *The Journal of pediatrics*, 185, 193-199. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.036>
- Ross, J. L., Roeltgen, D. P., Kushner, H., Zinn, A. R., Reiss, A., Bardsley, M. Z., ... & Tartaglia, N. (2012). Behavioral and social phenotypes in boys with 47, XYY syndrome or 47, XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics*, 129(4), 769-778. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0719>
- Rourke, B. P. (1983). *Child neuropsychology: Introduction to theory, research, and clinical practice*. Guilford Press.
- Saccà, A., Cavallini, F., & Cavallini, M. C. (2019). Parents of children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Journal of Clinical & Developmental Psychology*, 1(3). <https://doi.org/10.6092/2612-4033/0110-2174>
- Samango - Sprouse, C., Stapleton, E., Chea, S., Lawson, P., Sadeghin, T., Cappello, C., ... & Van Rijn, S. (2018). International investigation of neurocognitive and behavioral phenotype in 47, XXY (Klinefelter syndrome): Predicting individual differences. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(4), 877-885.
- Samango-Sprouse, C., Keen, C., Sadeghin, T., & Gropman, A. (2017). The benefits and limitations of cell-free DNA screening for 47, XXY (Klinefelter syndrome). *Prenatal Diagnosis*, 37(5), 497-501. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38621>
- Soto-Icaza, P., Aboitiz, F., & Billeke, P. (2015). Development of social skills in children: neural and behavioral evidence for the elaboration of cognitive models. *Frontiers in neuroscience*, 9, 333. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00333>
- Sprong, M. (2008). *Adolescents at risk of psychosis*. Enschede: Printpartners Ipskamp.
- Tartaglia, N. R., Howell, S., Sutherland, A., Wilson, R., & Wilson, L. (2010). A review of trisomy X (47, XXX), *Orphanet journal of rare diseases*, 5(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-8>
- Tartaglia, N. R., Wilson, R., Miller, J. S., Rafalko, J., Cordeiro, L., Davis, S., ... & Ross, J. (2017). Autism spectrum disorder in males with sex chromosome aneuploidy: XXY/Klinefelter syndrome, XYY, and XXYY. *Journal of developmental and behavioral pediatrics*, 38(3), 197. <https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000000429>
- Tartaglia, N., Howell, S., Davis, S., Kowal, K., Tanda, T., Brown, M., ... & Ross, J. (2020). Early neurodevelopmental and medical profile in children with sex chromosome trisomies: Background for the prospective eXtraordinary babies study to identify arly risk factors and targets for intervention . *American Journal of Medical Genetics Part C*, 184, 2, 428-443. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31807>
- Urbanus, E., Swaab, H., Tartaglia, N., Boada, R., & Van Rijn, S. (2022). A cross-sectional study of early language abilities in children with sex chromosome trisomy (XXY, XXX, XYY) aged 1–6 years. *Child Neuropsychology*, 28(2), 171-196. <https://doi.org/10.1080/09297049.2021.1960959>
- Urbanus, E., Van Rijn, S., & Swaab, H. (2020). A review of neurocognitive functioning of children with sex chromosome trisomies: Identifying targets for early intervention. *Clinical genetics*, 97(1), 156-167. <https://doi.org/10.1111/cge.13586>
- Van Rijn, S. (2019). A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47, XXY, 47, XXX, 47, XYY). *Current Opinion in Psychiatry*, 32(2), 79. <https://doi.org/10.1097/ycp.0000000000000471>
- Van Rijn, S., Barneveld, P., Descheemaeker, M. J., Giltay, J., & Swaab, H. (2018). The effect of early life stress on the cognitive phenotype of children with an extra X chromosome (47, XXY/47, XXX). *Child Neuropsychology*, 24(2), 277-286. <https://doi.org/10.1080/09297049.2016.1252320>

- Van Rijn, S., de Sonnevile, L., & Swaab, H. (2018). The nature of social cognitive deficits in children and adults with Klinefelter syndrome (47, XXY). *Genes, Brain and Behavior*, 17(6), e12465. <https://doi.org/10.1111/gbb.12465>
- Van Rijn, S., Stockmann, L., Borghgraef, M., Bruining, H., van Ravenswaaij-Arts, C., Govaerts, L., ... & Swaab, H. (2014a). The social behavioral phenotype in boys and girls with an extra X chromosome (Klinefelter syndrome and Trisomy X): a comparison with. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(2), 310-320. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1860-5>
- Van Rijn, S., Stockmann, L., Van Buggenhout, G., van Ravenswaaij-Arts, C., & Swaab, H. (2014b). Social cognition and underlying cognitive mechanisms in children with an extra X chromosome: a comparison with autism spectrum disorder. *Genes, Brain and Behavior*, 13(5), 459-467. <https://doi.org/10.1111/gbb.12134>
- Van Rijn, S., Urbanus, E., & Swaab, H. (2019). Eyetracking measures of social attention in young children: How gaze patterns translate to real-life social behaviors. *Social Development*. <https://doi.org/10.1111/sode.12350>
- Wellman, H. M. (2014). *Making minds: How theory of mind develops*. New York: Oxford University. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199334919.001.0001>
- Wellman, H. M., Cross, D., & Watson, J. (2001). Meta-analysis of theory-of-mind development: The truth about false belief. *Child development*, 72(3), 655-684. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00304>
- Wilson, A. C., King, J., & Bishop, D. V. (2019). Autism and social anxiety in children with sex chromosome trisomies: an observational study. *Wellcome open research*, 4. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15095.1>