


# Frühe Auswirkungen von Geschlechtschromosomen-Trisomien auf die Symptomatik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kleinkindern

Kimberly Kuiper<sup>1,2</sup>  | Hanna Swaab<sup>1,2</sup> | Nicole Tartaglia<sup>3,4</sup> | Sophie van Rijn<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinische Neuroentwicklungswissenschaften, Universität Leiden, Leiden, Niederlande

<sup>2</sup>Leidener Institut für Gehirn und Kognition, Leiden, die Niederlande

<sup>3</sup>eXtraordinarY Kids Clinic, Entwicklungspädiatrie, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado, USA

<sup>4</sup>Abteilung für Kinderheilkunde, Medizinische Fakultät der Universität von Colorado, Aurora, Colorado, USA

## Korrespondenz

Sophie van Rijn, Klinische Neuroentwicklungswissenschaften, Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften, Universität Leiden, PO Box 9500, 2300 RA Leiden, Niederlande.  
E-Mail: srijn@fsw.leidenuniv.nl

## Informationen zur Finanzierung

National Institutes of Health, Zuschuss-/Bewilligungsnummer: UL1 TR002535; Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, Zuschuss-/Vergabenummer: 016.165.397

## Abstrakt

Personen mit Geschlechtschromosomen-Trisomien ([SCT], XXX, XXY und XYY)) haben ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsprobleme, da ein erheblicher Teil der Geschlechts-Chromosomen-Gene die Gehirnfunktion beeinflusst. Es wurde auch ein erhöhtes Risiko für psychopathologische Störungen beschrieben, einschließlich der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Die vorliegende Studie zielte darauf ab, frühe Marker für ADHS zu identifizieren und lieferte die erste Untersuchung der ADHS-Symptomatik bei sehr jungen Kindern mit SGT. Die Vielfalt, Art und

Schweregrad der ADHS-Symptomatik bei 1-6-jährigen Kindern mit SGT ( $n = 104$ ) waren im Vergleich zu bevölkerungsbasierten Kontrollen ( $n = 101$ ) unter Verwendung der Stärken und Schwächen von ADHS-Symptomen und normalem Verhalten (SWAN) Elternbefragung

naire. ADHS-Symptome traten bei SCT signifikant häufiger auf und waren bereits im Kleinkindalter vorhanden als bei den Kontrollen. ADHS-Symptome der Unaufmerksamkeit waren bei allen Karyotypen (XXX, XXY und XYY) signifikant erhöht, Jungen mit XYY zeigten auch signifikant mehr Hyperaktivitäts-/Impulsivitätssymptome als Kontrollen. Die Unaufmerksamkeit war bei SCT im Gegensatz zu den Kontrollen mit zunehmendem Alter stärker ausgeprägt. Innerhalb der SCT-Gruppe wiesen 24 % der Kinder signifikant erhöhte ADHS-Symptome auf klinischem Niveau auf. Bereits im frühen Alter ist SCT mit einem Risiko für ADHS verbunden, was darauf hindeutet, dass das neuroentwicklungsbedingte Risiko in der frühen Gehirnreifung verankert ist. Die Untersuchung dieser genetisch anfälligen Population ermöglicht die prospektive Untersuchung von Risikomarkern, um frühzeitige und präventive Interventionen zu erleichtern.

## 1 | EINFÜHRUNG

Geschlechtschromosomen-Trisomien (SCT) gehören zu den häufigsten chromosomalen Aneuploidien beim Menschen (Hong & Reiss, 2014), mit einer geschätzten Prävalenz von etwa 1 von 650 bis 1000 Lebendgeburten (Berglund et al., 2019);

## KEYWORDS

ADHD, Entwicklungspsychopathologie, Kleinkinder, Syndrom, Geschlechtschromosomen, Trisomie, Karyotyp, die aus SCT resultieren sind 47,XXX (Klinefelter-Syndrom) und 47,XYY (XYY-Syndrom) bei Männern und 47,XXX (Trisomie-X-Syndrom) bei Frauen. Bei vielen Personen mit SCT verzögert sich die Diagnose erheblich oder wird sogar lebenslang nicht gestellt. Schätzungen der Nicht-Diagnose für alle drei

Bojesen et al., 2003; Groth et al., 2013; Morris et al., 2008).





Trisomien reichen von 12 % bis 25 % (Berglund et al., 2019; Bojesen et al., 2003). Klinisch ist SCT durch milde, variable und meist unspezifische körperliche Merkmale gekennzeichnet, einschließlich minimaler Gesichtsdysmorphien, Hochwuchs und abnormaler Muskelspannung (Hypotonie) (Tartaglia et al., 2020). Das klinische Erscheinungsbild von SCT gilt als vielfältig, und Heterogenität in Bezug auf Verhalten und kognitive Ergebnisse ist eher die Regel als die Ausnahme (Giltay & Maiburg, 2010; Groth et al., 2013; Tartaglia et al., 2010). Während das Wissen über den somatischen Phänotyp von SGT reichlich vorhanden ist, ist mehr Forschung zu spezifischen Bereichen des neurokognitiven und neuroverhaltensbezogenen Profils erforderlich (Pieters et al., 2011). Dies ist besonders wichtig, wenn man bedenkt, dass ein signifikanter Anteil der Gene auf dem X-Chromosom mit der Hirnfunktion in Verbindung gebracht wurde und Gene auf dem X-Chromosom mit fast sechsmal höherer Wahrscheinlichkeit an der kognitiven Leistung beteiligt sind als Gene auf den Autosomen (Zechner et al., 2001).

Interessanterweise haben Neuroimaging-Studien bei Personen mit SCT

Es hat sich gezeigt, dass die X- und Y-Chromosomen Auswirkungen auf die Hirnschaltkreise haben, die an der Selbstregulierung beteiligt sind (Hong & Reiss, 2014), die sich auf die Regulierung von Gedanken, Emotionen, Aufmerksamkeit, Verhalten und Impulsen bezieht, um Ziele zu erreichen und angemessen auf die Umwelt zu reagieren (Blair & Diamond, 2008). Solche selbstregulierenden Fähigkeiten sind von großer Bedeutung für das alltägliche Funktionieren und die Lebensqualität, da eine optimale Selbstregulierung eine positive Anpassung und Adaptation fördert, die sich in positiven Beziehungen, Produktivität, Leistung und einem positiven Selbstwertgefühl widerspiegelt (Blair & Diamond, 2008). Aus der Entwicklungsperspektive haben Studien gezeigt, dass Selbstregulation mit wichtigen langfristigen Ergebnissen wie psychischer Gesundheit (Moffitt et al., 2011), sozialer Kompetenz (Bradley & Corwyn, 2007; Bradley & Corwyn, 2013) und akademischen Leistungen (Eisenberg et al., 2010; Vazsonyi & Huang, 2010) verbunden ist, was zeigt, dass Selbstregulation eine wichtige Fähigkeit ist, die in der kindlichen Entwicklung erworben werden muss. Schwierigkeiten bei der Selbstregulierung entsprechen den Arten von psychopathologischen Symptomen, die im SGT beschrieben wurden (van Rijn, 2019), wie z. B. Autismus-Spektrum-Störung (ASD), Stimmungsstörungen, aber insbesondere Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

ADHS ist eine neurologische Entwicklungsstörung, die derzeit als

ADHS wird durch eine Reihe anhaltender und beeinträchtigter kognitiver und verhaltensbezogener Symptome definiert, insbesondere Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität (DSM-5: Association, A.P., 2013). Die Selbstregulierung ist für Menschen mit ADHS von entscheidender Bedeutung, da sie ihre Gefühle, Gedanken und Reaktionen nur schwer steuern können. Bei einer Gesamtprävalenz von 7,2 % von ADHS in der Allgemeinbevölkerung (Elsabbagh et al., 2012) werden in mehreren Studien über alle drei Karyotypen hinweg signifikant erhöhte klinische Werte von ADHS-Symptomen bei SCT berichtet (van Rijn, 2019). Unter Verwendung dimensionaler Messungen über mehrere Studien hinweg liegen die durchschnittlichen Schätzungen des klinischen Ausmaßes von

ADHS-Symptomen für 47,XXY bei 35 % (mit einer Spanne von 27 % bis 42 %), für 47,XXX bei 49 % (mit einer Spanne von 27 bis 52 %) und für 47,XYY bei 69 % (mit einer Spanne von 62 % bis 76 %). Betrachtet man die DSM-Klassifikation, so erfüllen im Durchschnitt 43 % der 47,XXY (mit einer Spanne von 24 % bis 63 %), 49 % der 47,XXX (mit einer Spanne von 25 % bis 49 %) und 36 % der 47,XYY (mit einer Spanne von 11 % bis 52 %) die vollständigen diagnostischen Kriterien für ADHS. Obwohl die Präsentation von ADHS-bezogenen Symptomen bei Personen mit SCT ähnlich variabel ist, sind unaufmerksame Symptome typischerweise bei 47,XXY und 47,XXX am häufigsten, während 47,XYY-Jungen wahrscheinlich auch hyperaktive/impulsive Symptome aufweisen (Tartaglia et al., 2012).

