





Frühes neurologisches und medizinisches Profil bei Kindern mit Geschlechtschromosomen-Trisomien: Hintergrund für die prospektive eXtraordinary-Babystudie zur Ermittlung früher Risikofaktoren und Ziele für Interventionen

Nicole Tartaglia^{1,2}  | Susan Howell^{1,2} | Shanlee Davis^{1,3}  | Karen Kowal^{4,5} |
Tanea Tanda² | Mariah Brown^{2,3} | Cristina Boada² | Amanda Alston^{4,5} |
Leah Crawford² | Talia Thompson²  | Sophie van Rijn^{6,7} | Rebecca Wilson^{1,2} |
Jennifer Janusz^{1,8}  | Judith Ross^{3,4}

¹eXtraordinary Kids Clinic, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado

²Entwicklungs pädiatrie, medizinische Fakultät der Universität von Colorado, Abteilung für Kinderheilkunde, Aurora, Colorado

³Pädiatrische Endokrinologie, Medizinische Fakultät der Universität von Colorado, Abteilung für Kinderheilkunde, Aurora, Colorado

⁴Abteilung für pädiatrische Endokrinologie, Nemours-Dupont Krankenhaus für Kinder, Wilmington, Delaware

⁵Abteilung für Kinderheilkunde, Thomas Jefferson Universität, Philadelphia, Pennsylvania

⁶Klinische Neuroentwicklungswissenschaften, Universität Leiden, Leiden, Niederlande

⁷Leidener Institut für Gehirn und Kognition, Leiden, die Niederlande

⁸Neurologie und Neuropsychologie, Medizinische Fakultät der Universität von Colorado, Abteilung für Kinderheilkunde, Aurora, Colorado

Korrespondenz

Nicole Tartaglia, MD, MS,
Entwicklungs pädiatrie, 13123 East 16th Ave,
B140, Aurora, CO 80045.
E-Mail: nicole.tartaglia@childrenscolorado.org

Informationen zur Finanzierung

Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Grant/Award Numbers: K23HD092588, R01HD091251; National Center for Advancing Translational Sciences, Grant/Award Number: UL1 TR002535; Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, Zuschuss/Vergabenummer: 016.165.397

Abstrakt

Geschlechtschromosomen-Trisomien (SCT), einschließlich Klinefelter-Syndrom/XXY, Trisomie X und XYY-Syndrom, treten bei 1 von 500 Geburten auf. Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat zu einer Ausweitung der bekannten medizinischen Begleiterkrankungen sowie zu Fortschritten in der psychologischen Forschung geführt. Diese Übersicht fasst zusammen, was über frühe neurologische, verhaltensbezogene und medizinische Manifestationen bei kleinen Kindern mit SCT bekannt ist. Wir konzentrieren uns auf neuere Forschungsergebnisse und unbeantwortete Fragen im Zusammenhang mit dem Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen, die häufig in den ersten Lebensjahren auftreten, und erörtern die medizinischen und endokrinen Manifestationen von SGT in diesem jungen Alter. Die steigende Rate pränataler SCT-Diagnosen bietet die Gelegenheit, Lücken in der vorhandenen Literatur in einer neuen Geburtskohorte zu schließen, was zur Entwicklung der eXtraordinary Babies Study führte. Diese Studie zielt darauf ab, den natürlichen Werdegang von SGT-Bedingungen besser zu beschreiben und zu vergleichen, Prädiktoren für positive und negative Ergebnisse bei SGT zu identifizieren, Entwicklungs- und Autismus-Screening-Maßnahmen zu bewerten, die in der Primärversorgungspraxis für die SGT-Population üblicherweise verwendet werden, und einen umfangreichen Datensatz aufzubauen, der mit einer Bank biologischer Proben für zukünftige Studien verknüpft ist. Die Ergebnisse dieser Studie und der laufenden internationalen Forschungsbemühungen werden zu einer evidenzbasierten Versorgung und zur Verbesserung der Gesundheit und der neuromedialen Entwicklung beitragen.

KEYWORDS

XXY, XYY, Trisomie X, Neuroentwicklung, Testosteron

1 | EINFÜHRUNG

Trisomien der Geschlechtschromosomen (SCT) sind weit verbreitet, und die Rate der pränatalen SCT-Diagnosen nimmt rasch zu. SCTs treten bei einer von 500 Geburten auf und sind die häufigsten Chromosomenanomalien, einschließlich XXY/Klinefelter-Syndrom (1/600 Männer), XXX/Trisomie X (1/1000 Frauen) und XYY-Syndrom (1/1000 Männer) (Coffee et al., 2009; Hamerton, Canning, Ray, & Smith, 1975; Nielsen, 1990). In der Vergangenheit wurden weniger als 10 % der Personen mit SCT vor der Adoleszenz diagnostiziert, jedoch steigt die Rate der pränatalen Diagnosen exponentiell an, da sich die Untersuchung der zellfreien fetalen DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Standardscreening in der Schwangerenvorsorge entwickelt (Abramsky & Chapple, 1997; Bojesen, Juul, & Gravholt, 2003). Im Mai 2016 hat das American College of Obstetrics and Gynecology seine Unterstützung für das pränatale cfDNA-Screening von Hochrisikoschwangerschaften auf alle Schwangeren ausgeweitet, was die Raten der pränatalen SCT-Diagnose um das Zehnfache erhöhen könnte (Bianchi & Wilkins-Haug, 2014; Lo, Cori, Norton, & Caughey, 2014; ACOG Practice Bulletin No. 163: Screening auf fetale Aneuploidie 2016). Neben dem sich rasch entwickelnden Status des pränatalen Screenings wird in naher Zukunft ein universelles Neugeborenencreening auf eine Vielzahl neuer genetischer Erkrankungen erwogen. Genetische Testtechnologien, die in einigen Pilotprogrammen für das Neugeborenencreening eingesetzt werden, diagnostizieren zufällig SCT, und in einigen dieser Fälle werden SCT wahrscheinlich häufiger identifiziert als die seltenen genetischen Erkrankungen, auf die die Tests ausgelegt sind (Coffee et al., 2009; Esposito et al., 2018; Inaba et al., 2013; Park et al., 2013; Vorsanova et al., 2001). Schließlich gibt es neue Hinweise auf ein früheres Diagnosealter und potenzielle frühe Behandlungen, die sich auf die Ergebnisse bei SCT auswirken können (Davis, Reynolds, Dabelea, Zeitler, & Tartaglia, 2019; Samango-Sprouse et al., 2013; Wigby et al., 2016), und es wird befürwortet, dass SCT in Studien zum Neugeborenencreening berücksichtigt wird (Nieschlag et al., 2016). Angesichts dieser Veränderungen in der Landschaft und einer schnell wachsenden Population von Säuglingen mit einer pränatalen Diagnose ist eine aktualisierte Forschung, die frühe Determinanten untersucht, die zu phänotypischer Variabilität und erhöhten Morbiditäten beitragen, überfällig und notwendig, um die Versorgung zu informieren (Herlihy, Gillam, Halliday, & McLachlan, 2011).

Das Ziel dieser Übersicht ist es, das Wissen über frühe neurologischen, verhaltensbezogenen und medizinischen Manifestationen bei Kleinkindern mit SCT, um die frühe Betreuung zu unterstützen und den Forschungsbedarf aufzuzeigen. Im Folgenden fassen wir kurz ältere Literatur aus den 1970er bis 1990er Jahren zusammen, die den Grundstein für das Wissen über SGT gelegt hat, und heben dann die Fortschritte auf diesem Gebiet in den letzten 20 Jahren hervor. Anschließend stellen wir die extraordinary Babies Study vor, eine prospektive Studie an Säuglingen mit einer pränatalen Diagnose von SCT, und heben die grundlegenden Fragen zur neurologischen Entwicklung und zum Hormonhaushalt hervor, mit denen sich diese Studie befassen wird, sowie die Auswirkungen, die die Studienergebnisse auf das Thema

Neugeborenencreening auf SCT haben könnten.

