

Soziale Funktion und Emotionserkennung bei Erwachsenen mit Triple-X-Syndrom

Maarten Otter, Peter M. L. Crins, Bea C. M. Campforts, Constance T. R. M. Stumpel, Thérèse A. M. J. van Amelsvoort und Claudia Vingerhoets

Background Recognition Task, insbesondere in Bezug auf das Erkennen von Emotionen. Das Triple-X-Syndrom (TXS) wird durch eine Aneuploidie des X-chromosoms ($P < 0,005$, Effektgröße 0,4) und des Angst-Chromosoms ($P < 0,01$, Effektgröße 0,4) verursacht und ist mit einer Beeinträchtigung der sozialen Funktion und Emotionserkennung assoziiert. Diese Ergebnisse unterstreichen die Relevanz der Aneuploidie des Geschlechtschromosoms als potenzielles Modell für die Untersuchung von Störungen mit charakteristischen Merkmalen. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Erwachsene mit TXS eine höhere Prävention haben. Zielsetzung: Beeinträchtigung der sozialen Funktion und Emotionserkennung bei Erwachsenen mit TXS zu untersuchen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Relevanz der Aneuploidie des Geschlechtschromosoms als potenzielles Modell für die Untersuchung von Störungen mit charakteristischen Merkmalen. Charakterisiert durch soziale Beeinträchtigungen wie Autismus-Spektrum-Störung, soziale Funktionsfähigkeit und Emotionserkennung zwischen Erwachsenen mit TXS ($n = 34$) und einer altersentsprechenden Kontrollgruppe ($n = 31$). Das soziale Triple-X-Syndrom; Autismus-Spektrum-Störungen; Genetik; Geschlecht Funktionieren wurde mit der Adult Behavior Checklist und chromosomale Störung; Emotionserkennung bewertet. Social Responsiveness Scale für Erwachsene. Die Erkennung von Emotionen wurde bewertet mit der Emotion Recognition Task im Cambridge Copyright und Verwendung Neuropsychologischer Test Automatisierte Batterie. Die Unterschiede wurden analysiert mittels Mann-Whitney *U-Test*. im Auftrag des Royal College of Psychiatrists. Dies ist ein Access-Artikel, verteilt unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives-Lizenz Im Vergleich der Kontrollpersonen erzielten Frauen mit TXS höhere Werte auf dem Adult Behavior Checklist, einschließlich der Skala Withdrawn ($P < 0,001$, Effektgröße 0,4) und der Skala Thought Problems ($P < 0,001$, Effektgröße 0,4); und höher auf der Social Responsiveness Scale for Adults, richtig zu bewerten. Mit schriftlicher Genehmigung der Universität Cambridge, was auf eine beeinträchtigte soziale Funktionsfähigkeit hinweist ($P < 0,001$, Effektgröße 0,5). Für eine kommerzielle Weiterverwendung oder um abgeleitetes Werk zu erstellen, muss ein Presseerlaubnis eingeholt werden.

Das Triple-X-Syndrom (TXS) ist ein genetisches Syndrom, das erstmals 1959 bei einer unfruchtbaren Frau beschrieben wurde. ¹ Das TXS ist durch einen 47, XXX-Karyotyp gekennzeichnet und hat eine geschätzte Inzidenz von 1 in 1000 neugeborenen Mädchen. ² Der Phänotyp, der mit TXS assoziiert ist, ist variabel, aber im Allgemeinen mild; daher wird geschätzt, dass nur 16% der Fälle klinisch diagnostiziert werden. ³ Individuen mit

TXS zeigen typischerweise eine hohe Statur, Anfälligkeit für Krampfanfälle, urogenitale Anomalien, verminderte Fruchtbarkeit^{2,4} und eine erhöhte Prävalenz verschiedener psychiatrischer Erkrankungen, einschließlich Angstzuständen, Depressionen und psychotischen Störungen.²

Die Mehrheit der Frauen mit TXS hat einen Vollskalen-IQ am unteren Ende des Durchschnittsbereichs sowie einen verbalen IQ, der im Allgemeinen niedriger ist als ihr Leistungs-IQ.² Der Verhaltensphänotyp (erhöhte Ängstlichkeit, depressive Störungen, Aufmerksamkeitsdefizite und verzögerte Sprachentwicklung) und der kognitive Phänotyp (schlechtere Leistungen bei verbalen Aufgaben und Defizite bei exekutiven Funktionen) sind vor allem bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen beschrieben, und die Stichproben waren oft verzerrt.^{2,5} Daher ist weitgehend unbekannt, wie sich der Phänotyp entwickelt, wenn diese Frauen das Erwachsenenalter erreichen, obwohl in einer kleinen verzerrten Stichprobe von emotionalen Problemen, erhöhtem Angstniveau, geringem Selbstwertgefühl und sozialen Problemen berichtet wurde.⁶ Der Phänotyp von Erwachsenen mit TXS scheint nicht sehr ausgeprägt zu sein, was durch die Tatsache veranschaulicht wird, dass sie typischerweise nach z. B. wiederholten Fehlgeburten oder der Diagnose eines Familienmitglieds diagnostiziert werden. Infolgedessen können Fälle auch in unserer klinischen Praxis undiagnostiziert bleiben.⁷ Fallberichte von erwachsenen Frauen mit TXS deuten jedoch auf eine höhere Prävalenz von traumatischen Erfahrungen, Suizidalität, Psychosen und/oder Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) hin,⁸ und Erwachsene

mit TXS können eine relativ schlechte sozioökonomische Position haben. So fand eine dänische Studie heraus, dass Frauen mit TXS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit hatten, einen Partner zu haben, Mutter zu werden oder einen höheren Bildungsabschluss zu erreichen; außerdem stellten die Autoren fest, dass Frauen mit TXS im Vergleich zur Kontrollgruppe eher in einem jüngeren Alter in Rente gehen.⁹ Nichtsdestotrotz ist eine weitere Erforschung des erwachsenen TXS-Phänotyps eindeutig gerechtfertigt.