WILEY AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY  
 konzentrierten sich auf Populationen mit einer breiten Altersspanne, einschließlich Teilnehmern von der mittleren Kindheit bis zum Erwachsenenalter. Die Informationen über die frühe Entwicklung vor dem Alter von 6 Jahren sind jedoch äußerst begrenzt (Urbanus, Swaab, et al., 2020a). Dies ist bedauerlich, da dieser Zeitraum in der kindlichen Entwicklung von bedeutenden Fortschritten in der Hirnreifung bei sich typischerweise entwickelnden Kindern geprägt ist (Hensch, 2004), so dass es sich lohnt, die Auswirkungen der Hirnreifung auf das Verhalten in einer genetisch gefährdeten Population zu untersuchen. Da genetische Erkrankungen wie SCT bereits in einem sehr frühen Entwicklungsstadium (bereits vor der Geburt), also noch vor dem Auftreten von klinischem Verhalten, festgestellt werden können, kann die Untersuchung von Kleinkindern mit SCT dazu beitragen, die frühen Entwicklungsfaktoren zu verstehen, die die neurologischen Verhaltensweisen mitbestimmen. Dies wird weitere Erkenntnisse liefern, zusätzlich zu dem, was wir aus der Untersuchung von Kindern mit Psychopathologie nach diagnostischen Kriterien auf der Grundlage von Verhaltensauffälligkeiten gelernt haben. Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um die Entwicklungsauswirkungen des SGT auf die Regulierung von Gedanken, Emotionen, Aufmerksamkeit, Verhalten und Impulsen zu untersuchen, wie sie in den Symptomen von ADHS zum Ausdruck kommen. Anstatt ADHS als ein Alles-oder-nichts-Phänomen zu betrachten, zielte die vorliegende Studie darauf ab, die Variation der ADHS-Symptome zu untersuchen, die ein empfindlicheres Maß für frühe Regulationsdefizite bei Kleinkindern darstellen könnten.

Insgesamt bestand das Ziel der vorliegenden Studie darin, die die Auswirkungen von SCT auf die Entwicklung von ADHS-Symptomen in Bezug auf Vielfalt, Art und Schweregrad in einer internationalen Stichprobe von Kleinkindern (1-6 Jahre) im Vergleich zu einer bevölkerungsbasierten Kontrollstichprobe. Soweit wir wissen, ist die aktuelle Studie die erste, die die neuentwicklungsbedingten Risiken in Bezug auf ADHS-Symptome bei Kleinkindern mit SCT im Kleinkindalter und in der Vorschulzeit untersucht. Der Vergleich von altersbedingten Unterschieden in einer großen Stichprobe von überwiegend pränatal diagnostizierten SCT-Kindern mit gleichaltrigen Kontrollkindern könnte einen prospektiven Einblick in die frühen Auswirkungen von SCT auf die Selbstregulation im sich entwickelnden jungen Gehirn geben. Darüber hinaus ermöglichte unsere Studie durch die Identifizierung der Rekrutierungsstrategie auch eine empirische Untersuchung phänotypischer Unterschiede innerhalb der SKT-Gruppe. Aufgrund der Fortschritte in der nicht-invasiven pränatalen Testtechnologie ist zu erwarten, dass die Zahl der pränatalen Diagnosen von SGT in den kommenden Jahren erheblich ansteigen wird (Tartaglia et al., 2020). Kenntnisse über die frühe Entwicklung werden daher auch dringend benötigt, um die genetische Beratung zu lenken und die klinische Versorgung zu verbessern.

Die aktuelle Studie ist Teil einer größeren internationalen Längsschnittstudie (die TRIXY Early Childhood Study, an der Universität Leiden in den Niederlanden, einschließlich Forschungsstandorten in den Niederlanden und den Vereinigten Staaten von Amerika [USA]). Die TRIXY Early Childhood Study untersucht die soziale, emotionale und verhaltensbezogene Entwicklung von Kindern mit einer Trisomie der X/Y-Chromosomen (TRIXY, <https://www.universiteitleiden.nl/en/social-behavioural-sciences/education-and-ch>)

## 2 | METHODS

### 2.1 | Teilnehmer

ild-studies/trixycenterofexpertise). In die aktuelle Studie wurden Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 6 Jahren (bei Studienbeginn) einbezogen.

Insgesamt 104 Kinder mit SCT und einem Durchschnittsalter von 43,85 Monaten

( $SD = 22,57$ , Spanne 11-86 Monate) und 101 bevölkerungsbasierte Kontrollen (Kontrollgruppe = CG) mit einem Durchschnittsalter von 43,30 Monaten ( $SD = 19,50$ , Spanne 12-77 Monate) nahmen mit ihrer primären Betreuungsperson teil. Elterliche

Die Bildung der primären Betreuungsperson, die anhand der Hollingshead-Kennzahlen für den Bildungsstand bewertet wurde, zeigte, dass die meisten primären Betreuungspersonen mindestens einen höheren Schulabschluss oder eine Ausbildung hatten (SCT:  $MD = 5,95$ ,  $SD = 1,16$ , CG:  $MD = 5,61$ ,  $SD = 1,39$ ). Die SCT und CGs unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das Alter ( $t[203] = 0,186$ ,  $p = 0,852$ ) und die elterliche Bildung ( $t[203] = 1,891$ ,  $p = 0,060$ ). Hingegen gab es Gruppenunterschiede in Bezug auf die Geschlechterverteilung

(d.h. in der CG-Gruppe waren erwartungsgemäß deutlich mehr Mädchen als in der SGT-Gruppe:  $X^2[1, N = 205] = 12,698$ ,  $p < 0,001$ ). Was den Zeitpunkt der SCT-Diagnose betrifft, so wurde bei 71 Kindern (68,3 %) eine pränatale Diagnose gestellt (d. h. aufgrund einer (routinemäßiges) pränatales Screening, auffällige Ultraschallbefunde oder fortgeschrittenes Alter der Mutter) gegenüber 33 Kindern (31,7 %) mit einer postnatalen Diagnose (d. h. aufgrund von Entwicklungsverzögerungen, körperlichen und/oder Wachstumsproblemen oder medizinischen Bedenken). Mehr als die Hälfte der Kinder mit XXY hatte keine

eine Testosteronersatztherapie erhalten (51,0 %,  $n = 25$ ), und zwar zu einem beliebigen Zeitpunkt

Zeit in ihrer Entwicklung. Hinsichtlich der ADHS-Diagnose in der Familie zeigten die Berichte der Eltern, dass in der SGT-Gruppe 13 Eltern (12,5 %) und sieben Geschwister (6,7 %) eine ADHS-Diagnose hatten.

Kinder mit SCT wurden aus zwei Einrichtungen rekrutiert: zum einen aus dem Fachzentrum für Trisomie der X- und Y-Chromosomen (TRIXY) der Universität Leiden.

Universität in den Niederlanden ( $n = 46$ ), an der Kinder aus allen niederländischsprachigen Ländern in Westeuropa und zweitens die extraordinary Kids Clinic in Developmental Pediatrics am Children's Hospital Colorado in Denver, USA ( $n = 58$ ), für die Kinder aus dem ganzen Land rekrutiert wurden.

USA. Die Rekrutierung von Kindern mit SCT erfolgte mit Hilfe von klinischen Genetikabteilungen, Kinderärzten und nationalen Interessenvertretungs- oder Selbsthilfegruppen für (Eltern von) Personen mit SCT mit Hilfe von Rekrutierungsflyern und Postings im Internet (z. B. TRIXY-Website und die Facebook-Seite extraordinary Kids). Für die SCT-Gruppe wurde ein Erfassungsfehler festgestellt, und es wurden drei Untergruppen identifiziert: (a) "aktive prospektive Nachsorge" (51,0 % der SGT-Gruppe), (b) "informationssuchende Eltern" (29,8 % der SGT-Gruppe) und (c) "klinisch überwiesene Fälle" (19,2 % der SGT-Gruppe). Die Kontrollteilnehmer wurden aus Grundschulen und Kindertagesstätten im westlichen Teil der Niederlande rekrutiert.

Alle Teilnehmer waren niederländisch- oder englischsprachig

(Kind und Elternteil) und hatten weder eine traumatische Hirnverletzung noch eine schwere Hör- oder Sehbehinderung oder Farbenblindheit. Bei den Kindern in der SCT-Gruppe wurde eine Trisomie in mindestens 80 % der Zellen durch eine Standard-Karyotypisierung bestätigt. Die Forscher forderten die Eltern auf, eine Kopie des Karyotypisierungsberichts des Kindes vorzulegen, der von ihrem Arzt zum Zeitpunkt der Diagnose erstellt wurde. Die Karyotypisierung des Kindes wurde von klinischen genetischen Abteilungen auf der Grundlage der entsprechenden Richtlinien für die chromosomale Karyotypisierung durchgeführt. Bei den Kontrollen wurde aus ethischen Gründen kein genetisches Screening durchgeführt. Diese Kinder wurden als repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung angesehen, und da die Prävalenz von SCT bei etwa 1:1000 liegt, wurde das Risiko, ein oder mehrere Kinder mit nicht diagnostiziertem SCT in der Kontrollgruppe zu haben, als minimal und akzeptabel angesehen.