2 | FRÜHE LÄNGS- UND QUERSCHNITTSSTUDIEN

Unser Kernwissen über den natürlichen Verlauf von SCT im Säuglings- und Kindesalter basiert weitgehend auf Geburtskohortenstudien, die seit dem

1970er bis 1990er Jahre. Diese Studien umfassten Kinder mit SCT, die im Rahmen von Forschungsprotokollen für das Neugeborenen-Screening identifiziert und anschließend an sieben Standorten in den Vereinigten Staaten, Kanada und Europa bis ins junge Erwachsenenalter prospektiv verfolgt wurden (Robinson, Bender, & Linden, 1990). Zum Zeitpunkt dieser Studien waren klinische Chromosomentests weitgehend Patienten mit angeborenen Fehlbildungen, ausgeprägten Dysmorphien oder schwereren Entwicklungsstörungen vorbehalten, so dass die klinischen Beschreibungen von SGT-Patienten in der medizinischen Fachliteratur auf schwer betroffene Fälle ausgerichtet waren. Daher stellen diese ~~Studien~~ die ersten Studien in der SGT-Population ohne signifikante Erfassungsfehler dar (Abramsky & Chapple, 1997; Bishop et al., 2010). Obwohl es einige Unterschiede in den Protokollen zwischen den Studienstandorten gab, sind die Ergebnisse zu Wachstumsmustern, Entwicklung, klinischen Merkmalen und klinischen Laboren von SKT in Tabelle 1 zusammengefasst.

3 | FORSCHUNGSFortschritte SEIT DEN NEUGEBORENENSCHREENING-STUDIEN

Seit diesen ersten Studien zum Neugeborenen-Screening in den 1970er Jahren sind die meisten Studien zu SGT im Querschnitt angelegt, wobei die Teilnehmer in erster Linie durch Interessengruppen oder in klinischen Einrichtungen rekrutiert werden. Diese Kohorten umfassen sowohl Kinder, bei denen SCT in der pränatalen Phase festgestellt wurde, als auch solche, bei denen die Diagnose in der Kindheit aufgrund klinischer Befunde wie Entwicklungsverzögerung, Anzeichen von pubertärem/gonadalem Versagen oder anderen medizinischen Bedenken gestellt wurde, die zu genetischen Tests führten. Daher gibt es in all diesen Studien einen Erfassungsfehler, der die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte SCT-Population einschränkt. Trotz dieser Verzerrung sind in den letzten 40 Jahren viele wichtige Entdeckungen im Bereich der SGT gemacht worden, die wir in den folgenden Abschnitten näher beschreiben. Zum Beispiel gab es eine Ausweitung der bekannten assoziierten medizinischen Komorbiditäten wie Insulinresistenz, verminderte Knochengesundheit und kardio-metabolische Störungen, einschließlich epidemiologischer Studien in Europa, die eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei allen SCT-Bedingungen aufzeigen (Bojesen & Gravholt, 2011; Bojesen, Juul, Birkebaek, & Gravholt, 2004; Gravholt, Jensen, Host, & Bojesen, 2011; Pasquali et al, 2013; Stagi et al., 2016; Stagi et al., 2017; Stochholm, Juul, & Gravholt, 2010a; Stochholm, Juul, & Gravholt, 2010b; Swerdlow, Higgins et al., 2005). Wir haben auch gelernt, dass Säuglinge mit XXY während der Mini-Pubertät im Alter von 2-4 Monaten niedrigere Serum-Testosteronwerte aufweisen (Akslaede, Davis, Ross, & Juul, in press; Lahlou, Fennoy, Carel, & Roger, 2004; Ross et al., 2005), und sowohl retrospektive, nicht-randomisierte Kohorten (Samango-Sprouse et al, 2013) als auch prospektive, verblindete Studien (Davis et al., 2017; Davis et al., 2019; Ross et al., 2017) zu verschiedenen Androgenbehandlungen bei Säuglingen und Kleinkindern mit XXY deuten darauf hin, dass es Verbesserungen bei den gesundheitlichen Ergebnissen und einigen

psychologischen Bereichen geben könnte. Auch in der Fruchtbarkeitsforschung bei XXY hat es bedeutende Fortschritte gegeben, so dass jetzt Spermien durch chirurgische Mikroeingriffe entnommen werden können.

bei ~50 % der Männer mit XXY, jedoch gibt es derzeit nur wenige Erkenntnisse über die Faktoren, die den Erfolg der Spermagewinnung vorhersagen (Madureira et al., 2014; Plotton et al., 2015; Rohayem et al., 2015; Takeda et al., 2017; Ragab et al., 2018; Deebel et al., 2020).

TAB L E 1 Zusammenfassung der neurologischen, medizinischen und gonadalen Funktionen bei SCT, die in den Geburtskohorten der 1970er Jahre beschrieben wurden

		XXY (Klinefelter-Syndrom) N = 95	XYY (Jacobs-Syndrom) N = 59	XXX (dreifaches X) N = 46
Neurologische Entwicklung	Frühe Entwicklungsverzögerungen ¹⁻⁷	70%	80%	55%
		Gewöhnlich leicht, Sprachverzögerung > Motorik	In der Regel leicht, Sprachverzögerung > Motorik	In der Regel leicht, Sprachverzögerung > Motorik
	Lernbehinderungen ^{4,5,8-11}	64-85% (vor allem Lesen)	~55%	75-100% (vor allem Lesen)
	Mittlere kognitive Fähigkeiten (IQ) ¹²⁻¹⁸	10-15 Punkte niedriger als normal; Verbal < nonverbal	5-10 Punkte niedriger als normal; verbal gewöhnlich = nonverbal	10-15 Punkte niedriger als normal; verbal < nonverbal
	Verhalten/Sozial-emotionales, ^{13,15,17-22}	Schüchtern, soziale Schwierigkeiten; unreif, unaufmerksam Probleme	Hyperaktivität; negative Stimmung; Impulsivität ²	Schüchternheit, Ängstlichkeit, soziale Schwierigkeiten; sensorische Integrationsprobleme
Motorische Fähigkeiten ^{6,7,13}	Motorische Verzögerungen, Koordination und Motorik Planungsprobleme	Erhöhte Geschwindigkeit des Gleichgewichts und der Koordination Probleme ^{1,12}	Motorische Verzögerungen, Koordinationsprobleme, geringe Stärke	
Physikalisch/medizinisch	Durchschnittliche Geburtsgröße ^{1,2,3,23}	Geringfügig kleiner	Normal	Kleiner
	Angeborene Anomalien ^{1,2,3,13}	Bescheidener Anstieg	Seltene	Seltene
	Dysmorphien ^{1,2,3,13}	Minimal: Hypertelorismus, Epikanthusfalten, Klinodaktylie, geringer Kopfumfang	Keine Dysmorphien gemeldet normaler Kopfumfang	Minimal: Hypertelorismus, Epikanthusfalten, Klinodaktylie, geringer Kopfumfang
	Wachstum und Körperhabitus ^{1,13-15,22,23}	Großwuchs; lange Beine verstärken das Wachstum Schnelligkeit ab 5 Jahren; Übergewicht gewinnen	Hochgewachsen, lange Beine, dünner als XYY verzögerter Wachstumsschub ¹	Großwuchs; erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit ab 7 Jahren; Bauchschmerzen (25%)
	Muskeltonus ^{1-3,6,7}	Hypotonie	Hypotonie	Hypotonie
Funktion der Keimdrüsen	Vorpubertäre Keimdrüsenfunktion ^{1-3,13,17,22,24,25,26}	Kryptorchismus in 10-20%; kleine Hoden <0,5ml in 65% bei 6m; langsames Peniswachstum; T unter der Nachweisgrenze des Assays; verzögertes Knochenalter (-2 SD)	Hoden und Penisgröße im normalen Bereich; Testo-Konzentrationen normal	Im Säuglingsalter nichts berichtet, hohes FSH bei mittlerem Kindesalter; verzögertes Knochenalter (-1 SD)
	Zeitpunkt, Tempo und Verlauf der Pubertät ^{13,15,17,20,22,24}	Hoden vergrößern sich auf max. 10 ml, hohe LH- und FSH-Werte nach Tanner 3, Testo-Plateau in der Spätpubertät	Frühzeitiges Auftreten einer Hodenvergrößerung, normale Testosteronwerte	Thelarche und Menarche spät-normal, aber auch frühzeitige Pubertät berichtet
	Funktion/Fertilität ^{14,18,19,21,22} Fruchtbarkeit ~10%	bei Erwachsenen Unfruchtbarkeit, 90% mit niedrigem sekundäre Amenorrhoe; Schwangerschaften		TestoAngenommene normale in 9/37