TXS wurde auch mit einer gestörten sozialen Funktion assoziiert, einem Schlüsselmerkmal bei verschiedenen neurologischen, psychiatrischen und neurologischen Störungen.^{10,11} Die biologischen Mechanismen, die einer gestörten sozialen Funktion zugrunde liegen, sind derzeit nicht bekannt; es gibt jedoch immer mehr Hinweise darauf, dass die Geschlechtschromosomen über Haploinsuffizienz,¹² Unterschiede in der räumlichen Anordnung der Chromosomen im Zellkern,¹³ oder eine erhöhte Dosierung von X-chromosomal und/oder autosomalen Genen eine Rolle spielen könnten.¹⁴⁻¹⁸ In der Tat wurde eine erhöhte Prävalenz von ASD bei Störungen berichtet, die entweder aus einer Zunahme oder Abnahme der Anzahl der Geschlechtschromosomen resultieren, einschließlich TXS, Klinefelter-Syndrom (47,XXY), Jacobs-Syndrom (47,XYY) und Turner-Syndrom (45,X0).^{5,14} Daher können geschlechtschromosomale Störungen, wie TXS, als wertvolle genetische Modelle für die Untersuchung von gestörten sozialen Funktionen bei ASD dienen. Zum Beispiel wurden in einer multizentrischen Längsschnittstudie insgesamt 200 000 Neugeborene auf eine Geschlechtschromosomenstörung gescreent,¹⁹⁻²² und unvoreingenommene Fälle einer Geschlechtschromosomenstörung wurden bis ins junge Erwachsenenalter verfolgt (für eine Übersicht siehe Otter et al²), wobei sich herausstellte, dass Mädchen und junge Frauen mit TXS oft Schwierigkeiten haben, sinnvolle zwischenmenschliche Beziehungen aufzubauen.²² Forscher an einer der

1

Otter et al

teilnehmenden Zentren (Universität Edinburgh) untersuchten die psychiatrischen Symptome und Verhaltensmerkmale bei jugendlichen und jungen Frauen (≥ 16 Jahre) mit TXS und fanden heraus, dass vier der 14 jungen Frauen mit TXS mittelmäßige, schlechte oder grob unzureichende Freundschaften hatten, verglichen mit keiner der jungen Frauen in der Kontrollgruppe; außerdem wurde festgestellt, dass fünf der 14 jungen Frauen mit TXS (35,7%) ein isoliertes Leben führten, verglichen mit nur 4% der Kontrollgruppe.²³ Ein anderes teilnehmendes Zentrum (Denver, Colorado) verfolgte 11 Personen mit TXS von der Geburt bis zur Adoleszenz/zum frühen Erwachsenenalter und berichtete über soziale Zurückhaltung bei zwei dieser 11 Personen (18,2 %) im Vergleich zu 0 % in der Kontrollgruppe.²⁴

Darüber hinaus fanden neuere Studien heraus, dass Mädchen mit TXS ein höheres Maß an Schüchternheit, sozialer Dysfunktion und sozialer Angst sowie eine hohe Prävalenz von autismusähnlichen Merkmalen aufweisen.^{25,26} Darüber hinaus ergab eine aktuelle Selbstberichtstudie, in der Erwachsene mit TXS die Symptom Checklist-90-Revised verwendeten, dass Frauen mit TXS ein erhöhtes Risiko für soziale Defizite haben, obwohl etwa die Hälfte der Teilnehmerinnen keine Verhaltensauffälligkeiten oder sozialen Defizite angaben;⁶ im Gegensatz dazu hat etwa eine von 200 Frauen in der allgemeinen Bevölkerung eine ASD.¹⁴ Außerdem wird die Symptom Checklist-90-Revised nicht als geeignetes Instrument zur Diagnose oder zum Ausschluss einer ASD angesehen.²⁷ Darüber hinaus fällt es Frauen mit sozialen Kommunikationsschwierigkeiten oft schwer, diese Schwierigkeiten selbst zu erkennen. Zusammengefasst deuten diese Studien darauf hin, dass die Prävalenz sozialer Beeinträchtigungen bei Erwachsenen mit TXS im Vergleich zu Kontrollen höher ist; allerdings waren die bisher durchgeführten Studien zur Beeinträchtigung sozialer Funktionen nicht speziell für die Beurteilung von ASD konzipiert und/oder beschränkten ihre Berichterstattung auf relativ junge Erwachsene.

Die sozialen Beeinträchtigungen, die mit TXS assoziiert sind, können zum Teil auf eine Verzögerung der Sprachentwicklung und/oder der Sprache zurückgeführt werden,^{2,5,28} sowie auf beeinträchtigte kognitive Prozesse wie Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen,²⁹ zwei kognitive Domänen, die mit ASD in Verbindung gebracht

werden. Allerdings ist derzeit wenig über die soziale Kognition bei Erwachsenen mit TXS bekannt. Die soziale Kognition umfasst alle kognitiven Prozesse, die für das soziale Funktionieren erforderlich sind. Darüber hinaus ist die Fähigkeit, Emotionen zu erkennen, ein wichtiger Teil der sozialen Kognition und wird für ein adäquates soziales Funktionieren benötigt, einschließlich der Fähigkeit, persönliche Beziehungen aufzubauen und zu pflegen. Obwohl eine gestörte Emotionserkennung auch bei anderen Geschlechtschromosomen-Störungen, wie z.B. dem Klinefelter- und dem Turner-Syndrom, berichtet wurde,³⁰⁻³² wurde die Emotionserkennung bei Erwachsenen mit TXS bisher in keiner Studie untersucht.

Ziel

Angesichts der Tatsache, dass bei Mädchen und jungen Frauen mit TXS soziale Beeinträchtigungen und eine hohe Prävalenz autismusähnlicher Merkmale beobachtet wurden, könnte TXS als wertvolles Modell für die Untersuchung neurodevelopmentaler Störungen wie ASD dienen. Daher war das Ziel dieser Studie, die soziale Funktionsfähigkeit bei Erwachsenen mit TXS zu untersuchen, indem wir ein breites Spektrum an sozialen Verhaltensweisen, die im Allgemeinen mit ASD assoziiert werden, beurteilten, einschließlich sozialer Motivation, sozialer Kommunikation, sozialer Wahrnehmung und Starrheit sowie repetitiven Verhaltensweisen; zusätzlich untersuchten wir, ob Frauen mit TXS eine beeinträchtigte soziale Kognition haben. Wir testeten daher die Hypothese, dass Frauen mit TXS im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen ein geringeres Niveau sozialer Funktionen und eine reduzierte Emotionserkennung aufweisen.

Methode

Ethische Erklärung

Alle Verfahren in dieser Studie wurden in Übereinstimmung mit den ethischen Standards durchgeführt, die von den jeweiligen nationalen und

institutionellen Komitees bezüglich Experimenten am Menschen und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki. Darüber hinaus wurden alle Verfahren, an denen Menschen beteiligt waren, von der medizinischen Ethikkommission des Maastricht University Medical Centre und der Universität Maastricht genehmigt (Genehmigungsnummer: NL46871.068.14/ METC143051). Von allen Teilnehmern wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Teilnehmer

Insgesamt nahmen 65 erwachsene Frauen im Alter von 18-63 Jahren an der Studie teil; 34 Frauen hatten TXS (definiert als eine 47,XXX Chromosomenposition, die durch konventionelle Karyotypisierung bestimmt wurde), und 31 waren altersgleiche Kontrollen. Um an dieser Studie teilnehmen zu können, mussten die Teilnehmerinnen fähig und kompetent sein, eine informierte Zustimmung zu geben, und die niederländische Sprache ausreichend beherrschen.