Diese Studie wurde von der Medizinischen Forschungs- und Ethikkommission des Medizinischen Zentrums der Universität Leiden in den Niederlanden und dem Colorado Multiple Institutional Review Board (COMIRB) in den USA genehmigt. Forscher der Universität Leiden waren für das Projekt- und Datenmanagement verantwortlich (d. h. Schulung und Überwachung der Forscher, Verarbeitung und Auswertung der Daten). Von allen Eltern/Erziehungsberechtigten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Der primär betreuende Elternteil (zu 92 % die Mutter) des Kindes füllte die Fragebögen entweder auf Niederländisch oder auf Englisch mit Hilfe der Online-Umfrage-Software Qualtrics (<http://www.qualtrics.com/>) aus.

## 2.3 | Instrumente

### 2.3.1 | ADHS-Symptome

Die Stärken und Schwächen von ADHS-Symptomen und Normalverhalten (SWAN) wurden als Screening-Instrument für ADHS-Symptome ausgewählt. Der SWAN ist ein Fragebogen für Eltern, der entwickelt wurde, um das gesamte Spektrum der Aufmerksamkeitsfähigkeiten sowohl in nicht-klinischen als auch in klinischen Populationen zu erfassen (Swanson et al., 2012). Die SWAN-Bewertungsskala liefert eine kontinuierliche Verteilung positiver und negativer Beurteilungen des Aufmerksamkeitsverhaltens (Polderman et al., 2007; Swanson et al., 2012), wobei eine 7-Punkte-Skala verwendet wird, die im durchschnittlichen Verhalten verankert ist

(d.h. weit unter dem Durchschnitt = 3, unter dem Durchschnitt = 2, etwas unter dem Durchschnitt

durchschnittlich = 1, durchschnittlich = 0, etwas überdurchschnittlich = -1, überdurchschnittlich = -2 und weit überdurchschnittlich = -3). Der Fragebogen besteht aus 18 Items, die die 18 ADHS-Symptome des DSM-5 widerspiegeln, unterteilt in in zwei Subskalen mit neun Items, die den Bereichen Unaufmerksamkeit (Items 1-9) und Hyperaktivität/Impulsivität (Items 10-18) entsprechen. Positive Werte zeigen an, dass die Eltern von überdurchschnittlichen Schwierigkeiten bei der Aufmerksamkeitsfähigkeit berichten, während negative Werte bessere Fähigkeiten als der Durchschnitt anzeigen. Der Mittelwert aller 18 Items ergibt den kombinierten Skalenwert, und es gibt auch mittlere Gesamtsubskalenwerte für die Unaufmerksamkeits-Items und die neun Hyperaktivitäts-/Impulsivitäts-Items. Die Skalen zeigen Berichten zufolge eine gute interne Konsistenz, Validität und Reliabilität in verschiedenen internationalen Stichproben und Studien (Polderman et al., 2007; Swanson et al., 2012, 2017). In der vorliegenden Studie betragen die internen Konsistenzkoeffizienten 0,91 (kombiniert), 0,87 (Unaufmerksamkeit) und 0,87 (Hyperaktivität/Impulsivität), was auf eine gute bis ausgezeichnete interne Validität hinweist.

Für die Analysen wurden die Rohwerte des SWAN verwendet, um Kinder mit SCT und CG zu vergleichen. Darüber hinaus wurde zur Beurteilung des klinischen Risikos ein Cut-off-Score verwendet. Die Cut-off-Scores für die SWAN-Subskalen wurden nach den Richtlinien von Swanson et al. (2012), den Entwicklern der SWAN, berechnet.

## 2.4 | Statistische Analysen

des SWAN, indem der Mittelwert + 1,65 SD (in z-Scores) aus der Kontrollstichprobe als Cut-off verwendet wird. Diese Methode wurde in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Methoden verifiziert und hat sich als nützlich erwiesen bei der Identifizierung von die abnorme Prävalenz von ADHS-Symptomen bei 4 % der Bevölkerung (für eine Übersicht: siehe Brites et al. (2015)). In der aktuellen Studie lagen die Cut-off-Werte bei 0,52 (Subskala Unaufmerksamkeit) und 0,79 (Subskala Hyperaktivität/Impulsivität) und führten entweder zur Kategorie "unter" oder "gefährdet". Da die Items des SWAN-Tests genau die 18 DSM-5-Diagnosekriterien für ADHS enthalten, konnten die Teilnehmer in einen der DSM-ADHS-Subtypen eingeordnet werden. Dies geschah in Anlehnung an die Schritte von Tartaglia et al. (2010), die den Vorgänger des SWAN bei einer ähnlichen Stichprobe verwendeten. Die Teilnehmer erfüllten die Kriterien für ADHS, wenn sie bei sechs der neun unaufmerksamen Items (ADHS-Unaufmerksam Subtyp) oder bei sechs der neun hyperaktiven/impulsiven Items (ADHS-hyperaktiver/impulsiver Subtyp) oder bei sechs der neun Items sowohl im unaufmerksamen als auch im hyperaktiven/impulsiven Bereich (ADHS-kombinierter Subtyp) mäßige bis schwere Symptome aufwiesen.

### 2.4.2 | Altersgruppen

Die Teilnehmer wurden je nach Alter in drei Gruppen eingeteilt: (a) 1-2-jährige Gruppe (11-35 Monate), (b) 3-4-jährige Gruppe (36-59 Monate) und (c) 5-6-jährige Gruppe (60-86 Monate).

### 2.4.3 | Analysen

Für die statistischen Analysen wurde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 25 verwendet. Allgemeine Gruppenvergleiche wurden mit *t-Tests für unabhängige Stichproben* durchgeführt. Korrelationen zwischen Alter und ADHS-Symptomen innerhalb der Forschungsgruppen wurden mithilfe der Pearson-Korrelationsanalyse untersucht. Gruppenunterschiede bei den ADHS-Symptomen wurden mit Hilfe einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) innerhalb der einzelnen Altersgruppen untersucht, um den Entwicklungsverlauf zu ermitteln. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter und ADHS-Symptomen wurden Korrelationsanalysen innerhalb des SGT ohne den IQ als Kovariate durchgeführt. Dieser Ansatz basiert auf der Arbeit von Dennis et al. (2009), die argumentiert haben, dass die Korrektur für den IQ entwicklungsbedingte Schwachstellen verdecken kann, die auf gemeinsame Prozesse in der allgemeinen Gehirnentwicklung zurückzuführen sind, was zu Fehlern vom Typ 2 (falsch-negative Ergebnisse) führt. Die Effektgrößen für t-Test-Analysen wurden mit Cohen's *d* berechnet, wobei 0,2 ein

klein, 0,5 für einen mittleren und 0,8 für einen großen Effekt (Cohen, 1977). Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  (zweiseitige Prüfung) festgelegt. Nach Abschluss der Analysen wurden Teilnehmer mit extremen Ausreißern bei einer der drei SWAN-Variablen ( $Z > 3$ ) identifiziert und alle Analysen ohne diese Teilnehmer erneut durchgeführt, um ihren Einfluss auf die Ergebnisse zu bewerten. Falls zutreffend, wird der Einfluss der Ausreißer im Abschnitt Ergebnisse beschrieben.

## 3 | RESULTS

### 3.1 | ADHD Symptomatik

Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte der SWAN-Ratingskala für die SGT-Gruppe und die Kontrollgruppe. *T-Tests mit unabhängigen Stichproben* wurden verwendet, um die Unterschiede in den Mittelwerten der SWAN-(Sub-)Skalen zwischen den Gruppen zu testen. Kinder mit SGT hatten signifikant mehr ADHS-Symptome im Allgemeinen und speziell mehr unaufmerksame ADHS-Symptome als die Kontrollgruppe, mit mittleren Effektstärken (siehe Tabelle 1). Bei den hyperaktiven/impulsiven ADHS-Symptomen gab es keinen signifikanten Unterschied in den Mittelwerten zwischen Kindern mit SCT und den Kontrollen.

### 3.2 | Karyotypen

Um zu untersuchen, ob diese verstärkten ADHS-Symptome bei allen SCT-Karyotypen vorhanden waren, wurden für jeden Karyotyp separate t-Tests mit unabhängigen Stichproben durchgeführt, um die Mittelwertunterschiede auf den SWAN-(Unter-)Skalen zu testen. Kinder mit SCT wurden mit gleichaltrigen Kontrollkindern verglichen, die nach Geschlecht gematcht waren (XXX vs. XX, XXY vs. XY und XYY vs. XY). Deskriptive und t-Test-Statistiken sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Bei Mädchen mit XXX berichteten die Eltern über signifikant mehr ADHS-Symptome im Allgemeinen und speziell über mehr unaufmerksame ADHS-Symptome im Vergleich zu Kontrollmädchen, mit mittleren bis großen Effektstärken. Es gab kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollmädchen bei hyperaktiven/impulsiven ADHS-Symptomen ( $p = 0,211$ ). Bei Jungen mit XXY berichteten die Eltern auch signifikant mehr unaufmerksame ADHS-Symptome im Vergleich zur Kontrollgruppe Jungen, mit einer mittleren Effektgröße. Bei den hyperaktiven/impulsiven ADHS-Symptomen gab es keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrolljungen ( $t = -1,248, p = 0,215$ ) und ADHS-Symptome insgesamt ( $t = 0,746, p = 0,458$ ). Schließlich berichteten die Eltern von Jungen mit XYY im Vergleich zu den Kontrolljungen im Allgemeinen signifikant mehr ADHS-Symptome, mit

TA BL E 1 Mittelwerte, SD und t-Test-Statistiken für SCT- und CG-Gruppen für ADHS-Symptome

SCT (N =	104)CG (N =	Gruppenunterschiede		
M ± SD	M ± SD	t	p	Cohens d
SWAN-Kombination 0,03 ± 0,68-0,30 ±				



SWAN-Unaufmerksamkeit	0,09 ± 0,72-0	
45 ±		0,595,78 < 0,0010,8
SWAN-hyperaktiv/impulsiv-0		
2 ± 0,75-0		
5 ±		0,571.460.1460.2

*Anmerkung:* Negative Mittelwerte stehen für überdurchschnittliche SWAN-Werte, da die Beeinträchtigung als positiver bewertet wird.