(1) Stewart et al., 1982; (2) Robinson et al., 1982; (3) Ratcliffe et al, 1982; (4) Pennington, Puck, & Robinson, 1980; (5) Ratcliffe, 1982a; (6) Salbenblatt, Meyers, Bender, Linden, & Robinson, 1989; (7) Salbenblatt, Meyers, Bender, Linden, & Robinson, 1987; (8) Rovet, Netley, Keenan, Bailey, & Stewart, 1996; (9) Pennington, Bender, Puck, Salbenblatt, & Robinson, 1982; (10) Bender, Puck, Salbenblatt, & Robinson, 1986;

(11) Bender, Linden, & Robinson, 1993; (12) Bender, Linden, & Harmon, 2001, (13) Robinson, Bender, & Linden, 1990; (14) Ratcliffe, Masera, Pan, & McKie, 1994; (15) Stewart, Bailey, Netley, & Park, 1990; (16) Rovet, Netley, Bailey, Keenan, & Stewart, 1995; (17) Ratcliffe, Murray, & Teague, 1986; (18) Bancroft, Axworthy, & Ratcliffe, 1982; (19) Bender, Harmon, Linden, & Robinson, 1995; (20) Robinson, Bender, Linden, & Salbenblatt, 1990; (21) Linden, Bender, Harmon, Mrazek, & Robinson, 1988, (22) Ratcliffe, Butler, & Jones, 1990; (23) Ratcliffe, 1985; (24) Ratcliffe, 1982b.

1. Webber, Puck, Maresh, Goad, & Robinson, 1982.

2. Ratcliffe & Corker, 1975.

Während hormonelle Auswirkungen bei XXY traditionell als wichtiger angesehen werden als bei den anderen SCT-Bedingungen, gibt es darüber hinaus Berichte über erhöhte Raten von primärer Ovarialinsuffizienz und verringerten Ovarialvolumina bei Trisomie X (Ayed et al., 2014; Davis et al., in press; Goswami et al., 2003; Jiao et al., 2012; Stagi et al., 2016; Stagi, Di Tommaso, Manoni, et al., 2016; Villanueva & Rebar, 1983), sowie Unterfertilität und beeinträchtigte Hodenfunktion bei XYY, die ebenfalls weitere Untersuchungen verdienen (Davis et al., in press; Hofherr, Wiktor, Kipp, Dawson, & Van Dyke, 2011; Kim, Khadijkar, Ko, & Sabanegh, 2013).

Erhöhte Raten von wichtigen und behandelbaren neurologischen Entwicklungsproblemen wie Autismus-Spektrum-Störung (ASD) und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wurden von verschiedenen Forschern unter Verwendung von Diagnosekriterien festgestellt, die während der ersten prospektiven Studien nicht verfügbar waren (Bruining, Swaab, Kas, & van Engeland, 2009; Lee et al., 2011; Ross et al., 2012; Tartaglia et al., 2017; Tartaglia, Ayari, Hutaff-Lee, & Boada, 2012), und es wurden theoretische Modelle vorgeschlagen, die Defizite in der sozialen Kognition und der exekutiven Funktion mit Verhaltens- und sozialen Ergebnissen in Verbindung bringen (van Rijn, 2019). Die wichtige Rolle der familiären Vorgeschichte und früherer Umwelteinwirkungen in ihrem Beitrag zur phänotypischen Variabilität wurde ebenfalls vorgestellt (Samango-Sprouse et al., 2014; van Rijn, Barneveld, Descheemaeker, Giltay, & Swaab, 2016). Psychosoziale Forschungen, die sich bis ins Erwachsenenalter erstrecken, haben auch über die Auswirkungen von SGT-Diagnosen auf die Lebensqualität berichtet (Close, Fennoy, Smaldone, & Reame, 2015; Skakkebaek, Wallentin, & Gravholt, 2015; Turriff, Levy, & Biesecker, 2011; Turriff, Macnamara, Levy, & Biesecker, 2016).

Vorläufige genetische Studien haben ergeben, dass spezifische Polymor- (Ottesen et al., 2010), Penislänge und Pubertätsentwicklung bei XXY (Wikstrom, Hoei-Hansen, Dunkel, & Rajpert-De Meyts, 2007; Zinn et al., 2005), Sprachfähigkeiten bei XXY (Vawter, Harvey, & DeLisi, 2007) und Autismus-Symptome bei XYY (Ross, Tartaglia, Merry, Dalva, & Zinn, 2015). Darüber hinaus werden derzeit größere genomische und transkriptomische Studien initiiert, die Auswirkungen einer veränderten Gendosierung sowohl von geschlechtschromosomalen als auch autosomalen Genen bei SCT gezeigt haben (Raznahan et al., 2018; Skakkebaek et al., 2018), was die Komplexität der Ansätze erhöht, die erforderlich sind, um die Gene besser zu verstehen, die zu den neuroentwicklungsbezogenen und medizinischen Phänotypen bei SCT-Bedingungen beitragen.

Diese Querschnittsstudien tragen zwar zum Verständnis von SGT bei, aber der natürliche Verlauf dieser neuen Erkenntnisse in unverfälschten Kohorten ist lückenhaft. SCT-Forscher, die über Querschnittstichproben berichten, versuchen oft, den Erhebungsfehler teilweise auszugleichen, indem sie Teilnehmer mit einer pränatalen und einer postnatalen Diagnose vergleichen. Da kleine Kinder mit einer postnatalen Diagnose in der Regel aufgrund einer Entwicklungsstörung identifiziert werden und somit einen schwereren Phänotyp aufweisen, ist die Beschreibung der pränatal identifizierten Untergruppe einer Forschungsstichprobe wahrscheinlicher, die breite phänotypische Variation zu

repräsentieren, die bei SGT auftreten kann (Bishop et al., 2010; Geerts, Steyaert, & Fryns, 2003; Wigby et al., 2016). Dieser Ansatz führt jedoch häufig zu geringeren Stichprobengrößen und bleibt durch die Einbeziehung von Teilnehmern mit pränataler und postnataler Diagnose, die über klinische Stichproben rekrutiert wurden, verzerrt.

Selbsthilfegruppen. Es gibt keine aktualisierten Längsschnittstudien über pränatal diagnostizierte Kinder mit SCT. Dies ist eine große Einschränkung und Herausforderung bei der pränatalen und postnatalen genetischen Beratung, bei der die Verzerrung der veröffentlichten Literatur erklärt und die phänotypische Variabilität hervorgehoben werden muss, während es nur begrenzte evidenzbasierte Informationen über die Prädiktoren der allgemeinen neurologischen und medizinischen Ergebnisse gibt. Angesichts des Anstiegs der pränatalen Diagnosen durch cfDNA-Screening bietet sich die Gelegenheit, eine neue Kohorte von Säuglingen von der Geburt an zu untersuchen, wobei die aktuellen Forschungslücken und der ausgeprägte Bedarf an aktualisierten Informationen für die genetische Beratung und die klinische Versorgung dieser unzureichend untersuchten und schnell wachsenden Population von Kindern zu berücksichtigen sind.

4 | DIE STUDIE ÜBER AUSSERGEWÖHNLICHE BABIES

Diese Forschungslücken und -möglichkeiten führten zur Entwicklung der eXtraordinary Babies Study, einer prospektiven Studie zum natürlichen Verlauf von Säuglingen, bei denen pränatal ein SCT diagnostiziert wurde, um den Verlauf der Neuroentwicklung und der körperlichen Gesundheit von der Geburt bis zu den ersten Lebensjahren sowie psychosoziale Faktoren wie Lebensqualität und elterliche Erfahrungen zu untersuchen. Dieses Projekt wird vom NICHD als Projekt des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Newborn Screening Translational Research Network (NBSTRN) (ClinicalTrials.gov NCT03396562) finanziert und wird an zwei Standorten durchgeführt, darunter die University of Colorado/Children's Hospital Colorado und das Nemours-Dupont Hospital for Children. Ziel der Studie ist es, den natürlichen Verlauf von SCT-Bedingungen besser zu beschreiben und zu vergleichen, Prädiktoren für positive und negative Ergebnisse bei SCT zu identifizieren, Entwicklungs- und Autismus-Screening-Maßnahmen zu evaluieren, die in der Primärversorgungspraxis für die SCT-Population üblicherweise verwendet werden, und einen umfangreichen Datensatz aufzubauen, der mit einer Bank biologischer Proben für künftige Studien verbunden ist. Die Teilnehmer werden im Alter von 2, 6 und 12 Monaten und dann jährlich zu Studienbesuchen eingeladen. Bei jedem Studienbesuch wird eine umfassende Reihe von historischen, entwicklungspsychologischen, psychologischen und körperlichen Untersuchungsdaten erhoben sowie biologische Proben gesammelt (siehe Tabelle 2).