Alle 65 Teilnehmerinnen waren weiß. In der TXS-Gruppe wurden zehn der Frauen pränatal diagnostiziert, während die restlichen 24 Frauen postnatal aufgrund folgender Indikationen diagnostiziert wurden: Unfruchtbarkeit/wiederholte Aborte ($n = 9$), atypische Entwicklung ($n = 6$), ein Familienmitglied mit einer genetischen Erkrankung ($n = 4$), kleiner Kopf ($n = 2$), Darmfehlbildung ($n = 1$), Nackenödem ($n = 1$) und Epikanthusfalten ($n = 1$).

Rekrutierung und Bewertung

Teilnehmerinnen mit TXS wurden über Flyer, digitale Newsletters, soziale Medien, eine TXS-Selbsthilfegruppe in den Niederlanden, Werbung und über die Abteilung für klinische Genetik am Maastricht University Medical Centre rekrutiert. Gesunde altersgleiche Kontrollpersonen wurden über die Familien und Freunde von Frauen mit TXS und über Werbung rekrutiert. Soweit möglich, wurden alle Untersuchungen innerhalb eines Tages durchgeführt.

Studiendesign und Einstellung

Diese Querschnitts-Kohortenstudie einschließlich einer altersgleichen Kontrollgruppe wurde an der Universität Maastricht in Maastricht, Niederlande, durchgeführt.

Instrumente

Vollskala-Intelligenzquotient

Der Vollskalen-IQ wurde mit einer verkürzten Version der niederländischen Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition, geschätzt.³³

Soziales Funktionieren

Die Adult Behavior Checklist (ABCL) bewertet 134 Verhaltensproblem-Items in den vorangegangenen 6 Monaten. Die Verhaltensproblem-Statements wurden auf einer dreistufigen Ratingskala ("trifft überhaupt nicht zu", "trifft etwas oder manchmal zu" oder "trifft sehr oder oft zu") von einer Person bewertet, die den Teilnehmer gut kennt.^{34,35} Die Skalen "Withdrawn" und "Thought Problems" haben sich in einer holländischen Studie als zuverlässiges Maß für ASD erwiesen.³⁵ Da sich die Normen zwischen Teilnehmern im Alter von 18-35 Jahren und Teilnehmern im Alter von 35-59 Jahren unterscheiden, präsentieren wir T-Scores und drei Bereiche (normal, grenzwertig und klinisch), wobei höhere Werte ein erhöhtes Maß an Verhaltensproblemen darstellen.

Eine niederländische Übersetzung der Informant/Beobachter-Version der Social Responsiveness Scale for Adults (SRS-A) wurde für das Screening auf ASD-bezogene soziale Probleme verwendet; diese übersetzte Version hat nachweislich psychometrische Eigenschaften, die mit denen der Originalversion vergleichbar sind.^{36,37} Für unsere Studie wählten wir die Informantenversion der SRS-A, da es Frauen mit sozialen Kommunikationsschwierigkeiten oft schwer fällt, diese Schwierigkeiten selbst zu benennen, und sie daher oft ihren eigenen Grad an sozialen Schwierigkeiten unterschätzen. Die SRS-A hat



GlückÜberraschungTraurigkeitFurchtÄrgerEkel

64 Fragen, die sich auf die folgenden vier Subskalen verteilen: soziale Motivation, soziale Kommunikation, soziale Wahrnehmung und Rigidität sowie repetitives Verhalten. ^{37,38} Der SRS-A wurde von einem Familienmitglied, Partner oder einer wichtigen Bezugsperson ausgefüllt. Die Symptome wurden auf einer vierstufigen Likert-Skala bewertet, wobei die Werte von 0 (trifft nicht zu) bis 3 (trifft fast immer zu) reichten und T-Scores dargestellt sind. Ein höherer Wert steht für mehr Schwierigkeiten in der sozialen Reaktionsfähigkeit. Siebzehn der 64 Items erforderten eine umgekehrte Kodierung. ^{37,38} Die T-Scores spiegeln die folgenden Stufen des klinischen Schweregrades wider: hohe Funktionsfähigkeit (T-Score 0-39), normale Funktionsfähigkeit (T-Scores 40-59), leichte bis mittlere Defizite (T-Scores 60-74) und schwere Defizite (T-Scores ≥ 75). ^{37,38} Obwohl die SRS-A nicht als diagnostisches Instrument gilt, werden schwere Defizite auf dieser Skala in der klinischen Praxis häufig mit der Diagnose Autismus in Verbindung gebracht. ³⁹

Erkennung von Emotionen

Die Emotion Recognition Task (ERT) in der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery for Windows (Cambridge Cognition, Cambridge, UK; siehe www.cantab.com) wurde verwendet, um die Fähigkeit der Teilnehmer zu beurteilen, die folgenden sechs Emotionen zu identifizieren: Freude, Traurigkeit, Ärger, Ekel, Angst und Überraschung. Während des ERT wurden den Teilnehmern zwei Serien von 90 Gesichtsausdrücken gezeigt, die verschiedene Intensitäten dieser sechs Emotionen darstellten (Abb. 1 und 2), mit 15 Intensitätsstufen pro Emotion. Der Ablauf der Aufgabe war wie folgt: Ein Fixationskreuz wurde in der Mitte des ansonsten schwarzen Bildschirms für 1,5 bis 2,5 s ausgeblendet, dann wurde kurz (200 ms) ein Stimulus mit einem Gesicht gezeigt, das eine der sechs möglichen Emotionen darstellte. Der Stimulus wurde dann für 250 ms mit einem gesprenkelten grauen Rechteck maskiert. Nach der Maskierung wurden sechs Knöpfe gezeigt und der Teilnehmer musste den Knopf wählen, von dem er dachte, dass er der gezeigten Emotion am ehesten entsprach. Die Teilnehmer wurden

instruiert, nicht zu viel nachzudenken und so schnell wie möglich zu reagieren. Die korrekten Identifikationen der einzelnen Emotionen und die Gesamtzahl der korrekten Identifikationen wurden aufgezeichnet. Der ERT wurde wie zuvor beschrieben durchgeführt.⁴⁰

Statistische Auswertungen

Normalverteilte Daten (Alter, Vollskalen-IQ-Score und ERT-Gesamtscore) wurden mit dem Student's *t-Test* verglichen. Nicht-normalverteilte Daten (ABCL T-Score, SRS-A T-Score und ERT-Daten) wurden mit dem Mann-Whitney *U-Test* verglichen. Kategoriale Daten

wurden mit dem exakten Test von Fisher analysiert. Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten wurden zwischen den Gesamt-SRS-A-Scores und den Full-Scale-IQ-Scores berechnet.