Abkürzungen: CG, Kontrollgruppe; SCT, Geschlechtschromosomen-Trisomien; SWAN, Stärken und Schwächen der ADHS-Symptome und des Normalverhaltens.

T A B L E 2A D H S- Sy m pt o m e zw isc he n de n Gr up pe n: k-	d	
		1.1
	p	<0.001
	M ± SD	
XY	-0.26 ± 0.46	
(N		
=	-0.43 ± 0.53	
44	-0.09 ± 0.52	
)		
	M ± SD	
XY	0.41 ± 0.72	
Y		
(N		
=	0.33 ± 0.78	
22	0.50 ± 0.75	
)		
	d	
	-	
	p	n. s.
		n. s.
	M ± SD	
XY	-0.26 ± 0.46	
(N		
=	-0.43 ± 0.53	
44	-0.09 ± 0.52	
)		
	M ± SD	
XX	-0.18 ± 0.60	
Y		
(N		
=	-0.11 ± 0.63	
49	-0.24 ± 0.67	
)		
	d	
	0.7	
	p	<0.01
		<0.001
	M ± SD	
XX	-0.33 ± 0.56	
(N		
=	-0.46 ± 0.63	
57	-0.20 ± 0.61	
)		
	M ± SD	
XX	0.09 ± 0.65	
X		
(N		
=	0.21 ± 0.74	
33	-0.03 ± 0.70	
)		

Anmerkung: Negative Mittelwerte stehen für überdurchschnittliche SWAN-N-Werte, da die Beeinträchtigung als positiver bewertet wird. Abkürzungen: SWAN, SWAN-N, N.

Schwierigkeiten sowohl im Bereich der Unaufmerksamkeit als auch im Bereich der Hyperaktivität/Impulsivität, mit großen Effektstärken. Somit wurden bei allen Karyotypen vermehrt ADHS-Symptome festgestellt, wobei die Schwierigkeiten hauptsächlich im Bereich der Unaufmerksamkeit lagen. In der XY-Gruppe waren die ADHS-Symptome ausgeprägter und umfassten neben den Unaufmerksamkeitsschwierigkeiten auch Probleme im hyperaktiven/impulsiven Bereich.

### 3.3 | Altersbedingte Auswirkungen

Angesichts der Feststellung, dass bei allen Kindern mit SCT erhöhte ADHS-Symptome mit nur geringen karyotypspezifischen Unterschieden auftraten, und der Tatsache, dass alle Altersgruppen über alle Karyotypen hinweg gleichmäßig vertreten waren, konnten wir die Auswirkungen des Alters auf die ADHS-Symptome in der gesamten SCT-Gruppe über den Karyotyp hinaus untersuchen. Um den Entwicklungsverlauf der ADHS-Symptome bei Kindern mit SCT und Kontrollpersonen zu untersuchen, wurden innerhalb der SCT- und Kontrollgruppen separate Korrelationsanalysen zwischen dem Alter und den drei SWAN-(Unter-)Skalen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Unaufmerksamkeit.

ADHS-Symptome in der SCT-Gruppe ( $r = 0,234, p < 0,02$ ), während in der Kontrollgruppe bestand kein solcher Zusammenhang ( $r = 0,022, p = 0,824$ ). Mit Hilfe der Fisher-Transformation  $r$ -zu- $z$  wurde die Signifikanz des Unterschieds zwischen den beiden Korrelationskoeffizienten getestet

und ergaben einen grenzwertig signifikanten Unterschied in der Stärke der Korrelation ( $z = 1,53, einseitiges p = 0,063$ ). Darüber hinaus bestand in beiden Gruppen kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und den gesamten ADHS-Symptomen (SCT:  $r = 0,158, p = 0,109, CG: r = -0,040, p = 0,681$ ), und Alter sowie hyperaktive/impulsive ADHS-Symptome (SCT:  $r = 0,060, p = 0,519, CG: r = -0,098, p = 0,331$ ). Mit anderen Worten, unaufmerksam

Bei Kindern mit SCT nahmen die ADHS-Symptome mit dem Alter zu, während bei den Kontrollpersonen die ADHS-Symptome nicht mit dem Alter zusammenhingen und über alle Altersstufen hinweg relativ ähnlich auftraten. Um weiter zu ermitteln, welche spezifischen Altersgruppen die Unterschiede zwischen SCT und Kontrollen in Bezug auf den Altersverlauf im Querschnitt vorantreiben könnten, wurden die Teilnehmer in drei Altersgruppen (1-2 Jahre, 3-4 Jahre, 5-6 Jahre) eingeteilt und separate post-hoc ANOVAs innerhalb jeder Altersgruppe mit ADHS-Symptomen (SWAN kombinierte Skala, SWAN Unaufmerksamkeitssubskala, SWAN hyperaktive/impulsive Subskala) als abhängige Variablen und Forschungsgruppe (SCT vs. CG) als unabhängige Variable durchgeführt. Tabelle 3 zeigt die deskriptiven Statistiken für alle ANOVAs (siehe auch Abbildung 1).

In der Altersgruppe der 1-2-Jährigen zeigten univariate ANOVAs für die SWAN-(Sub-)Skalen signifikante Unterschiede zwischen SGT und Kontrollen nur für unaufmerksame ADHS-Symptome, mit einer großen Effektgröße. Keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen SGT und Kontrollen wurden für die gesamten ADHS-Symptome oder die hyperaktiven/impulsiven ADHS-Symptome

gefunden. Mit anderen Worten: 1-2-jährige Kinder mit SCT zeigten keine erhöhte Hyperaktivität oder Impulsivität, aber mehr Unaufmerksamkeit im Vergleich zu den Kontrollen. In den Gruppen der 3-4- und 5-6-Jährigen zeigten univariate ANOVAs für die SWAN-(Sub-)Skalen signifikante Unterschiede für die ADHS-Gesamtsymptome und die unaufmerksamen ADHS-Symptome, mit mittleren Effektstärken in der jüngeren Gruppe und großen Effektstärken in der älteren Gruppe. Es wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede für hyperaktive/impulsive ADHS-Symptome gefunden, was darauf hindeutet, dass Kinder mit SCT bei 3-6-Jährigen

T A B L E 3A D H S- Sym ptom e in	5- 6- Jä hri ge	CG (N = 27)	M ± SD	-0.27 ± 0.52 -0.40 ± 0.62 -0.15 ± 0.53	SCT (N = 29)	M ± SD	0.24 ± 0.86 0.38 ± 0.98 0.09 ± 0.89	d	0.7	p	<0.02* <0.01*												
												n.s.											
3- 4- Jä hri ge	CG (N = 43)	M ± SD	-0.33 ± 0.53 -0.44 ± 0.54 -0.23 ± 0.65	SCT (N = 40)	M ± SD	-0.05 ± 0.61 -0.01 ± 0.63 -0.09 ± 0.67	d	0.5	0.7	p	<0.05* <0.01*												
												n.s.											
												CG (N = 31)	M ± SD	-0.28 ± 0.51 -0.50 ± 0.64 -0.05 ± 0.50	SCT (N = 35)	M ± SD	-0.04 ± 0.55 -0.06 ± 0.47 -0.03 ± 0.71	d	0.8	-	p	<0.01* n.s.	
																							n.s.

Anmerku  
ng:  
Negative  
Mittelwer  
te  
stehen  
für  
überdurt  
schnittli  
che  
Werte im  
SWAN-  
Test, da  
die  
Beeinträ  
chtigung  
als  
positiver  
bewertet  
wird.  
Effektgrö  
ßen  
werden  
in  
Cohen's  
d  
angegeb  
en.  
Abkürzu  
ng:  
SWAN,  
Stärken  
und  
Schwäc  
hen von  
ADHS-  
Sympto  
men  
und  
normale  
m  
Verhalte  
n.  
\*Signifik  
ant bei p  
< 0,05.

im Vergleich zu den Kontrollen ähnlich hoch. Mit anderen Worten: Die 3-6-jährigen Kinder mit SGT zeigten im Vergleich zu den Kontrollpersonen keine erhöhte Hyperaktivität oder Impulsivität, aber mehr ADHS-Symptome im Allgemeinen und mehr unaufmerksame Verhaltensweisen.

### 3.4 | Klinisches Risiko

Neben den durchschnittlichen Ergebnissen interessierte uns auch, wie viele der Kinder mit SCT Werte oberhalb des klinischen Cut-offs aufwiesen, was auf die

Schweregrad der ADHS-Symptome und das erhöhte Risiko für eine ADHS-Symptomatik. Auf der Grundlage des Cut-Off-Scores (berechnet aus dem Z + 1,65 SD im CG jeder Subskala) lag die Anzahl der Kinder mit SCT über dem Cut-Off-Wert.

wurden durch die Gesamtzahl der SCT-Teilnehmer geteilt. Die Ergebnisse zeigten, dass 24,0 % der Kinder mit SCT signifikante unaufmerksame ADHS-Symptome aufwiesen, während 10,6 % der SCT-Kinder hyperaktive und impulsive ADHS-Symptome oberhalb des klinischen Cut-offs hatten.