Der primäre Analyseplan umfasst Prädiktoren für phänotypische Out-

Die Studie wird im Alter von drei Jahren abgeschlossen, wobei auch Zwischenergebnisse und Längsschnittverläufe analysiert werden. Eine weitere Finanzierung zur Ausweitung und Verfolgung dieser Kohorte über das Schulalter hinaus bis ins Jugend- und Erwachsenenalter ist geplant. Bislang wurden mehr als 160 Kinder mit SCT eingeschlossen, und das Ziel ist die Aufnahme von 200 Kindern während dieses Finanzierungszeitraums (2017-2022). Ein de-identifizierter Datensatz wird dem NIH/NICHD Newborn

Screening Translational Research Network Longitudinal Pediatric Data Repository (NBSTRN LPDR) gemäß den NIH-Richtlinien zur gemeinsamen Datennutzung zur Verfügung gestellt, um Sekundäranalysen und die Kombination mit anderen Datensätzen zu erleichtern. Die Ergebnisse werden durch Präsentationen auf wissenschaftlichen und familiären Tagungen, durch von Fachleuten begutachtete Veröffentlichungen, Webinare, elektronische Newsletter und Beiträge in den sozialen Medien verbreitet, wenn die Kohorte wichtige Zeitpunkte in der Entwicklung erreicht. Detaillierte genetische und metabolomische Studien werden im Rahmen des aktuellen Protokolls nicht finanziert,

TA BL E 2 Daten, die bei Studienbesuchen für die eXtraordinary Babies Study gesammelt wurden

	Demografie/Familie/Rasse/Ethnizität Informationen/Familienanamnese (medizinisch, lerntechnisch, psychologisch, Bildungsstand, Arbeit) Haushalts- und Familienfaktoren (Geschwister, Reihenfolge der Geburt, Haushaltsmitglieder, Wohnort, Sprachexposition) Sozioökonomischer Status Messung von Größe und Gewicht der Eltern Kurzbeschreibung der kognitiven, sprachlichen Fähigkeiten der Eltern Sprachrezeptive Fähigkeiten Sprachproduktive Fähigkeiten Erziehungsstress/Belastung/Lebensqualität Motorische Fähigkeiten Soziale Entwicklung und Spiel Anpassungsfähigkeit Eyetracking: Frühe soziale Kognition Vorakademische Fähigkeiten (3+ Jahre) Verhaltensfragebögen Temperamentsskalen Therapie-
Verhaltensbeurteilungen	
Medizinische Daten	Pränatale, Geburts-, medizinische und chirurgische Anamnese Wachstumsparameter Körperliche Untersuchung Körperzusammensetzung (PeaPOD, BodPOD) Laboruntersuchungen (Hormonprofile, usw.)
Biologische Proben für das Biorepository	Blut aufbereitet für DNA, RNA, Serum, Plasma Urin Hocker

Das Biorepository wird diese Untersuchungen und kooperative translationale Projekte in zukünftigen Studien ermöglichen. Diese Kombination aus Entwicklungs-, Hormon-, Körper- und Lebensqualitätsdaten, die pro- spektiv gesammelt werden, wird die Untersuchung vieler interessanter und wichtiger Forschungsfragen ermöglichen, die weiter unten vorgestellt werden und die es uns erlauben werden, die Versorgung zu verbessern, die Beratung zu verbessern, Diskussionen über das Neugeborenencreening zu führen und forschungsbasierte Interventionsstudien für Säuglinge und Kinder mit SCT durchzuführen.

5 | NEUROENTWICKLUNG IN DER FRÜHEN KINDHEIT BEI SCT

Die Liste der mit SGT assoziierten neurologischen und psychologischen Risiken, die sich vom Säuglings- bis ins Erwachsenenalter manifestieren können, ist lang (Tartaglia et al., 2015; Urbanus, van Rijn, & Swaab, 2020). Zu diesen Risiken gehören kognitive, sprachliche und Lernbehinderungen, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen sowie internalisierende und externalisierende Verhaltens- und psychologische Störungen,

Studie, insbesondere Sprachstörungen, ASD und motorische Defizite.

5.1 | Sprachstörungen und frühe soziale Kognition

Kinder mit SGT haben ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsverzögerungen, und über 75 % erhalten Berichten zufolge eine frühe Sprachtherapie, um den Erwerb von Entwicklungsmeilensteinen zu unterstützen (Bender et al., 1993; Robinson, Bender, Linden, & Salbenblatt, 1990; Thompson et al., 2020). Zu den berichteten frühen Sprachprofilen gehört ein erhöhtes Risiko für leichte Verzögerungen bei den sprachlichen Meilensteinen, wobei mehr Probleme bei der expressiven Sprache im Vergleich zu den rezeptiven Fähigkeiten berichtet werden (Simpson et al., 2003; Walzer, Graham Jr., Bashir, & Silbert, 1982). Expressive Sprachstörung und rezeptiv-expressive Sprachstörung sind häufige Diagnosen, die kleinen Kindern mit SGT zugewiesen werden, um den Bedarf an Sprachtherapie zu untermauern. Diese Diagnosen sind jedoch recht allgemein gehalten, da sie beschreiben, dass die Kinder Schwierigkeiten mit dem sprachlichen Ausdruck und/oder dem Sprachverständnis haben, ohne weitere Analysen der spezifischen Sprachkomponenten, die betroffen sind. Einige frühe Studien identifizierten Bereiche des Wortabrufs, der syntaktischen Produktion und der narrativen Bildung im sprachlichen Profil von Kleinkindern mit SCT (Walzer et al., 1982; Walzer, Bashir, & Silbert, 1990). Eine neuere Studie von Bishop et al. (2018) zur Sprache unter allen SCT-Bedingungen zeigte, dass in einer "Low Bias"-Gruppe im Alter von 5 bis 16 Jahren zwar eine höhere Rate an allgemeinen Sprachschwierigkeiten zu verzeichnen war, aber etwa ein Drittel keine Anzeichen von Sprachproblemen aufwies. Darüber hinaus zeigte sich bei denjenigen mit Sprachschwierigkeiten das Profil der Sprachkenntnisse in den Bereichen Kernsprache, Ver- obwohl die große Variabilität in Bezug auf das Vorhandensein und den Schweregrad dieser Merkmale ein beständiges Forschungsergebnis ist. Hier konzentrieren wir uns auf neuere Forschungsergebnisse und unbeantwortete Fragen im Zusammenhang mit neurologischen Entwicklungsstörungen, die häufig in den ersten 3 bis 5 Lebensjahren auftreten und in den ersten Jahren der eXtraordinary Babies behandelt werden können.

und Schreibfähigkeiten waren sehr unterschiedlich und unterschieden sich nicht von der Vergleichsgruppe der Kinder mit Sprachproblemen ohne genetische Ätiologie (Bishop et al., 2018).

Andere wichtige Studien haben über Defizite bei phonologischen Prozessen, oromotorischen Fähigkeiten, Artikulation und motorischer Planung von Sprache bei SCT (verbale Apraxie oder Dyspraxie) berichtet (Bender et al., 1983; Samango-Sprouse & Rogol, 2002; St John et al., 2019; Walzer et al., 1990). Diese Arten von Sprachstörungen werden von Sprachpathologen mit anderen Therapietechniken angegangen als die, die für allgemeinere rezeptiv-expressive Sprachverzögerungen verwendet werden, und daher ist eine weitere Charakterisierung dieser Muster bei SCA wichtig, um zu unterscheiden, ob alternative Therapietechniken in ein logopädisches Therapieprogramm aufgenommen werden müssen. Eine prospektive Untersuchung des Verlaufs und des Profils der Sprachentwicklung in diesen frühen Jahren des Spracherwerbs wird eine Analyse der natürlichen Geschichte der sprachlichen Komponenten auf verschiedenen Ebenen ermöglichen, um weitere Studien zu Interventionspunkten und -ansätzen durchzuführen. Die Ausrichtung auf die frühe Sprachentwicklung bei SGT ist auch deshalb wichtig, weil frühe Sprachdefizite bekanntermaßen Lese- und Schreibproblemen und akademischen Problemen vorausgehen, die bei 50-75 % der SGT auftreten (Bender et al., 1983; Pennington et al., 1980; Peterson, Pennington, Shriberg, & Boada, 2009; St John et al., 2019), und auch zu sozial-emotionalen und Verhaltensbereichen beitragen.