Die ERT-Scores wurden in standardisierte Z-Scores transformiert, um potenzielle Ausreißer zu identifizieren, die als Z-Score kleiner als -3 oder größer als 3 definiert sind; es wurden keine Ausreißer identifiziert. Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten wurden auch zwischen dem ERT-Gesamtscore und dem Alter sowie zwischen dem ERT-Gesamtscore und dem Vollskalen-IQ berechnet. Darüber hinaus wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt, um den Einfluss des Gesamt-IQ auf die ERT-Leistung zu untersuchen. Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten wurden auch zwischen der Subskala Soziale Motivation des SRS-A und dem ERT-Gesamtscore berechnet.

Die Unterschiede zwischen den Frauen, bei denen pränatal ein TXS diagnostiziert wurde, und den Frauen, bei denen postnatal ein TXS diagnostiziert wurde, wurden ebenfalls analysiert, um das Ausmaß des Erfassungsbias zwischen diesen beiden Gruppen zu bestimmen. Diese Unterschiede wurden mit dem Student's *t-Test* (Vollskalen-IQ), dem Mann-Whitney *U-Test* (SRS-A-Gesamtscore) und einer ANCOVA (ERT-Gesamtscore, unter Kontrolle des Vollskalen-IQ als potentieller Störfaktor) analysiert.

Alle statistischen Analysen waren zweiseitige Analysen und wurden mit Stata für Mac Version 13.1 (StataCorp, College Station, Texas) durchgeführt. Variablen, die normalverteilt waren, werden als Mittelwert, s.d. und 95% Konfidenzintervall angegeben; Variablen, die nicht normalverteilt waren, werden als Median und Interquartilsbereich (IQR) angegeben. Unterschiede mit einem *P-Wert* < 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Ergebnisse

Wir fanden keinen signifikanten Unterschied im Alter zwischen der TXS-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 1). Im Gegensatz dazu fanden wir, dass der Vollskalen-IQ in der TXS-Gruppe signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe (Tabelle 1).

Soziales Funktionieren

Die ABCL-T-Scores waren in der TXS-Gruppe signifikant höher ($n = 33$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 31$) auf der Withdrawn-Syndrom-Skala (Median 64, IQR 55-69 vs. Median 55, IQR 50-61, jeweils; $P < 0,001$, Effektgröße 0,4) und der Thought Problems-Syndrom-Skala (Median 59, IQR 54-66 vs. Median 50, IQR 50-56,

3

Otter et al

Glücklich
Intensität 15

Tabelle 1 Zusammenfassung der Studienteilnehmer		
Triple X-Gruppe ($n = 34$) Kontrollgruppe ($n = 31$)		
Mittelwert \pm s.d. 95% CI	Mittelwert \pm s.d. 95% CI	<i>P-Werte</i>

Alter, Jahre	32.9 ± 13.1	28.3-37.5	34.9 ± 13.7	29.9-39.9	0.56
Vollskala IQb	86.1 ± 10.5	82.3-89.9	96.8 ± 12.7	92.1-101.4	0.0005

- Student's *t*-test.
- Die Daten in der Triple X-Gruppe basieren auf $n = 32$.

bzw.; $P < 0,001$, Effektgröße 0,4). Ähnliche Ergebnisse wurden erzielt, wenn wir die beiden Teilnehmerinnen, die >59 Jahre alt waren, ausschlossen (Daten nicht gezeigt). In Bezug auf die Ergebnisse der Withdrawn-Syndrom-Skala lagen 60,6 %, 15,2 % und 24,2 % der Frauen in der TXS-Gruppe im normalen, grenzwertigen bzw. klinischen Bereich, verglichen mit 90,3 %, 9,7 % bzw. 0,0 % in der Kontrollgruppe ($P < 0,01$). In Bezug auf die Ergebnisse der Skala für das Denkproblemsyndrom lagen 66,7 %, 24,2 % und 9,1 % der Frauen in der TXS-Gruppe im normalen, grenzwertigen bzw. klinischen Bereich, verglichen mit 96,8 %, 3,2 % bzw. 0,0 % in der Kontrollgruppe ($P < 0,01$).

Die SRS-A T-Scores sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst. Wir fanden heraus, dass die Frauen in der TXS-Gruppe signifikant höhere Werte auf allen vier SRS-A Subskalen im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten, mit mittleren Effektgrößen. In Bezug auf die Funktionsfähigkeit fanden wir, dass 62,5 % der Frauen in der TXS-Gruppe entweder im hochfunktionalen oder normalfunktionalen Bereich lagen, verglichen mit 96,8 % der Kontrollgruppe; im Gegensatz dazu hatten 37,5 % der Frauen in der TXS-Gruppe entweder leichte/mittlere oder schwere Defizite, verglichen mit nur 3,2 % der Kontrollgruppe ($P = 0,002$; [Tabelle 3](#)).

Beziehung zwischen Vollskalen-IQ und SRS-A-Score

Wir fanden weder in der TXS-Gruppe ($r_s = -0,30$, $P = 0,11$) noch in der Kontrollgruppe ($r_s = -0,08$, $P = 0,69$) eine signifikante Korrelation zwischen dem Gesamt-IQ und dem Gesamt-SRS-A-Score.

Erkennung von Emotionen

Die Ergebnisse des ERT sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst. Insgesamt stellten wir fest, dass die Frauen in der TXS-Gruppe signifikant schlechtere Leistungen beim Erkennen von Emotionen erbrachten als die Kontrollgruppe, mit Mittelwert \pm s.d.

Scores von $100,8 \pm 20,5$ (95% CI 93,6-108,1) und $115,2 \pm 16,0$ (95% CI 109,3-121,0) ($P = 0,0028$). Als wir jede Emotion separat untersuchten, stellten wir fest, dass die Frauen in der TXS-Gruppe signifikant schlechter als die Kontrollgruppe Traurigkeit, Angst und Ekel erkannten, aber ähnlich wie die Kontrollgruppe Glück, Überraschung und Wut erkannten.

Eine ANCOVA der ERT-Gesamtscores mit dem Gesamt-IQ als Kovariate bestätigte, dass die Frauen der TXS-Gruppe beim Erkennen von Emotionen schlechter abschnitten als die Kontrollgruppe ($F(1,60) = 7,143$, $P = 0,010$, $\eta^2 = 0,106$). Außerdem hatte der Gesamt-IQ keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtleistung im ERT ($F(1,60) = 1,00$, $P = 0,32$, $\eta^2 = 0,016$). Unsere Analyse zeigte auch eine signifikante Korrelation zwischen ERT-Gesamtscore und Alter sowohl in der TXS-Gruppe ($r_s = -0,48$, $P = 0,0044$) als auch in der Kontrollgruppe ($r_s = -0,47$, $P = 0,0072$). Im Gegensatz dazu fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen dem ERT-Gesamtscore und dem Vollskalen-IQ in der TXS-Gruppe ($r_s = 0,36$, $P = 0,045$), aber nicht in der Kontrollgruppe ($r_s = 0,08$, $P = 0,65$).