Eine weitere Untersuchung dieser Gruppe von Kindern ergab, dass die meisten von ihnen älter als 5 Jahre waren. Da der SWAN-Fragebogen die 18 DSM-5-Diagnosekriterien für ADHS enthält, war es auch möglich, diese Kinder auf der Grundlage der Ergebnisse der Elternberichte einem von drei Subtypen von ADHS zuzuordnen (ähnlich wie bei den DSM-5-Subtypen): ADHS - unaufmerksamem Subtyp, ADHS - hyperaktiver/impulsiver Subtyp und ADHS - kombinierter Subtyp. Es wurde eine vierte Kategorie einbezogen, die kein ADHS darstellt. Für diese Teilanalyse wurden nur Kinder mit SCT im Alter von 5 Jahren und älter untersucht. Fast die Hälfte (44,8 %) der 5-6-jährigen Kinder erfüllte die Verhaltenskriterien für ADHS, wobei 31,0 % überwiegend unaufmerksame Symptome und 13,8 % sowohl unaufmerksame als auch hyperaktive/impulsive Symptome (kombiniert) aufwiesen.

### 3.5 | Zusätzliche Analysen (Erfassungsfehler und Rekrutierungsort)

#### 3.5.1 | Erhebungsfehler

Um zu untersuchen, ob ein Erfassungsfehler für das erhöhte Risiko für ADHS-Symptome relevant war, wurden drei separate ANOVAs zwischen den Probanden durchgeführt, wobei ADHS-Symptome (SWAN kombiniert, Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität (Unterskalen)) als abhängige Variablen und der Erfassungsfehler innerhalb der SGT-Gruppe (prospektive Nachuntersuchung, informationssuchende Eltern, klinisch überwiesene Fälle) als unabhängige Variable verwendet wurden. Da sich das Alter zwischen den drei Gruppen nicht signifikant unterschied, wurde es nicht als Kovariate in die Analyse einbezogen. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Ausmaß der ADHS-Symptome (Pillai's trace = 0,052, F[6200] = 0,884, p = 0,508): Die Art und Weise, wie die Kinder in die Studie aufgenommen wurden, schien keinen Einfluss auf das Ausmaß

der ADHS-Symptome zu haben (siehe auch Tabelle 4).

### 3.5.2 | Rekrutierungsseite

Um zu untersuchen, ob der Ort der Rekrutierung für das erhöhte Risiko für ADHS-Symptome bei Kindern mit SCT relevant ist, wurden drei verschiedene

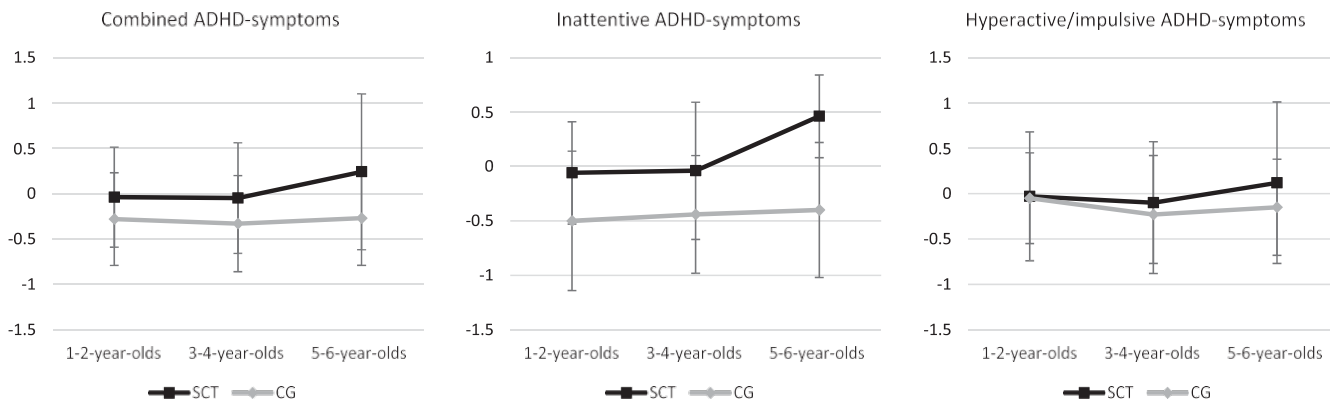


ABBILDUNG 1 Mittlere Punktzahlen für die ADHS-Symptomatik in verschiedenen Altersstufen: SCT versus CG. ADHD, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; CG, Kontrollgruppe; SCT, Geschlechtschromosomen-Trisomien

TA BL E 4 Unterschiede bei ADHS-Symptomen: Erhebungsfehler in der SGT-Gruppe

	Prospektive Nachuntersuchung (N = 53)	Informationssuchen de Eltern (N = 31)	Klinisch überwiesene Fälle (N = 20)	p
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	
SWAN kombiniert	-0.03 ± 0.73	-0.03 ± 0.57	0.30 ± 0.68	0.142
SWAN-Unaufmerksamkeit	0.01 ± 0.78	0.04 ± 0.51	0.37 ± 0.78	0.137
SWAN Hyperaktivität/Impulsivität	-0.06 ± 0.75	-0.10 ± 0.75	0.23 ± 0.74	0.248

Anmerkung: Negative Mittelwerte stehen für überdurchschnittliche SWAN-Werte, da die Beeinträchtigung als positiver bewertet wird. Abkürzungen: SCT, Geschlechtschromosomen-Trisomien; SWAN, Stärken und Schwächen der ADHS-Symptome und des Normalverhaltens.

wurden ANCOVAs mit ADHS-Symptomen (kombinierte SWAN-Skala, Unaufmerksamkeitsskala und Hyperaktivitäts-/Impulsivitätsskala) als abhängige Variablen und dem Rekrutierungsort (Niederlande, USA) als unabhängige Variable durchgeführt. Da sich das Alter zwischen den beiden Gruppen signifikant unterscheidet (d. h. die SGT-Kinder aus den USA sind signifikant jünger), wurde es ebenfalls als Kovariate in die Analyse einbezogen. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede bei den ADHS-Symptomen

(Pillai's trace = 0,005, F[6200] = 0,157, p = 0,925): das Land von in denen die Kinder rekrutiert und untersucht wurden, schienen keinen Einfluss auf das Ausmaß der ADHS-Symptome zu haben.

Bewertung der ADHS-Symptome durch die Eltern waren auf allen drei (Unter-)Skalen in den beiden Untersuchungsgebieten ähnlich: ADHS-Symptome insgesamt (NL: M = 0,07, SD = 0,75, USA: M = 0,01,

SD = 0,63), Unaufmerksamkeitssymptome bei ADHS (NL: M = 0,15, SD = 0,85,

USA: M = 0,04, SD = 0,59) und hyperaktive/impulsive ADHS-Symptome (NL: M = -0,01, SD = 0,76, USA: M = -0,03, SD = 0,74).

Verhaltens, wie sie in der ADHS-Symptomatik zum Ausdruck kommen, in einer großen internationalen Stichprobe von Kleinkindern (1-6 Jahre alt) untersucht. Art und Schweregrad der ADHS-Symptome wurden mit einem sensiblen, bekannten und weit verbreiteten Instrument (dem SWAN

4 | DISKUSSION

Dies ist eine der ersten fallkontrollierten Studien, die die frühen Auswirkungen von SGT auf die Regulierung des Denkens und

Aufmerksamkeitsverhaltens zu erfassen, das die Symptome von ADHS im täglichen Leben widerspiegelt, und sich nicht auf die Klassifizierung von ADHS als ein Alles-oder-nichts-Phänomen beschränkt. Die aktuelle Studie zeigte, dass das Ausmaß der ADHS-Symptome bei SCT im Durchschnitt höher war als in der allgemeinen Bevölkerungsstichprobe, und zwar in der gesamten Altersspanne von 1 bis 6 Jahren. Insbesondere wiesen Kinder mit SCT mehr Verhaltensauffälligkeiten im Bereich der Unaufmerksamkeit auf, die von ihren Eltern berichtet wurden, was auf größere Schwierigkeiten bei der Regulierung ihrer Aufmerksamkeit hinweist. Darüber hinaus nahmen die mit ADHS assoziierten Verhaltensweisen mit dem Alter zu, und zwar in der SGT-Gruppe in stärkerem Maße, obwohl die Unterschiede zu den Kontrollkindern bereits in der jüngsten Altersgruppe (1 bis 2-Jährige) deutlich waren. Aus klinischer Sicht wiesen 24 % der Kinder mit SGT nach Angaben der Eltern Werte im klinischen Bereich auf, was auf ein deutlich erhöhtes Maß an ADHS-Symptomen hinweist. Das Ausmaß der ADHS-Verhaltensweisen war bei allen Karyotypen weitgehend ähnlich, obwohl Jungen mit einem zusätzlichen Y-Chromosom mehr und umfassendere Beeinträchtigungen aufwiesen als Kinder mit einem zusätzlichen X-Chromosom einige. Zusätzlich zu den Unaufmerksamkeitsschwierigkeiten zeigten Jungen mit 47,XYX auch Schwierigkeiten mit Hyperaktivität und Impulsivität. Erhebungsfehler und das Land der Rekrutierung waren für das erhöhte Risiko von ADHS-Symptomen nicht relevant, was die Robustheit dieser Ergebnisse unterstreicht.