Schwierigkeiten im Bereich der sozialen Fähigkeiten werden bei SGT häufig berichtet, und ältere Literatur belegt, dass Sprachdefizite die Hauptursache für

zu sozialen Defiziten beiträgt (Harkulich, Marchner, & Brown, 1979; Ratcliffe, 1982a). Weitere Korrelationen zwischen verbalen/sprachlichen Fähigkeiten und sozialen Fähigkeiten oder Autismusmerkmalen wurden auch in neueren Studien festgestellt (Cordeiro, Tartaglia, Roeltgen, & Ross, 2012; van Rijn, Bierman, Bruining, & Swaab, 2012). Neuere Forschungen unter der Leitung von Dr. van Rijn von der Universität Leiden in den Niederlanden haben jedoch gezeigt, dass soziale Schwierigkeiten bei SCT nicht nur auf Sprachverzögerungen zurückzuführen sind, sondern dass Defizite in zentralen Aspekten der sozialen Kognition bestehen. Mit Hilfe von Eye-Tracking-Studien, funktioneller MRT und anderen psychologischen Experimenten haben ältere Kinder und Erwachsene mit einem zusätzlichen X-Chromosom ein höheres Risiko für Defizite im Bereich der sozialen Aufmerksamkeit gezeigt, definiert als die automatische und spontane visuelle Orientierung auf bedeutungsvolle Aspekte der sozialen Interaktion. Dieses Defizit ist mit späteren Schwierigkeiten bei der Interpretation sozialer Szenarien, dem Lesen von Gesichtsausdrücken und dem Verstehen des Tonfalls verbunden und korreliert auch mit der Selbsteinschätzung sozialer Fähigkeiten bei erwachsenen XXY-Patienten (Chawarska, Macari, & Shic, 2012; van Rijn, 2015; van Rijn et al, 2012; van Rijn, Barendse, van Goozen, & Swaab, 2014; van Rijn, de Sonnevill, & Swaab, 2018; van Rijn, Stockmann, van Buggenhout, van Ravenswaaij- Arts, & Swaab, 2014; van Rijn, Swaab, Aleman, & Kahn, 2006).

Die entwicklungsbedingten Ursprünge sozialer kognitiver Defizite und Emotionen

tionsregulationsprobleme bei Säuglingen und Kleinkindern mit SCT ist ein Thema der aktuellen Studie (TRIXY-Studie, PI: *Sophie van Rijn*, Grant #016.165.397, NWO Netherlands Organization for Scientific Research). Bei typisch entwickelten Kindern zeigen Eyetracking-Studien, dass im Alter von 3 Monaten eine soziale Präferenz für Stimmen und Gesichter besteht und eine starke Tendenz, sich während sozialer Interaktionen auf das Gesicht zu konzentrieren (Haith, Bergman, & Moore, 1977; Salva, Farroni, Regolin, Vallortigara, & Johnson, 2011; Simion, Regolin, & Bulf, 2008). Im Alter von 12 Monaten ist die Mehrheit der Säuglinge in der Lage, die Aufmerksamkeit zwischen den Sozialpartnern zu koordinieren, um die Aufmerksamkeit für ein Objekt oder ein Ereignis zu teilen (Carpenter, Nagell, & Tomasello, 1998). Bei Kleinkindern mit Autismus wurde ein Zusammenhang zwischen Defiziten in der sozialen Aufmerksamkeit und Sprachdefiziten festgestellt (Bradshaw et al., 2019; Stagg, Linnell, & Heaton, 2014). Möglicherweise sind frühe Sprachdefizite bei SGT auf Defizite in der sozialen Aufmerksamkeit zurückzuführen, im Gegensatz zu früheren Theorien, wonach soziale Defizite bei SGT auf Sprachprobleme zurückzuführen sind? Wenn einige Säuglinge mit SGT nicht in der Lage sind, relevante Aspekte sozialer Interaktionen wie Gesichtsausdrücke oder Blicke auszuwählen und zu kodieren, und nicht in der Lage sind, auf die kritischen Zusammenhänge in ihrer sozialen Welt zu achten, handelt es sich dann vielleicht um dieselben Säuglinge, die bei der späteren Sprachentwicklung größere Defizite aufweisen? (Birmingham & Kingstone, 2009; Frank, Vul, & Saxe, 2012). In dieser prospektiven Studie mit Kleinkindern werden direkte Sprach- und Sozialkompetenzmessungen mit Hilfe der Eye-Tracking-Technologie durchgeführt, um den

Entwicklungsverlauf und die Beziehung zwischen sozialer Aufmerksamkeit und Sprache unter den drei SGT-Bedingungen zu untersuchen.

5.1.1 | Autismus-Spektrum-Störung

Im klinischen Umfeld deutet diese Kombination von Defiziten in der Kommunikation und sozialen Interaktion auf eine mögliche Diagnose von ASD hin, und tatsächlich wird bei einigen Kindern mit SCT eine ASD diagnostiziert. Im Jahr 2017,

Tartaglia et al. berichteten über Ergebnisse von für die Forschung rekrutierten Stichproben an zwei Standorten, die eine ASD-Bewertung als Teil größerer Studien zu Gesundheit und Entwicklung bei SCA umfassten. Die Ergebnisse zeigten, dass 5-10 % der Jungen mit XXY und bis zu 38 % der Jungen mit XYY in diesen Stichproben die Kriterien für ASD erfüllten (Tartaglia et al., 2017). Obwohl eine Verzerrung bei der Erfassung berücksichtigt werden muss, sind diese Raten 6 bis mehr als 30 Mal höher als das ASD-Risiko bei typischen XY-Männern in den Vereinigten Staaten (Christensen, Baio et al., 2016). Die signifikant höhere Rate von ASD bei XYY im Vergleich zu XXY ist wichtig, um sie weiter zu untersuchen und zu erklären. Die ASD-Raten bei Frauen mit Trisomie X sind weniger untersucht worden, wobei einige Forschungen auf wenige ASD-Merkmale hindeuten, während andere zeigen, dass

~10% der Mädchen mit Trisomie X sind positiv für ASD (Bishop et al., 2010; van Rijn, Stockmann, et al., 2014; Wigby et al., 2016).

Angesichts der bisher dokumentierten Prävalenz von ASD bei SCT könnte eine Langzeitstudie zum Vergleich der frühen Entwicklungsprofile von jungen Kindern mit SCT, die ASD entwickeln und nicht entwickeln, Prädiktoren identifizieren. Sind frühe Defizite in sozialer Aufmerksamkeit und Sprache tatsächlich eine Vorstufe von ASD? Wenn nicht, welche Faktoren sind dafür verantwortlich? Gibt es Unterschiede zwischen ASD-Prädiktoren bei XXY im Vergleich zu XYY? Die Identifizierung früher Marker oder Risikofaktoren für ASD kann zu einem früheren Zeitpunkt eingreifen und Familien auf mögliche spätere Herausforderungen vorbereiten. Eine prospektive Studie bietet auch die Möglichkeit, frühe ASD-Verläufe bei den verschiedenen SCT-Bedingungen mit idiopathischer ASD zu vergleichen. Es gibt eine umfangreiche Literatur, die die Entwicklungsverläufe von Säuglingen mit hohem Risiko für idiopathische ASD aufgrund des Vorhandenseins von ASD bei einem älteren Geschwisterkind beschreibt. Zum Beispiel wurden bei diesen Hochrisikostichproben frühe Fähigkeiten wie die verminderte Verwendung kommunikativer Gesten, verminderte Aufmerksamkeit für soziale Reize und das Versagen, sich als Reaktion auf das Hören des Namens auf den Sprecher zu orientieren, als "rote Fahnen" bei Säuglingen und Kleinkindern identifiziert, die später eine klinische Diagnose entwickeln (Chawarska et al., 2014; Messinger et al., 2013; Miller et al., 2015; Newschaffer et al., 2012; Ozonoff et al., 2010). Es ist unklar, ob dieselben frühen Marker für ASD, die in ASD-Studien an Säuglingsgeschwistern identifiziert wurden, auch bei der Untergruppe von Säuglingen und Kleinkindern mit SGT vorhanden sind, die später soziale Defizite und/oder ASD entwickeln. Diese Fragen können mit den umfassenden frühen Untersuchungen zur Förderung sozialer Fähigkeiten und ASD im Rahmen der extraordinary Babies Study untersucht werden. Zusätzlich zu einer früheren Diagnose ist dieser Vergleich auch wichtig, um herauszufinden, ob traditionelle ASD-Interventionsziele bei den verschiedenen SCT-Bedingungen wirksam sein könnten.