Beziehung zwischen SRS-A und ERT-Score

Schließlich fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen der SRS-A-Subskala Soziale Motivation und dem ERT-Gesamtscore in der TXS-Gruppe ($r_s = 0,51$, $P = 0,004$), aber nicht in der Kontrollgruppe ($r_s = -0,10$, $P = 0,59$).

Explorativer Vergleich zwischen den pränatal diagnostizierten und postnatal diagnostizierten Frauen in der TXS-Gruppe

Schließlich verglichen wir die Frauen in der TXS-Gruppe, die pränatal diagnostiziert wurden, mit denen, die postnatal diagnostiziert wurden. Wir fanden heraus, dass sich diese beiden Untergruppen in Bezug auf den Vollskalen-IQ nicht unterschieden (Mittelwerte von $86,7 \pm 7,6$ (95% CI 80,8-92,5) vs. $85,9 \pm 11,5$ (95% CI 80,8-90,9) bzw.; $P = 0,85$); SRS-A-Gesamtscore (Medianwerte von 56,5 (IQR 52-60) bzw. 59,5 (IQR 50,5-65,5); $P = 0,63$); oder ERT-Gesamtscore ($F(2,29) = 3,48$, $P = 0,09$).

Diskussion

Hier berichten wir über die Ergebnisse der ersten Studie, die das soziale Funktionieren und die Emotionserkennung bei Erwachsenen mit TXS untersucht hat. ^{5,14}

Tabelle 2 Zusammenfassung der SRS-A T-Scores in der TXS-Gruppe und der Kontrollgruppe

	Triple X-Gruppe (n = 32)		Kontrollgruppe (n = 31)		
	Median	IQR	Median	IQR	P-Wert
Soziale Motivation (Bereich 37-98)	60.0	51.0-67.0	47.0	43.0-52.0	0.0001
Soziale Kommunikation (Bereich 37-109)	60.0	48.5-62.5	47.0	39.5-52.0	0.0001
Soziales Bewusstsein (Bereich 35-108)	56.0	49.0-65.0	45.0	40.0-53.0	0.0005
Steifheit und repetitives Verhalten (Bereich 40-113)	54.0	48.0-66.0	46.0	42.0-52.0	0.0014
Gesamtergebnis (36-114)	58.5	51.0-64.5	45.0	41.0-52.0	< 0.0001

SRS-A, Social Responsiveness Scale for Adults; TXS, Triple-X-Syndrom; IQR, Interquartilsbereich.

- Mann-Whitney U-Test.
- Die Effektgröße wurde mit der Gleichung: $r = \frac{Z}{\sqrt{N}}$ berechnet.

Tabelle 3 Verteilung der SRS-A-Gruppenscores in den TXS- und Kontrollgruppen

	Hohe Funktionsfähigkeit	Normale Funktion	Mild bis moderate Defizite	Schwere Defizite
Triple-X-Gruppe (n = 32)	1	19	7	5
Kontrollgruppe (n = 31)	5	25	1	0

SRS-A, Social Responsiveness Scale for Adults; TXS, Triple-X-Syndrom.

- Definiert als ein T-Score von 0-39.
- Definiert als ein T-Score von 40-59.
- Definiert als ein T-Score von 60-74.
- Definiert als ein T-Score von ≥ 75 .

Tabelle 4 Zusammenfassung der Anzahl der korrekt identifizierten Emotionen in den TXS- und Kontrollgruppen

	Triple X-Gruppe		Control-Gruppe			
Gesichtsbehandlung expression	(n = 33)(n = 31)				P-Effekt	
(Bereich 0-30)						
Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
Traurigkeit	17	14-19	20	17	230.002	0.4
Furcht	10	5-12	13	8	180.006	0.4
Ekel	14	9-19	21	17	230.012	0.3
Glücklich	25	22-26	26	23	280.069	0.2
Überraschung	23	18-25	22	20	250.984	0.0
Wut	17	15-18	16	15	180.957	0.0

TXS, Triple-X-Syndrom; IQR, Interquartilsbereich.

- Mann-Whitney U-Test.
- Die Effektgröße wurde mit der Gleichung: $r = \frac{Z}{\sqrt{N}}$ berechnet.

In Übereinstimmung mit unserer Hypothese fanden wir, dass Frauen mit TXS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine reduzierte soziale Funktionsfähigkeit aufweisen. Wir fanden heraus, dass die Frauen in der TXS-Gruppe signifikant schlechter als die Kontrollgruppe in Bezug auf das Erkennen von Emotionen, insbesondere Traurigkeit, Angst und Ekel, abschnitten. Wir fanden keine signifikante Korrelation zwischen dem Gesamt-IQ und dem Gesamtscore der SRS-A.

Unsere Ergebnisse stimmen mit früheren Berichten überein, dass Mädchen mit TXS soziale Beeinträchtigungen erfahren können, unzureichende soziale Fähigkeiten haben und ein relativ isoliertes Leben führen.^{23,24} Somit deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass TXS ein Risikofaktor für die Entwicklung von Autismus und/oder mit Autismus zusammenhängenden Erkrankungen mit beeinträchtigten sozialen Funktionen sein könnte. Frühere Studien analysierten die Daten getrennt nach pränatal diagnostiziertem TXS und postnatal diagnostiziertem TXS.^{25,41,42} In unserer Studie analysierten wir aus mehreren Gründen die gesamte Gruppe der Frauen mit TXS als eine einzige Gruppe. Wir fanden keine Unterschiede im Full-Scale-IQ, der sozialen Reaktionsfähigkeit und der Emotionserkennung zwischen pränatal und postnatal diagnostizierten Frauen. Daher haben wir uns entschieden, die Ergebnisse für die gesamte TXS-Stichprobe, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen.

Wichtig ist, dass wir das Ausmaß der Verzerrung in unserer Stichprobe als relativ gering einschätzten, obwohl (wie in allen Studien, die sich mit Geschlechtschromo- einige Störungen befassen) unsere Ergebnisse bis zu einem gewissen Grad durch eine Verzerrung bei der Erfassung beeinflusst worden sein könnten,^{5,25} da höher funktionierende Patienten oft nicht klinisch identifiziert werden. Dennoch wurden 82,4 % der Frauen in unserer TXS-Gruppe aus einem anderen Grund als Verhaltensauffälligkeiten oder Lernschwierigkeiten diagnostiziert. Obwohl viele Studien ein generelles Risiko der Verzerrung zugunsten gesünderer Teilnehmer aufweisen, was zu einer Unterrekutierung von Teilnehmern mit sozialen Beeinträchtigungen²⁵ und/oder verminderter sozialer Funktionsfähigkeit führt,^{4,43} ähneln unsere Ergebnisse früheren Berichten in Bezug auf beeinträchtigte soziale

Funktionsfähigkeit^{23,24} und verminderten Full-Scale-IQ^{22,44} in unvoreingenommenen Gruppen mit TXS und repräsentieren daher wahrscheinlich eine beeinträchtigte soziale Funktionsfähigkeit unter Erwachsenen mit TXS. Daraus schließen wir, dass unsere Stichprobe zuverlässig Unterschiede in den sozialen Beeinträchtigungen zwischen Frauen mit und ohne TXS in der Allgemeinbevölkerung widerspiegelt.