Das bemerkenswerteste Ergebnis dieser Studie ist, dass das erhöhte Risiko für ADHS-Symptome, über das zuvor bei älteren Kindern und Erwachsenen mit SGT berichtet wurde, bereits bei 1-2-jährigen Kindern mit SGT festgestellt wurde. Frühere Studien haben gezeigt, dass Aufmerksamkeitschwierigkeiten Teil der Verhaltensstörungen sind.

Profil von Kindern mit SCT, mit überwiegend unaufmerksamen Verhaltensweisen und in geringerem Maße hyperaktivem und impulsivem Verhalten (Ross et al., 2012; Tartaglia et al., 2012). Die aktuelle Studie deutet darauf hin, dass diese Aufmerksamkeitschwierigkeiten bereits bei sehr jungen Kindern mit SCT bestehen, was auf ein erhebliches neurologisches Entwicklungsrisiko ab dem Kleinkindalter hindeutet. Angesichts der Tatsache, dass ein signifikanter Anteil der Gene auf den Geschlechtschromosomen an der Gehirnentwicklung beteiligt ist, könnte dieses erhöhte Risiko für Aufmerksamkeitschwierigkeiten eines der ersten Anzeichen dafür sein, dass die genetische Ausstattung des Kindes die Entwicklung des Gehirns und insbesondere der für die Selbstregulation wichtigen Gehirnbereiche beeinflusst hat. Die Selbstregulationsprobleme in dieser jungen SGT-Gruppe entsprechen dem, was bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit SGT in Bezug auf verschiedene und unterschiedliche Symptome der Psychopathologie, wie ASD und ADHS, beschrieben wurde. In Anbetracht der Bedeutung der Selbstregulierung für die Anpassungsfähigkeit, die Teilhabe an der Gesellschaft und die psychische Gesundheit können diese frühen Anzeichen von ADHS-Symptomen "gefährdete" Entwicklungspfade innerhalb dieser genetischen Population markieren. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass, obwohl die Unterschiede zwischen Kindern mit SGT und Kontrollen im Durchschnitt signifikant waren und mittlere bis große Effektstärken aufwiesen, nur eine Untergruppe von Kindern Werte im klinischen Bereich hatte. Während also einige Eltern bei ihrem Kind im Vergleich zu Gleichaltrigen bereits einige frühe Aufmerksamkeitsstörungen erkennen, gibt es auch viele Eltern, die keine oder nur leichte Störungen melden.

Ein weiteres Hauptergebnis dieser Studie ist, dass die ADHS-Symptome mit zunehmendem Alter ausgeprägter waren; bei Kindern mit SGT war ein höheres Alter mit einem höheren Maß an unaufmerksamen ADHS-Symptomen verbunden, während diese Symptome bei den Kontrollpersonen über das Alter hinweg stabil waren. Betrachtet man die verschiedenen Altersgruppen, so war das Vorhandensein von ADHS-Symptomen in der ältesten Altersgruppe der Kinder (5-6-Jährige) am stärksten ausgeprägt, mit großen Effektgrößen. Das Ergebnis, dass das Alter in signifikantem Zusammenhang mit den Schwierigkeiten bei der Selbstregulierung der Aufmerksamkeit bei Kindern mit SGT steht, nicht aber bei den Kontrollkindern, könnte auf zunehmende Probleme hinweisen, die mit zunehmendem Alter immer ausgeprägter auftreten können. Dies steht im Zusammenhang mit dem so genannten Phänomen des "Hineinwachsens in das Defizit" (Rourke et al., 1983). Infolge der neuroanatomischen Reifung nimmt die Funktionalität des Gehirns zu, was sich in Verhaltensmöglichkeiten und fortschreitenden neurokognitiven Funktionen des sich entwickelnden Kindes widerspiegelt. Die Entwicklung der neurokognitiven Funktionen erfolgt relativ schrittweise, wobei der nächste Schritt von der Abfolge der vorangegangenen Schritte abhängig ist. Frühe Störungen des neuroanatomischen Wachstums, die zu einem großen Teil genetisch bedingt sind, könnten sich daher auf die Abfolge der nächsten Entwicklungsschritte auswirken. Die Auswirkungen einiger dieser Störungen können sich jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt in Verhaltensschwierigkeiten äußern, wenn eine Entwicklungsaufgabe gestellt wird, für die das Gehirn noch nicht vollständig gerüstet ist.

Außerdem werden verschiedene neurokognitive Funktionen aufgrund des Reifungsprozesses des Gehirns in unterschiedlichen und späteren Entwicklungsstadien "online" geschaltet, so dass sich die Auswirkungen früher Störungen möglicherweise erst viele Jahre später in der Entwicklung bemerkbar machen. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Selbstregulationsprobleme, wie sie in ADHS-Symptomen zum Ausdruck kommen, mit zunehmendem Alter bei Kindern mit SGT auftreten können, was die Bedeutung einer Entwicklungsperspektive für das neurologische Verhalten von Personen mit SGT unterstreicht, wenn auch nur im Querschnitt. Längsschnittstudien sind erforderlich, um weitere Klarheit über die Entwicklungsverläufe zu schaffen.



Verständnis des Verhaltensprofils von Kleinkindern mit SCT bei und zeigen insbesondere, dass Selbstregulierungsschwierigkeiten in Bezug auf die Aufmerksamkeit Teil der Variabilität und Heterogenität des SCT-Verhaltensprofils sind. Die Untersuchung von Kindern mit einer genetischen Veranlagung, die pränatal diagnostiziert werden kann, bietet eine einzigartige Gelegenheit, genetische Entwicklungs- und Verhaltenspfade zu untersuchen, indem ein prospektiver Ansatz verfolgt wird, der über die Beschreibung problematischen Verhaltens hinausgeht und sich stattdessen auf die Identifizierung früher Marker für eine "gefährdete" Entwicklung konzentriert, unabhängig von den Ergebnissen. Aus neuropsychologischer Sicht ist es interessant zu untersuchen, welche Informationsverarbeitungsdefizite im Zusammenhang mit der Selbstregulation dem Verhaltensprofil von Kindern mit SGT zugrunde liegen könnten. Studien zum Neuro-Imaging zeigen durchgängig neuroanatomische und funktionelle Unterschiede im Vergleich zu Gleichaltrigen in der Kontrollgruppe (Hong & Reiss, 2014), was die relevante Forschungsfrage aufwirft, ob und wie die zugrundeliegenden neurokognitiven Funktionen mit dem Verhaltensprofil von kleinen Kindern mit SCT zusammenhängen könnten. Frühere Studien (Lee et al., 2011; van Rijn & Swaab, 2015) haben bereits gezeigt, dass Schwierigkeiten mit exekutiven Funktionen über die gesamte Lebensspanne von Personen mit SGT auftreten (z. B. im Schulalter, bei Jugendlichen und Erwachsenen). Darüber hinaus gibt es einige Hinweise darauf, dass Exekutivfunktionen und Selbstregulierung miteinander verknüpft sein könnten, wobei Studien einen Zusammenhang zwischen beeinträchtigten Exekutivfunktionen und zunehmenden externalisierenden Verhaltensproblemen mit ADHS- und ASD-Symptomen zeigen (van Rijn & Swaab, 2015). Die Untersuchung der frühen Beziehungen zwischen sich entwickelnden neurokognitiven Funktionen und dem Verhaltensprofil kann dabei helfen, Kinder mit SGT zu identifizieren, die anfällig für die Entwicklung von Schwierigkeiten bei der Selbstregulation sind, und kann Ziele für eine frühe Intervention bieten. Es muss auch untersucht werden, ob die Aufmerksamkeitsschwierigkeiten bei SGT eine Folge von Problemen in anderen Bereichen sind (z. B. kognitive, soziale oder emotionale Defizite) oder ob diese Schwierigkeiten eine umfassendere Beeinträchtigung der Regulationsfähigkeit im Allgemeinen darstellen. Dies wäre interessant, da vorläufige Ergebnisse der gleichen Stichprobe von SCT-Kindern zeigten, dass das Verhaltensprofil dieser Kinder vielfältig und heterogen ist (Urbanus, van Rijn, & Swaab, 2020b), was darauf hindeutet, dass Regulationsschwierigkeiten in mehreren Entwicklungsbereichen (z. B. sozial, emotional und verhaltensbezogen) vorhanden und anhaltend sind.