Defizite in der motorischen Koordination, Ausdauer und Kraft ist bei allen drei SCT-Bedingungen gegeben (Salbenblatt et al., 1987; Salbenblatt et al., 1989). Die geringere Häufigkeit motorischer Defizite bei XYY (50 %) im Vergleich zu XXY (75 %) deutet darauf hin, dass Androgeninsuffizienz, Gene auf dem X-Chromosom oder ein anderes neuromuskuläres oder metabolisches Problem die motorische Entwicklung und Funktion beeinträchtigen können. Martin, Cordeiro, Richardson, Davis und Tartaglia (2019) berichteten über einen Zusammenhang zwischen visuell-motorischen Fähigkeiten und adaptiven Fähigkeiten (ein Maß für die allgemeine Funktionsfähigkeit im täglichen Leben) in einer Querschnittsstichprobe von Männern mit XXY (Martin

5.1.2 | Motorische Defizite

Ein erhöhtes Risiko für motorische Verzögerungen und spätere

et al., 2019). Die eXtraordinary Babies-Studie wird es ermöglichen, die Variabilität in der frühen motorischen Entwicklung genauer zu untersuchen, und sie wird dazu beitragen, die Frage zu beantworten, ob frühe motorische Fähigkeiten spätere Selbstpflegefähigkeiten, körperliche Aktivitäten und die allgemeine Gesundheit vorhersagen können.

5.1.3 | Neuroentwicklungsstörungen jenseits der frühen Kindheit im SGT - Lernbehinderungen, exekutive Dysfunktion/ADHD und emotionale Störungen

Zusätzlich zu den neurologischen Entwicklungsstörungen, die sich im frühen Kindesalter zeigen, treten wichtige Merkmale des SGT nach der frühen Kindheit auf, die wahrscheinlich ihre Wurzeln in der frühen Entwicklung haben. Dazu gehört ein erhöhtes Risiko für kognitive Probleme und Lernbehinderungen, einschließlich Legasthenie und Störungen des schriftlichen Ausdrucks bei allen drei SCT-Bedingungen (Bender et al., 1986; Bender et al., 2001; Pennington et al., 1980; Pennington et al., 1982; Ratcliffe, 1982b). Aufmerksamkeitsprobleme sind ebenfalls häufig, und Studien von Kohorten, die durch Interessenvertretungsorganisationen und klinische Stichproben ermittelt wurden, berichten über ADHS-Raten von 20-40 % bei XXY und XXX und bis zu 75 % bei XYY im Vergleich zu 5-10 % in der Allgemeinbevölkerung (Bruining et al., 2009; Geerts et al., 2003; Lee et al., 2011; Tartaglia et al., 2012). Kinder mit SGT haben auch ein erhöhtes Risiko für Schwierigkeiten mit exekutiven Funktionen, einschließlich Initiierung, Planung, Organisation, Arbeitsgedächtnis und kognitiver Flexibilität (Boada, Janusz, Hutaff-Lee, & Tartaglia, 2009; Fales et al., 2003; Lee et al., 2011; van Rijn, Bierman, et al., 2012). Diese Kombination aus Lern- und Exekutivfähigkeiten beeinträchtigt die schulischen Leistungen und die allgemeine Anpassungsfähigkeit. Darüber hinaus wird in klinischen Einrichtungen häufig über Verhaltens- und emotionale Störungen wie Angstzustände, Depressionen und Stimmungsstörungen berichtet (Bruining et al., 2009; Otter, Schrander-Stumpel, Didden, & Curfs, 2012; Ratcliffe & Field, 1982), wobei sich bei einigen Kindern bereits in den ersten Lebensjahren Merkmale zeigen (Urbanus, Swaab, Tartaglia, Cordeiro, & Van Rijn, 2020). Zusammen mit medizinischen Merkmalen können all diese Problembereiche zu schlechteren Gesamtergebnissen und einer schlechteren Lebensqualität führen (Close, Fennoy, et al., 2015; Close, Sadler, & Grey, 2015). Alle diese zusätzlichen Merkmale, die mit SCT im späteren Kindes- oder Erwachsenenalter in Verbindung gebracht werden, liegen zwar jenseits des Alters der aktuellen eXtraordinary Babies Study-Kohorte, aber die Pläne, diese Kohorte bis ins Schulalter, durch die Adoleszenz und bis ins Erwachsenenalter über alle psychologischen Bereiche hinweg genau zu untersuchen, werden es uns ermöglichen, die Entwicklungsursachen und frühen Risikofaktoren für diese Herausforderungen in allen akademischen, psychologischen und sozial-emotionalen Bereichen zu erforschen und mögliche Behandlungsansätze zu bewerten.

6 | MEDIZINISCHE UND ENDOKRINE MANIFESTATIONEN VON SCT

6.1 | Überblick über die Hoden- und Eierstockfunktion und die kardiometabolische Gesundheit bei SCT

Die atypischen Geschlechtschromosomen bei SCT haben auch wichtige Auswirkungen auf die Entwicklung und Funktion der Keimdrüsen. Die Hoden von Jungen mit

XXY/Klinefelter-Syndrom produzieren häufig keine normalen Mengen an Testosteron, und eine Testosteronersatztherapie gilt als Standardbehandlung im Jugendalter für eine normale pubertäre Entwicklung und Gesundheit (Davis et al., 2016; Rogol & Tartaglia, 2010). Die Spermienproduktion ist bei XXY ebenfalls beeinträchtigt, was zu einer eingeschränkten Fruchtbarkeit führt (Deebel et al., 2020). Mädchen mit Trisomie X haben typischerweise eine normale Pubertät, aber ein erhöhtes Risiko für ein vorzeitiges Versagen der Eierstöcke, jedoch wurden keine Studien durchgeführt, die die gonadale Funktion bei kleinen Kindern mit Trisomie X im Längsschnitt untersuchen (Tartaglia, Howell, Sutherland, Wilson, & Wilson, 2010; Villanueva & Rebar, 1983). Bei Männern mit XYY wird traditionell von einer normalen männlichen Hormonproduktion mit einer leichten Zunahme von Fruchtbarkeitsproblemen berichtet. Neuere Forschungen belegen jedoch, dass bei Jugendlichen mit XYY in der Tat eine gewisse Beeinträchtigung der Geschlechtsfunktion vorliegen kann, wie von Davis, Soares, et al. (in press) in dieser Artikelsammlung weiter beschrieben (Davis, Kowal, et al., in press; Ismail, el-Beheiry, Hashishe, & el-Bahaei, 1993). Die Gonadenfunktion ist bei allen SGTs im Säuglings- und Kleinkindalter nicht nur wegen des Bedarfs an hormonellen oder reproduktiven Behandlungen von Interesse, sondern auch, weil Hypogonadismus und hormonelle Unterschiede auch Aspekte der Neuroentwicklung, des Energiestoffwechsels und der Körperzusammensetzung beeinflussen können (Bojesen, Host, & Gravholt, 2010).

Wichtige Fortschritte wurden auch bei der Identifizierung von medizinischen Risiken bei SGT, vor allem durch Kohortenstudien und bevölkerungsbezogene Studien in der Erwachsenenbevölkerung. Wie bei den oben beschriebenen neurologischen und psychologischen Merkmalen sind auch bei diesen medizinischen Merkmalen die Entwicklungsverläufe von großem Interesse für die Entwicklung von Präventionsmaßnahmen und Behandlungsempfehlungen. Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen führen bei Männern mit XXY zu einer ~~erhöhten~~ Sterblichkeitsrate von 5,8, bei Männern mit XYY von 2,2 und bei Männern mit XYY von 3,5.