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die die Emotionserkennung bei Erwachsenen mit TXS untersucht, obwohl die Emotionserkennung und die Gesichtsverarbeitung bei

ASD, wenn auch mit widersprüchlichen Ergebnissen. Zum Beispiel können Personen mit ASD im Vergleich zu Kontrollen ein atypisches Blickmuster haben; während die meisten Personen auf die Augen fixiert sind, blicken Personen mit ASD im Allgemeinen auf andere Teile des Gesichts, wie die Nase oder den Mund.⁴⁵ In ähnlicher Weise fixieren Personen mit Turner-Syndrom oft auf die Mundregion und nicht auf die Augen, insbesondere wenn sie ein Gesicht betrachten, das Angst ausdrückt.⁴⁶ Es ist daher möglich, dass Frauen mit TXS auch auf andere Gesichtsregionen als die Augen fixiert sind und dadurch ihre Fähigkeit beeinträchtigt wird, bestimmte Emotionen wie Traurigkeit und Angst zu erkennen. Darüber hinaus könnte die Konfrontation mit einem traurigen oder ängstlichen Gesicht zu einer Blickvermeidung bei Personen führen, die empfindlich, emotional leicht zu verletzen und/oder leicht zu verärgern sind, Eigenschaften, die mit TXS in Verbindung gebracht wurden.² Der Anblick eines ekelerregenden Gesichts kann auch Personen mit geringem Selbstwertgefühl betreffen, eine weitere Eigenschaft, die bei TXS berichtet wurde.^{2,6} Schließlich können erhöhte Depressions- und/oder Angstgefühle eine Verzerrung in Richtung der Identifizierung negativer Emotionen wie Traurigkeit und Angst verursachen, insbesondere während eines Paradigmas mit erzwungener Auswahl wie dem in unserer Studie verwendeten ERT.⁴⁵

Interessanterweise fanden wir einen Zusammenhang zwischen einer verbesserten Leistung im ERT und einem höheren Grad der Beeinträchtigung im Subdomain der sozialen Motivation der SRS-A in der TXS-Gruppe, aber nicht in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus fanden wir, dass die Fähigkeit, Emotionen zu erkennen, sowohl in der TXS-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe altersabhängig zu sein schien, wobei die Leistung im ERT mit dem Alter abnahm.

Unser Befund, dass die Emotionserkennung mit zunehmender sozialer Motivation in der TXS-Gruppe abnimmt, war etwas unerwartet, obwohl ein solcher Zusammenhang schon früher beschrieben worden ist.^{45,47} Es wurde vermutet, dass die abnorme Verarbeitung von Gesichtsausdrücken unabhängig von der sozialen Funktion ist, da Personen mit intakter Emotionserkennung Schwierigkeiten in der sozialen Funktion haben können.⁴⁵ Die Beziehung zwischen sozialer Motivation und Emotionserkennung ist komplex und wurde vor kurzem von Garman et al. in einer relativ kleinen Gruppe von Personen mit ASD, von denen die meisten Jungen waren, untersucht.⁴⁷ Die Autoren fanden heraus, dass die Teilnehmer

5

Otter et al

mit höherer sozialer Motivation im Allgemeinen schlechtere Leistungen bei der Erkennung von Emotionen erbrachten, während eine niedrigere soziale Motivation mit einer besseren Erkennung von Emotionen, insbesondere Ärger, in Kindergesichtern korreliert war. Der Zusammenhang zwischen sozialer Motivation und Emotionserkennung ist also offensichtlich komplex und scheint vom Alter des Probanden, der ausgedrückten Emotion und davon, ob die Emotion von Kindern oder Erwachsenen ausgedrückt wird, abhängig zu sein. Weitere Studien über die Entwicklung der Emotionserkennung und der sozialen Motivation sind notwendig, um unsere Ergebnisse zu verstehen und können wertvolle Erkenntnisse über die soziale Entwicklung im Allgemeinen liefern.

Weitere Studien zu den genetischen und anderen Faktoren, die zur klinischen Variabilität von TXS beitragen, könnten neue Erkenntnisse über TXS sowie über geschlechtsspezifische Unterschiede bei ASD im Allgemeinen liefern.⁴⁸ In dieser Hinsicht sind Fragen zu TXS und sozialem Funktionieren weiter zu untersuchen, z. B. die Beziehung zwischen sozialem Funktionieren und gesellschaftlichem Funktionieren und die Beziehung zwischen sozialem Funktionieren und beeinträchtigter Sprache und Kommunikation, um so neue Behandlungsoptionen zu erhalten, die für Frauen mit TXS, ihre Familien und Betreuer wichtig sind.

Stärken und Grenzen

Obwohl dies die erste Studie ist, die das soziale Funktionieren und die Emotionserkennung bei Erwachsenen mit

TXS untersucht, müssen bestimmte Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Erstens, obwohl der SRS-A ein weithin akzeptiertes Screening-Instrument für ASD ist, wird er nicht als diagnostisches Instrument angesehen. Daher können wir nur Aussagen über beeinträchtigte soziale Funktionen machen, unabhängig vom Vorliegen einer ASD. Zweitens haben wir keine sozialen Ängste oder sprachliche Funktionen erfasst, Faktoren, die unser Maß an beeinträchtigter sozialer Funktionsfähigkeit beeinflusst haben könnten. Drittens enthält der ERT 90 spezifische Stimuli, wobei sechs Emotionen in 15 verschiedenen Intensitäten ausgedrückt werden. Obwohl es in der Praxis schwierig sein kann, zwischen den niedrigsten Intensitäten zu unterscheiden, wird der Teilnehmer während der Aufgabe aufgefordert, eine Intensität auszuwählen, was dazu führen kann, dass der Teilnehmer bis zu einem gewissen Grad rät, wenn er Stimuli mit niedriger Intensität präsentiert bekommt. Schließlich war der ERT die letzte Aufgabe in der neuropsychologischen Testbatterie, was insbesondere bei den Frauen mit TXS zu Müdigkeit und/oder Frustration geführt haben könnte und damit die Ergebnisse beeinflusste. ² Wir wiederholen, was oben besprochen wurde, dass es keine Studie über Geschlechtschromosomenstörungen ohne jegliches Risiko einer Verzerrung gibt, einschließlich dieser Studie.

Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass Erwachsene mit TXS eine Beeinträchtigung der sozialen Funktion und der Emotionserkennung aufweisen. Daher sollte die Rolle der X-Chromosomen-Aneuploidie bei dieser sozialen Beeinträchtigung untersucht werden, um die Variabilität des phänotypischen Auftretens zu erklären. Nichtsdestotrotz kann TXS als geeignetes Modell dienen, um die Auswirkung der Genetik auf die soziale Kognition und das Verhalten, insbesondere bei Frauen, zu untersuchen.

Maarten Otter , Abteilung für Psychiatrie und Neuropsychologie, School for Mental Health and Neuroscience, Universität Maastricht, Niederlande; Abteilung für forensische Psychiatrie & leichte geistige Behinderungen, STEVIG, Niederlande; und Abteilung für gemeindenaher geistige Gesundheit bei leichten geistigen Behinderungen, Trajectum, , Niederlande; Peter M. L. Crins, Abteilung für Psychiatrie und Neuropsychologie, School for Mental Health and Neuroscience, Universität Maastricht, Niederlande; Bea C. M. Campforts, Abteilung für Psychiatrie und Neuropsychologie, School for Mental Health and Neuroscience, Universität Maastricht, Niederlande; Constance T. R. M. Stumpel, Abteilung für klinische Genetik und Schule für Onkologie und Entwicklungsbiologie, Maastricht University Medical Centre, Niederlande; Thérèse A. M. J. van Amelsvoort, Abteilung für Psychiatrie und Neuropsychologie, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University, Niederlande; Claudia Vingerhoets, Abteilung für Psychiatrie und Neuropsychologie, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University, Niederlande; Heeren Loo Zorggroep, Niederlande; und Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin, Amsterdam University Medical Centre, Niederlande

Korrespondenz: Dr. Maarten Otter. E-Mail: m.otter@maastrichtuniversity.nl Erstmals eingegangen am 1. August 2020, endgültige Überarbeitung am 23. Dezember 2020, angenommen am 27. Dezember 2020

Datenverfügbarkeit

Die Daten in dieser Studie sind nicht öffentlich zugänglich.

Ergänzendes Material

Ergänzendes Material ist online unter <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.8> verfügbar.

Danksagung

Wir danken dem Triple-X-Support-Netzwerk in den Niederlanden für die Unterstützung bei der Rekrutierung von Teilnehmern mit TXS und Kontrollpersonen sowie für die hilfreichen Anregungen beim Design dieser Studie.

Autorenbeiträge

M.O., C.T.R.M.S. und T.A.M.J.v.A. formulierten die Forschungsfragen. M.O. und T.A.M.J.v.A. entwarfen die Studie. M.O. und B.C.M.C. führten die Studie durch. M.O., P.M.L.C. und C.V. analysierten die Daten, und M.O., C.T.R.M.S., T.A.M.J.v.A. und C.V. schrieben das Manuskript, mit Unterstützung aller anderen Autoren.

Finanzierung

Diese Forschung wurde nicht durch einen spezifischen Zuschuss von einer Förderorganisation, einem kommerziellen Unternehmen oder einem gemeinnützigen Sektor unterstützt.

Interessenbekundung

Keine.

Die ICMJE-Formulare befinden sich im ergänzenden Material, online verfügbar unter <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.8>

Referenzen

- Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM, MacGregor TN, Maclean N, Harnden DG. Evidence for the existence of the human "super female". *Lancet* 1959; 274: 423-5.
- Otter M, Schrandner-Stumpel CTRM, Curfs LM. Triple X-Syndrom: ein Überblick über die Literatur. *Eur J Hum Genet* 2010; 18(3): 265-71.
- Viuff MH, Stochholm K, Ulbjerg N, Nielsen BB, Danish Fetal Medicine Study G, Gravholt CH. Nur eine Minderheit der Geschlechtschromosomen-Anomalien wird durch ein nationales pränatales Screening-Programm für Down-Syndrom entdeckt. *Hum Reprod* 2015; 30(10): 2419-26.
- Tuke MA, Ruth KS, Wood AR, Beaumont RN, Tyrrell J, Jones SE, et al. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med* 2019; 21(4): 877-86.
- Skuse D, Printzlau F, Wolstencroft J. Sex chromosome aneuploidies. *Handb Clin Neurol* 2018; 147: 355-76.
- Freilinger P, Kliegel D, Hanig S, Oehl-Jaschkowitz B, Henn W, Meyer J. Behavioral and psychological features in girls and women with triple-X syndrome. *Am J Med Genet A* 2018; 176(11): 2284-91.
- Otter M, Stumpel CTRM, van Amelsvoort T. Client-centred clinical genetic diagnostics. *Adv Ment Health Intell Disabil* 2018; 12(1): 1-10.
- Otter M, Schrandner-Stumpel CT, Didden R, Curfs LM. Der psychiatrische Phänotyp beim Triple-X-Syndrom: neue Hypothesen, dargestellt an zwei Fällen. *Dev Neurorehabil* 2012; 15(3): 233-8.
- Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Schlechter sozioökonomischer Status bei 47,XXX - ein unerwarteter Effekt eines zusätzlichen X-Chromosoms. *Eur J Med Genet* 2013; 56(6): 286-91.
- Morel A, Peyroux E, Leleu A, Favre E, Franck N, Demily C. Overview of social cognitive dysfunctions in rare developmental syndromes with psychiatric phenotype. *Front Pediatr* 2018; 6: 102.
- Cotter J, Granger K, Backx R, Hobbs M, Looi CY, Barnett JH. Social cognitive dysfunction as a clinical marker: a systematic review of meta-analyses across 30 clinical conditions. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 84: 92-9.

- Raznahan A, Parikhshak NN, Chandran V, Blumenthal JD, Clasen LS, Alexander-Bloch AF, et al. Sex-chromosome dosage effects on gene expression in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(28): 7398-403.
- Jowhar Z, Shachar S, Gudla PR, Wangsa D, Torres E, Russ JL, et al. Effects of human sex chromosome dosage on spatial chromosome organization. *Mol Biol Cell* 2018; 29(20): 2458-69.
- Green T, Flash S, Reiss AL. Geschlechtsunterschiede bei psychiatrischen Störungen: was wir von Geschlechtschromosomen-Aneuploidien lernen können. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44(1): 9-21.
- Bishop DV, Jacobs PA, Lachlan K, Wellesley D, Barnicoat A, Boyd PA, et al. Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies. *Arch Dis Child* 2011; 96(10): 954-9.