Auch wenn die aktuelle Studie die erste ist, die die Entwicklung einer großen, internationalen Kohorte von Kleinkindern mit SCT im Vergleich zu gut angepassten Kontrollgruppen untersucht, sollten unsere Ergebnisse vor dem Hintergrund mehrerer Einschränkungen betrachtet werden. Aufgrund der begrenzten Verteilung von Kindern mit unterschiedlichen Karyotypen auf die einzelnen Altersgruppen konnten spezifische Fragen nicht untersucht werden. So wäre es beispielsweise interessant gewesen zu untersuchen, ob die Entwicklung von Aufmerksamkeitsschwierigkeiten über das Alter hinweg bei

verschiedenen Karyotypen ähnlich verläuft. Außerdem wurde in der aktuellen Studie Querschnittsunterschiede in Bezug auf Alter und Aufmerksamkeitsverhalten untersucht. Ein Längsschnittdesign ist erforderlich, um den in dieser Studie gefundenen Entwicklungsergebnissen zusätzliche Gültigkeit zu verleihen. Drittens: Obwohl die Eltern gebeten wurden, über bekannte ADHS-Diagnosen in der Familie zu berichten, haben wir den Zusammenhang zwischen den Hintergrundgenen und der Anfälligkeit für ADHS nicht untersucht, da die Stichprobengröße und damit die Aussagekraft für die Prüfung dieser Hypothese begrenzt waren. Da wir nun aber das erhöhte Risiko für ADHS in dieser Population festgestellt haben, wäre eine interessante Folgefrage, ob ein

ein Teil des erhöhten Risikos wird auf eine genetische familiäre Anfälligkeit zurückgeführt. Dies erfordert jedoch eine sorgfältig konzipierte Studie zur Hintergrundbelastung, in der betroffene Familienmitglieder ersten und zweiten Grades ordnungsgemäß identifiziert werden und in der genetische Faktoren mit weiteren Entwicklungsbereichen in Verbindung gebracht werden, die nicht nur mit ADHS zusammenhängen. Schließlich wurde in der aktuellen Studie nicht untersucht, wie sich eine frühe Testosteron-Hormonbehandlung auf das Verhaltensprofil in der SCT-Untergruppe mit XXY auswirkt. Nur eine randomisierte und placebokontrollierte Studie könnte einen angemessenen und zuverlässigen Einblick in die Auswirkungen von Testosteron bei Kindern mit Klinefelter geben: eine solche Studie wird derzeit durchgeführt (PI Davis, NCT03325647).

Die Ergebnisse dieser Studie haben auch wichtige Implikationen für die klinische Versorgung. Obwohl der Fokus dieser Studie darauf lag, das breite Aufmerksamkeitsprofil von Kindern mit SCT zu beschreiben und ADHS nicht als ein klinisches Alles-oder-Nichts-Phänomen zu betrachten, und die meisten Kinder mit SCT keine signifikanten Probleme in diesem Bereich haben, ist eine Untergruppe von Kindern mit SCT einem erheblichen Risiko ausgesetzt und könnte die vollen Diagnosekriterien von ADHS erfüllen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass alle Fachkräfte, die mit Personen mit SGT arbeiten, sich des breiten Verhaltensprofils bewusst sein und von klein auf eine routinemäßige Überwachung und Untersuchung auf (Aufmerksamkeits-) Regulationsstörungen durchführen sollten. Gemäß den klinischen Standards für die Beurteilung von ADHS (z. B. diagnostische Befragung, neuropsychologische Beurteilung und ergänzende Informationen von Schule und Eltern) erfordert die frühzeitige Erkennung von ADHS-Symptomen bei Kindern mit SGT eine frühzeitige Intervention und Behandlung. Insbesondere die neuropsychologische Beurteilung könnte nützliche Informationen über die Stärken und Schwächen eines Individuums und seine begleitenden Bedürfnisse liefern. Ein frühzeitiges Eingreifen ist wichtig, denn unsere Ergebnisse zeigen, dass die ADHS-Symptome bei Kindern mit SGT im Vergleich zu Kindern aus der Allgemeinbevölkerung mit zunehmendem Alter stärker ausgeprägt sind. Anders als bei Kindern mit ADHS ohne SCT sollte die Behandlung von Kindern mit SCT und einer klinischen ADHS-Diagnose multimodal sein und sich darauf konzentrieren, die Auswirkungen der Aufmerksamkeitsstörungen auf die Entwicklung zu begrenzen. Vor allem Psychoedukation und Unterstützung für Eltern und (Vor-)Schule mit häufigen Nachuntersuchungen sollten in den Behandlungsplan aufgenommen werden. Obwohl die medikamentöse Behandlung häufig als Teil des Behandlungsplans für ADHS angesehen wird und sich bei älteren Kindern mit SCT und ADHS als wirksam für die Verbesserung der Symptome erwiesen hat (Tartaglia et al., 2012), ist eine sorgfältige Abwägung erforderlich, wenn über die Einführung von Medikamenten bei einem Kind im Vorschulalter entschieden wird. Dabei sollten die Vorteile und Risiken einer medikamentösen Behandlung in der wichtigen Phase der Gehirnentwicklung dieser kleinen Kinder abgewogen werden. Darüber hinaus können auch kulturelle Unterschiede bei der Verwendung von Psychostimulanzien eine Rolle spielen. Wenn Eltern eine pharmazeutische Behandlung in Erwägung ziehen, sollten sie sich daher von einem zugelassenen Psychiater oder

einem Kinderarzt für Entwicklungs- und Verhaltenstherapie beraten lassen, der Erfahrung mit komplexen neurologischen Entwicklungsstörungen hat.

## 5 | SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Studie festgestellt wurde, dass junge Kinder mit SCT (47,XXX, 47,XXY und 47,XYY) ein erhöhtes Risiko für ADHS-Symptome haben, insbesondere für Unaufmerksamkeit, und dass dieses Risiko bereits

drei Karyotypen in etwa gleich, wobei Jungen mit einem zusätzlichen Y-Chromosom im Vergleich zu den Kontrollpersonen auch mehr hyperaktive/impulsive Symptome zeigen. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse, dass ADHS-Symptome bei Kindern mit SCT mit zunehmendem Alter stärker ausgeprägt sind, was damit zusammenhängt, dass relevante Selbstregulationsfähigkeiten im Laufe der Neuroentwicklung in Abhängigkeit von der Hirnreifung "online" gehen. Die aktuellen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Selbstregulierungsfähigkeiten, die sich in den ADHS-Symptomen ausdrücken, bereits bei kleinen Kindern mit SCT beeinträchtigt sind, was zu der Annahme führt, dass die Probleme in der Neuroentwicklung wahrscheinlich in der frühen Gehirnentwicklung von Personen mit SCT verankert sind. Darüber hinaus führen diese Erkenntnisse zu der Hypothese, dass die unterschiedlichen Verhaltensprobleme dieser Population in der späteren Entwicklung mit frühen Schwierigkeiten bei der Selbstregulierung zusammenhängen könnten. Die Selbstregulierung könnte ein Schlüsselfaktor bei der Erklärung von Verhaltensschwierigkeiten sein, auch wegen ihrer Bedeutung für die typische Entwicklung. Zukünftige Studien sind notwendig, um neurokognitive Maße der Selbstregulation zu untersuchen, da unterschiedliche Defizite in der Informationsverarbeitung mit den Verhaltensproblemen im Zusammenhang mit SGT in Verbindung stehen könnten. Darüber hinaus könnten Studien mit einem longitudinalen Ansatz Einblicke in die Entwicklungsverläufe von Kleinkindern mit SGT geben und untersuchen, wie sich die Selbstregulierungsfähigkeiten in dieser Population entwickeln und welchen Vorhersagewert sie im Laufe der Zeit haben. Nichtsdestotrotz könnten diese frühen Anzeichen von Selbstregulationsdefiziten als Risikomarker bei SGT dienen und die Identifizierung von Kindern mit einer gefährdeten Entwicklung ermöglichen sowie präventive und frühe Interventionen anleiten, um die Ergebnisse dieser Kinder zu optimieren. Aus klinischer Sicht sollten sich Kliniker des neurologischen Entwicklungsrisikos in Bezug auf die Selbstregulation bei Kindern mit SCT bewusst sein und die neurologische Entwicklung dieser Kinder überwachen, da ein erheblicher Teil dieser Kinder in diesem jungen Alter bereits ein klinisches Risiko für erhöhte ADHS-Symptome aufweist.

#### DANKSAGUNGEN

Diese Studie wurde durch ein Stipendium der Niederländischen Organisation für Wissenschaftliche Forschung (NWO-Förderung Nr. 016.165.397 für Sophie van Rijn) finanziert. Die Arbeit in Colorado wurde teilweise durch die Infrastruktur des NIH/NCATS Colorado CTSA Grant Number UL1 TR002535 unterstützt. Der Inhalt liegt in der alleinigen Verantwortung der Autoren und stellt nicht unbedingt die offizielle Meinung der NIH dar. Die Autoren danken den Familien, die an unserer Studie teilgenommen haben, sowie den Forschungsassistenten und Studenten für ihre Hilfe bei der Datenerfassung und -verarbeitung.

#### INTERESSENKONFLIKT

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

#### ERKLÄRUNG ZUR DATENVERFÜGBARKEIT

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie untermauern, sind auf

#### ORCID

Kimberly Kuiper  <https://orcid.org/0000-0002-6429-5835>

#### REFERENZEN

Association, A. P. (2013). *Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen* (5. Aufl.). American Psychiatric Association.