2,5 bei Frauen mit Trisomie X im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Stochholm et al., 2010a; Stochholm et al., 2010b; Swerdlow, Higgins et al., 2005). Das Metabolische Syndrom, eine Konstellation von Symptomen wie großer Taillenumfang, Dyslipidämie, erhöhter Nüchternblutzucker und Bluthochdruck, liegt bei etwa 50 % der Männer mit XXY vor (Bojesen et al., 2010; Gravholt et al., 2011). Zusätzlich zu den Berichten über die hohe Prävalenz von kardiometabolischen Störungen bei Erwachsenen mit SCT (Boisen, Owen, Rasmussen, & Sergeant, 1981; Bojesen et al., 2006; Bojesen & Gravholt, 2011; Stochholm et al., 2010a; Swerdlow, Higgins et al., 2005), haben Forschergruppen auch begonnen, über kardiometabolische Biomarker bei Kindern und Jugendlichen mit XXY zu berichten (Akslaede, Molgaard, Skakkebaek, & Juul, 2008; Bardsley, Falkner, Kowal, & Ross, 2011; Davis et al., 2016; Davis et al., in press). Diese Studien beschreiben ein erhöhtes Risiko für einen höheren Körperfettanteil und die Häufigkeit von kardiometabolischen Risikofaktoren wie einen erhöhten Taillenumfang und Dyslipidämie

bei Jugendlichen und Kindern im Schulalter mit XXY. Darüber hinaus wurde in einer Studie festgestellt, dass fast 20 % der präpubertären Kinder mit XXY einen niedrigen Inhibin-B-Spiegel aufwiesen, ein Hormon, das eine besondere Funktion bei präpubertären Jungen widerspiegelt, und dass Inhibin B negativ mit Merkmalen des metabolischen Syndroms assoziiert war (Davis, Lahlou, et al., 2016). Dies stimmt mit dem überein, was bei Erwachsenen mit XXY-Hypogonadismus bekannt ist - Hypogonadismus korreliert stark mit kardiometabolischer Dysfunktion und kann dafür ursächlich sein. Angesichts des Vorhandenseins dieser Beziehung bei vorpubertären Jungen mit XXY sollten Längsschnittstudien bei jüngeren

Kinder werden benötigt, um herauszufinden, was zuerst kommt, damit wir später plausible Interventionen testen können. Studien über kardiometabolische Merkmale in jüngeren Kohorten mit XYY und Trisomie X und die Beziehung zu hormonellen Profilen fehlen, obwohl sie beginnen, erforscht zu werden. Siehe Davis et al. in dieser Artikelsammlung für neue Untersuchungen bei XYY (Davis, Kowal, et al., im Druck).

6.2 | Hodenfunktion bei Säuglingen mit XYY

Primäre Hodeninsuffizienz, die zu Hypogonadismus in der Jugend führt, ist eines der Kennzeichen des XYY-Syndroms und ist nahezu universell (Davis, Rogol, & Ross, 2015). Trotzdem wurde die Hodenfunktion bei Säuglingen und Kindern mit XYY nur begrenzt untersucht. Alle Säuglinge haben in den ersten Lebensmonaten eine Aktivierung ihrer Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, die als "Mini-Pubertät" bezeichnet wird. Der Zweck dieser kurzen Mini-Pubertät bleibt recht spekulativ. Die Forschung zeigt, dass viele Gewebe geschlechtsdimorph sind und dass die Exposition gegenüber Testosteron oder Östrogen während sensibler Zeitpunkte für die Maskulinisierung oder Feminisierung dieser Organe erforderlich ist. Mausmodelle, die die Exposition gegenüber Sexualsteroiden in der Neugeborenenperiode manipulieren, legen nahe, dass eine frühe Testosteronexposition dauerhafte Auswirkungen auf Kognition und Stoffwechsel haben kann, die durch epigenetische Mechanismen vermittelt werden, die durch Testosteron oder Östrogen induziert werden (Ghahramani et al., 2014; Swift-Gallant, Coome, Ramzan, & Monks, 2016). Die Blockierung des Testosteronanstiegs bei männlichen Mäusen führt lebenslang zu höheren Leptinwerten und einem größeren Fett-Muskel-Verhältnis, und die Verabreichung von Testosteron an neugeborene weibliche Nagetiere führt zu einem maskulinisierten Muster der Genexpression (de Mello et al., 2012; Dkhil et al., 2015). Neonatale Mäuse, die Testosteron ausgesetzt sind, weisen als Erwachsene geschlechtsdimorphe Unterschiede in der DNA-Methylierung im Gehirn auf (Nugent et al., 2015).

In Humanstudien haben sechs Studien mit insgesamt weniger als 100 Probanden den Testosteronschub in den ersten Lebensmonaten untersucht

(die sogenannte Mini-Pubertät des Kindesalters) bei XYY mit gemischten Ergebnissen (Davis et al., 2015). Siehe Aksglaede et al. (im Druck) in dieser Artikelsammlung für einen Überblick über die Mini-Pubertät bei XYY (Aksglaede et al., im Druck). Zusammenfassend zeigte die größte Studie, dass der Testosteronspiegel bei 83 % der XYY-Kinder unter den Medianwert fiel (Lahlou et al., 2004). Seit diesen Veröffentlichungen, die einen niedrigeren Testosteronspiegel während der Mini-Pubertät bei XYY zeigen, hat das Interesse an einer Testosteron-Supplementierung bei XYY-Kindern und den möglichen Auswirkungen auf die Gesundheit und die Neuroentwicklung zugenommen.

An einer kürzlich durchgeführten Pilotstudie nahmen 20 pränatal diagnostizierte Säuglinge mit XYY im Alter von 1 bis 3 Monaten teil, die nach dem Zufallsprinzip einer kurzen dreimonatigen Behandlung mit intramuskulärem T oder keiner Behandlung zugeteilt wurden. Die Körperzusammensetzung wurde mittels PeaPod (Luftverdrängungs-Plethysmographie) zu Beginn und am Ende der drei Monate untersucht, und die Ergebnisse zeigten eine erhöhte Anhäufung von Körperfett in den ersten Lebensmonaten bei den unbehandelten Säuglingen im Vergleich zu den behandelten Säuglingen. Während eines 12-wöchigen Zeitraums stiegen die z-Scores für den Körperfettanteil in der unbehandelten Gruppe um $0,92 \pm 0,6$ SD, verglichen mit den T-behandelten Säuglingen, deren z-Scores für den Körperfettanteil sich nicht veränderten ($-0,12 \pm 0,65$ SD, $p = .002$) (Abbildung 1). Darüber hinaus wiesen die mit T behandelten Säuglinge im Alter von 5 Monaten einen ähnlichen Körperfettanteil auf wie eine Kontrollgruppe von 316 männlichen Säuglingen, während die unbehandelte Gruppe einen höheren Körperfettanteil ($p = .037$) sowie eine größere Penislänge und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen der Behandlung aufwies. Es wurde bereits veröffentlicht, dass Jungen mit XYY bereits im Alter von 4 Jahren einen hohen prozentualen Körperfettanteil (Mittelwert + $0,9$ SDS) aufweisen (Aksglaede et al., 2008), und zusammengenommen unterstützen diese Ergebnisse, dass der natürliche Verlauf der Körperfettansammlung bei XYY wahrscheinlich schon im Säuglingsalter beginnt. Im Rahmen der exTraordinaRY Babies Study wird auch untersucht, ob eine veränderte Körperzusammensetzung mit Entwicklungsverzögerungen in verschiedenen Entwicklungsbereichen verbunden ist. Eine geringere magere Muskelmasse kann beispielsweise zu einer geringeren Ausdauer bei der Interaktion mit der Umgebung des Säuglings und zu einem langsameren Erwerb von Meilensteinen der motorischen Entwicklung führen. Darüber hinaus haben einige Forschungsarbeiten einen Zusammenhang zwischen den frühen motorischen Fähigkeiten und den sprachlichen Leistungen typischer Kinder hergestellt (Iverson, 2010), so dass dieser Zusammenhang auch in der