6

Soziale Beeinträchtigung beim Triple-X-Syndrom

- Navarro-Cobos MJ, Balaton BP, Brown CJ. Gene, die der X-Chromosom-Inaktivierung entkommen: potentielle Mitwirkende am Klinefelter-Syndrom. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020; 184(2): 226-38.
- Hong DS, Hoeft F, Marzelli MJ, Lepage JF, Roeltgen D, Ross J, et al. Influence of the X-chromosome on neuroanatomy: evidence from Turner and Klinefelter syndromes. *J Neurosci* 2014; 34(10): 3509-16.
- Zhang Y, Castillo-Morales A, Jiang M, Zhu Y, Hu L, Urrutia AO, et al. Genes that escape X-inactivation in humans have high intraspecific variability in expression, are associated with mental impairment but are not slow evolving. *Mol Biol Evol* 2013; 30(12): 2588-601.
- Robinson A, Lubs HA, Nielsen J, Sorensen K. Summary of clinical findings: profiles of children with 47,XXY, 47,XXX and 47,XYY karyotypes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; 15(1): 261-6.
- Stewart DA, Netley CT, Park E. Zusammenfassung der klinischen Befunde von Kindern mit 47, XXY, 47, XYY, und 47, XXX Karyotypen. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; 18(4): 1-5.
- Netley CT. Zusammenfassender Überblick über die Verhaltensentwicklung bei Individuen mit neonatal identifizierter X- und Y-Aneuploidie. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1986; 22(3): 293-306.
- Robinson A, Bender BG, Linden MG. Zusammenfassung der klinischen Befunde bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990; 26(4): 225-8.
- Götz M. *The Psychiatric Consequences of Sex Chromosome Abnormalities: A Cohort Study*. University of Edinburgh, 1996.
- Linden MG, Bender BG, Harmon RJ, Mrazek DA, Robinson A. 47,XXX: what is the prognosis? *Pediatrics* 1988; 82(4): 619-30.
- Wilson AC, King J, Bishop DVM. Autismus und soziale Ängstlichkeit bei Kindern mit Geschlechtschromosomen-Trisomien: eine Beobachtungsstudie. *Wellcome Open Res* 2019; 4(32): 32.
- Lenroot RK, Blumenthal JD, Wallace GL, Clasen LS, Lee NR, Giedd JN. A case-control study of brain structure and behavioral characteristics in 47,XXX syndrome. *Genes Brain Behav* 2014; 13(8): 841-9.
- Derogatis LR, Unger R. *Symptom Checklist-90-Revised*. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. John Wiley & Sons, 2010.
- van Elst PC, Otter M, Wijnen F, Junge C. Evaluating the Scope of Language Impairments in a Patient with Triple X Syndrome: A Brief Report. *Dev Neurorehabil* 2020; 23(6): 402-406.

- Urbanus E, van Rijn S, Swaab H. A review of neurocognitive functioning of children with sex chromosome trisomies: identifying targets for early intervention. *Clin Genet* 2020; 97(1): 156-67.
- Babinet MN, Rigard C, Peyroux E, Dragomir AR, Plotton I, Lejeune H, et al. [Soziale Kognitionstörungen beim Klinefelter-Syndrom: ein spezifischer Phänotyp? (KS)]. *Encephale* 2017; 43(5): 423-8.
- van Rijn S, Swaab H, Aleman A, Kahn RS. X-chromosomale Effekte auf soziale kognitive Verarbeitung und Emotionsregulation: eine Studie mit Klinefelter-Männern (47,XXY). *Schizophr Res* 2006; 84(2-3): 194-203.
- Wolstencroft J, Skuse D. Social skills and relationships in Turner syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32(2): 85-91.
-

- Velthorst E, Levine SZ, Henquet C, de Haan L, van Os J, Myin-Germeys I, et al. To cut a short test even shorter: reliability and validity of a brief assessment of intellectual ability in schizophrenia-a control-case family study. *Cogn Neuropsychiatry* 2013; 18(6): 574-93.
- Achenbach TM, Rescorla LA. *Manual for the ASEBA Adult Forms & Profiles*. University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families, 2003.
- Tenneij NH, Koot HM. Eine vorläufige Untersuchung des Nutzens der Adult Behavior Checklist bei der Beurteilung von Psychopathologie bei Menschen mit niedrigem IQ. *J Appl Res Intellect Disabil* 2007; 20(5): 391-400.
- Chan W, Smith LE, Hong J, Greenberg JS, Mailick MR. Validierung der Social Responsiveness Scale für Erwachsene mit Autismus. *Autism Res* 2017; 10(10): 1663-71.
- Constantino JN, Gruber CP, Noens IL, De la Marche MF, Scholte EM. *SRS-A the Social Responsiveness Scale for Adults (Niederländisches Handbuch)*. Hogrefe, 2012.
- Constantino JN, Gruber CP. *Social Responsiveness Scale: Manual*. Western Psychological Services, 2005.
- De la Marche W, Noens I, Luts J, Scholte E, Van Huffel S, Steyaert J. Quantitative autism traits in first degree relatives: evidence for the broader autism phenotype in fathers, but not in mothers and siblings. *Autism* 2012; 16(3): 247-60.
- Cambridge Cognition, Emotion Recognition Task (ERT). In *CANTAB Research Suite 6 Test Administration Guide*: Ch. 10. Cambridge Cognition Ltd, 2014.
- Robinson A, Bender BG, Linden MG. Prognose von pränatal diagnostizierten Kindern mit Geschlechtschromosomen-Aneuploidie. *Am J Med Genet* 1992; 44(3): 365-8.
- Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, Reicks A, Wilson R, Cordeiro L, et al. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: a comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 2016; 170(11): 2870-81.
- Fry A, Littlejohns TJ, Sudlow C, Doherty N, Adamska L, Sprosen T, et al. Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of UK bio-bank participants with those of the general population. *Am J Epidemiol* 2017; 186(9): 1026-34.
- Ratcliffe SG, Murray L, Teague P. Edinburgh study of growth and development of children with sex chromosome abnormalities. III. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1986; 22(3): 73-118.
- Webb SJ, Neuhaus E, Faja S. Face perception and learning in autism spectrum disorders. *Q J Exp Psychol (Hove)* 2017; 70(5): 970-86.
- Mazzola F, Seigal A, MacAskill A, Corden B, Lawrence K, Skuse DH. Eye Tracking und Furchterkennungsdefizite beim Turner-Syndrom. *Soc Neurosci* 2006; 1(3-4): 259-69.
- Garman HD, Spaulding CJ, Webb SJ, Mikami AY, Morris JP, Lerner MD. Wanting it too much: an inverse relation between social motivation and facial emotion recognition in autism spectrum disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2016; 47(6): 890-902.
- Wainer-Katsir K, Linial M. Chromosome X factors and phenotype variability. *Obstet Gynecol Rep* 2019; 3(1): 1-3.