- Berglund, A., Viuff, M. H., Skakkebaek, A., Chang, S., Stochholm, K., & Gravholt, C. H. (2019). Veränderungen in der Kohortenzusammensetzung des Turner-Syndroms und der schweren Nicht-Diagnose des Klinefelter-, 47, XXX- und 47, XYY-Syndroms: A nationwide cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *14*(1), 1-9.
- Blair, C., & Diamond, A. (2008). Biologische Prozesse in Prävention und Intervention: Die Förderung der Selbstregulierung als Mittel zur Verhinderung von Schulversagen. *Entwicklung und Psychopathologie*, *20*(3), 899-911. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000436>
- Bojesen, A., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2003). Pränatale und postnatale Prävalenz des Klinefelter-Syndroms: A national registry study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(2), 622-626.
- Bradley, R. H., & Corwyn, R. (2013). Von Eltern zu Kindern zu Eltern...: Paths in and out of problem behavior. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *41*(4), 515-529. <https://doi.org/10.1007/s10802-012-9692-x>
- Bradley, R. H., & Corwyn, R. F. (2007). Externalisierungsprobleme in der fünften Klasse: Beziehungen zu produktiver Aktivität, mütterlicher Sensibilität und strenger Erziehung vom Säuglingsalter bis zur mittleren Kindheit. *Developmental Psychology*, *43*(6), 1390-1401. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.43.6.1390>
- Brites, C., Salgado Azoni, C., Ferreira, T., Lima, R., & Ciasca, S. M. (2015). Entwicklung und Anwendung der SWAN-Ratingskala zur Beurteilung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung: A literature review. *Brasilianische Zeitschrift für medizinische und biologische Forschung = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, *48*, 965-972. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154528>
- Cohen, J. D. (1977). *Statistische Leistungsanalyse für die Verhaltenswissenschaften*. Akademisch.
- Dennis, M., Francis, D. J., Cirino, P. T., Schachar, R., Barnes, M. A., & Fletcher, J. M. (2009). Warum der IQ in kognitiven Studien über neurologische Entwicklungsstörungen keine Kovariate ist. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(3), 331-343.
- Eisenberg, N., Valiente, C., & Eggum, N. D. (2010). Selbstregulierung und Schulreife. *Early Education and Development*, *21*(5), 681-698.
- 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). Globale Prävalenz von Autismus und anderen tiefgreifenden Entwicklungsstörungen. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, *5*(3), 160-179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>
- Giltay, J. C., & Maiburg, M. C. (2010). Klinefelter-Syndrom: Klinische und molekulare Aspekte. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, *10*(6), 765-776.
- Groth, K. A., Skakkebaek, A., Høst, C., Gravholt, C. H., & Bojesen, A. (2013). Das Klinefelter-Syndrom - ein klinisches Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(1), 20-30.
- Hensch, T. K. (2004). Critical Period Regulation. *Annual Review of Neuroscience*, *27*, 549-579. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144327>
- Hong, D. S., & Reiss, A. L. (2014). Kognitive und neurologische Aspekte von Geschlechtschromosomen-Aneuploidien. *The Lancet. Neurology*, *13*(3), 306-318. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)703028](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)703028)
- Lee, N. R., Wallace, G. L., Clasen, L. S., Lenroot, R. K., Blumenthal, J. D., White, S. L., Celano, M. J., & Giedd, J. N. (2011). Exekutive Funktionen bei jungen Männern mit Klinefelter (XXY)-Syndrom mit und ohne komorbide Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *17*(3), 522-530. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000312>
- Moffitt, T. E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., Houts, R., Poulton, R., Roberts, B. W., Ross, S., Sears, M. R., Thomson, W. M., & Caspi, A. (2011). Ein Gradient der Selbstkontrolle im Kindesalter sagt Gesundheit, Wohlstand und öffentliche Sicherheit voraus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 2693-2698. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010076108>

- Prävalenz des Klinefelter-Syndroms zu? *European Journal of Human Genetics*, *16*(2), 163-170.
- Pieters, J., Kooper, A. J. A., van Kessel, A. G., Braat, D. D. M., & Smits, A. P. T. (2011). Inzidentelle pränatale Diagnose von Geschlechtschromosomen-Aneuploidien: Health, behavior, and fertility. *ISRN Obstetrics and Gynecology*, *2011*, 1-10.
- Polderman, T. J. C., Derks, E. M., Hudziak, J. J., Verhulst, F. C., Posthuma, D., & Boomsma, D. I. (2007). Über das Kontinuum der Aufmerksamkeitsfähigkeiten hinweg: Eine Zwillingsstudie mit der SWAN ADHS-Bewertungsskala. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *48*(11), 1080-1087. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01783.x>
- Ross, J. L., Roeltgen, D. P., Kushner, H., Zinn, A. R., Reiss, A., Bardsley, M. Z., McCauley, E., & Tartaglia, N. (2012). Verhaltens- und soziale Phänotypen bei Jungen mit 47,XXY-Syndrom oder 47,XXY-Klinefelter-Syndrom. *Pediatrics*, *129*(4), 769-778. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0719>
- Rourke, B. P., Bakker, D. J., Fisk, J. L., & Strang, J. D. (1983). *Child Neuropsychology*. Guilford Press.
- Swanson, J. M., Arnold, L. E., Molina, B. S. G., Sibley, M. H., Hechtman, L. T., Hinshaw, S. P., Abikoff, H. B., Stehli, A., Owens, E. B., Mitchell, J. T., Nichols, Q., Howard, A., Greenhill, L. L., Hoza, B., Newcorn, J. H., Jensen, P. S., Vitiello, B., Wigal, T., Epstein, J. N., ... Kraemer, H. C. (2017). Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: Symptompersistenz, Quellendiskrepanz und Höhenunterstützung. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *58*(6), 663-678. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12684>
- Swanson, J. M., Schuck, S., Porter, M. M., Carlson, C., Hartman, C. A., Sergeant, J. A., Clevenger, W., Wasdell, M., McCleary, R., & Lakes, K. (2012). Kategoriale und dimensionale Definitionen und Bewertungen von ADHS-Symptomen: Geschichte der SNAP- und SWAN-Ratingskalen. *The International Journal of Educational and Psychological Assessment*, *10*(1), 51-70.
- Tartaglia, N., Cordeiro, L., Howell, S., Wilson, R., & Janusz, J. (2010). Das Spektrum des Verhaltensphänotyps bei Jungen und Jugendlichen mit 47, XXY (Klinefelter-Syndrom). *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*, *8*(1), 151.
- Tartaglia, N., Howell, S., Davis, S., Kowal, K., Tanda, T., Brown, M., Boada, C., Alston, A., Crawford, L., Thompson, T., van Rijn, S., Wilson, R., Janusz, J., & Ross, J. (2020). Early neurodevelopmental and medical profile in children with sex chromosome trisomies: Background for the prospective eXtraordinary babies study to identify early risk factors and targets for intervention. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *184*(2), 428-443. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31807>
- Tartaglia, N. R., Ayari, N., Hutaff-Lee, C., & Boada, R. (2012). Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung bei Kindern und Jugendlichen mit Aneuploidie der Geschlechtschromosomen: XXY, XXX, XYY, and XXYY. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics (Zeitschrift für Entwicklungs- und Verhaltenspädiatrie): JDBP*, *33*(4), 309-318. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31824501c8>
- Urbanus, E., Swaab, H., Tartaglia, N., Cordeiro, L., & van Rijn, S. (2020a). Das Verhaltensprofil von Kindern im Alter von 1-5 Jahren mit Geschlechtschromosomen-Trisomie (47,XXX, 47,XXY, 47,XYY). *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *184*(2), 444-455. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31788>
- Urbanus, E., van Rijn, S., & Swaab, H. (2020b). Ein Überblick über die neurokognitiven Funktionen von Kindern mit Geschlechtschromosomen-Trisomien: Identifizierung von Zielen für ein frühzeitiges Eingreifen. *Clinical Genetics*, *97*(1), 156-167. <https://doi.org/10.1111/cge.13586>
- van Rijn, S., & Swaab, H. (2015). Exekutive Dysfunktion und der Zusammenhang mit Verhaltensproblemen bei Kindern mit 47,XXY und 47,XXX. *Genes, Brain and Behavior*, *14*(2), 200-208. <https://doi.org/10.1111/gbb.12203>
- van Rijn, S. (2019). Eine Überprüfung der neurokognitiven Funktionen und des Risikos für Psychopathologie bei

- 47, XYY). *Current Opinion in Psychiatry*, 32(2), 79-84. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000471>
- Vazsonyi, A. T., & Huang, L. (2010). Woher die Selbstbeherrschung kommt: Über die Entwicklung der Selbstkontrolle und ihre Beziehung zur Abweichung im Laufe der Zeit. *Developmental Psychology*, 46(1), 245-257. <https://doi.org/10.1037/a0016538>
- Zechner, U., Wilda, M., Kehrer-Sawatzki, H., Vogel, W., Fundele, R., & Hameister, H. (2001). Eine hohe Dichte von X-gebundenen Genen für allgemeine kognitive Fähigkeiten: Ein unkontrollierter Prozess, der die menschliche Evolution prägt? *Trends in Genetics: TIG*, 17(12), 697-701. [https://doi.org/10.1016/s0168-9525\(01\)02446-5](https://doi.org/10.1016/s0168-9525(01)02446-5)
- Wie dieser Artikel zu zitieren ist: Kuiper, K., Swaab, H., Tartaglia, N., & van Rijn, S. (2021). Frühe Entwicklungsauswirkungen von Geschlechtschromosomen-Trisomien auf die Symptomatik der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung bei Kleinkindern. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185A:3664-3674. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62418>