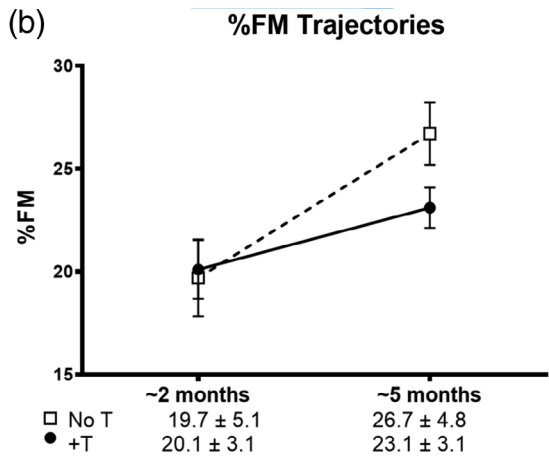
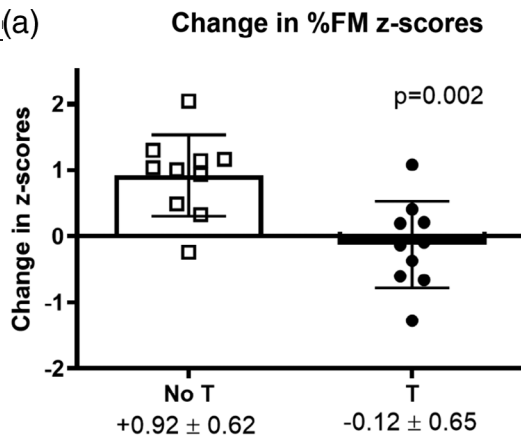


ABBILDUNG 1 (a) Die Veränderung der %FM z-Scores war bei den unbehandelten (offene Quadrate) signifikant größer als bei den mit Testosteron behandelten (geschlossene Kreise) Jungen mit XXY. Balken und Fehlerbalken stellen Mittelwert bzw. *SD* dar, und die Symbole stehen für einzelne Teilnehmer. (b) Der absolute %FM-Wert war bei Studienbeginn ähnlich, aber bei den unbehandelten Jungen nach 3 Monaten höher, obwohl dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte ($p = .061$). Die Fehlerbalken stellen den *SEM* dar. FM, Fettmasse; *SD*, Standardabweichung; T, Testosteronbehandlung; *SEM*, Standardfehler des Mittelwerts. Nachgedruckt mit Genehmigung (Davis et al., 2019)

SCT-Population auch im Zusammenhang mit der Muskelmasse. Die Kenntnis des Verlaufs der Körperzusammensetzung und der Gonadenfunktion während des Säuglings- und frühen Kindesalters für alle drei SCT-Bedingungen wird dazu beitragen, festzustellen, ob die Ansammlung von Körperfett umgekehrt mit den motorischen Ergebnissen korreliert. Zukünftige Studien an dieser Kohorte können dann untersuchen, ob eine schlechte Hoden- oder Eierstockfunktion im frühen Kindesalter die spätere Körperzusammensetzung vorhersagt.

In Studien wurde auch die Beziehung zwischen einer frühen Androgenbehandlung und den neurologischen Entwicklungsmerkmalen von XXY untersucht, wobei davon ausgegangen wurde, dass eine Androgenbehandlung den normalen Testosteronanstieg während der Mini-Pubertät nachahmen und sich direkter auf die Entwicklung und/oder Funktion des Gehirns auswirken könnte. Retrospektive Beschreibungen einer klinischen Kohorte, die in einer Entwicklungsklinik verfolgt wurde, berichteten von verbesserten kognitiven und psychosozialen Ergebnissen bei der Untergruppe, die in den ersten Lebensjahren Testosteroninjektionen von externen Endokrinologen erhalten hatte (Samango-Sprouse et al., 2013; Samango-Sprouse et al., 2015), obwohl das Fehlen einer Randomisierung oder Verblindung, unbekannte endogene Androgenspiegel zu Beginn der Behandlung und der unterschiedliche Zeitpunkt der Behandlung außerhalb der typischen Minipubertät die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Diese Ergebnisse dienen jedoch als wichtiger Hintergrund für prospektive, randomisierte, doppelblinde Studien, die wissenschaftlichen Kriterien für Änderungen in der Behandlungspraxis genügen würden, wenn die Ergebnisse in anderen Zentren repliziert würden. Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit dem Androgen Oxandrolon an 80 präpubertären Jungen mit XXY über einen Zeitraum von 24 Monaten zeigte eine Verbesserung in einem der fünf primären Endpunkte der motorischen Funktion (visuell-motorische Funktion), während sekundäre Analysen positive Auswirkungen des Androgens auf Aspekte der psychosozialen Funktion (Angst, Depression, soziale Probleme) zeigten, ohne signifikante Auswirkungen auf die kognitive Funktion, Hyperaktivität oder aggressives Verhalten (Ross et al., 2017). Interessanterweise berichtete eine andere Studie kürzlich über eine Korrelation zwischen sozialen Angstsymptomen und dem Testosteronspiegel im Speichel bei männlichen Kindern und Erwachsenen mit XXY, wobei jedoch kein Zusammenhang mit anderen Messungen der sozialen Kognition bestand (van Rijn, 2018). Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Rolle von Androgenen zu bestimmen, und zwar sowohl im Hinblick auf die frühen Auswirkungen auf langfristige Unterschiede in der Neuentwicklung als auch auf kurzfristige Veränderungen in neuronalen Systemen oder Funktionen, die psychologische Symptome beeinflussen könnten. Die eXtraordinarY Babies Study wird es uns ermöglichen, die endogenen Hormonprofile in großen SCT-Kohorten über das erste Lebensjahr hinweg zu verfolgen und zu vergleichen, sowie die neurologischen und körperlichen Ergebnisse bei XXY-Patienten, die zu verschiedenen Zeitpunkten eine exogene Hormonbehandlung erhalten haben, mit denen zu vergleichen, die keine Behandlung erhalten haben.

6.3 | Eierstockfunktion bei Trisomie X

Die begrenzten verfügbaren Daten über die frühe hormonelle Funktion bei Trisomie X stammen von 12 Mädchen aus den Neugeborenen-Screening-Studien, die eine verlängerte Erhöhung von FSH bis zum Alter von 5-6 Jahren zeigten, ähnlich dem Muster, das bei gonadaler Dysgenese beobachtet wird (Stewart et al., 1979; Stewart et al., 1982).

Eine kürzlich durchgeführte italienische Querschnittsstudie mit 15 Mädchen im Alter von 7-11 Jahren zeigte erhöhte LH- und FSH-Werte, niedrigeres Östradiol und verringerte Ovarialvolumina im Vergleich zu Kontrollen (Stagi, di Tommaso, Scalini, et al., 2016). Bei erwachsenen Frauen mit Trisomie X wird häufig von einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz (POI) berichtet, die tatsächliche Prävalenz der POI bei Trisomie X ist jedoch unbekannt (Ayed et al., 2014; Jiao et al., 2012; Tartaglia et al., 2010). Die *eXtraordinary Kids Clinic* am Children's Hospital Colorado hat vor kurzem damit begonnen, AMH (ein Marker für die Eierstockreserve) bei Jugendlichen mit Trisomie X zu testen, und führte kürzlich eine Pilot-Fall-Kontroll-Studie mit 15 Mädchen im Alter von 5 bis 24 Jahren mit Trisomie X im Vergleich zu 26 Kontrollpersonen ähnlichen Alters durch. Die Ergebnisse zeigten, dass Mädchen mit Trisomie X im Vergleich zu den Kontrollen einen signifikant niedrigeren AMH-Serumspiegel hatten (0,7 ng/ml [IQR 0,2-1,7] vs. 2,7 [IQR 1,3-4,8], $p < .001$). Außerdem hatten Mädchen mit Trisomie X viel häufiger einen AMH-Wert unter der 2,5. Perzentile für das Alter, wobei 67% von ihnen diese Kriterien erfüllten (OR 11, 95% CI 2,3-42) (Davis, Soares, et al., in press). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Marker einer verminderten ovariellen Reserve bei Trisomie X bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten. Ein besseres Verständnis des natürlichen Verlaufs von niedrigen AMH-Konzentrationen und der Prävalenz von nachfolgendem POI in dieser Patientenpopulation kann wichtig sein für Überlegungen zur Fertilitätserhaltung bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen mit Trisomie X mit abnehmender ovarieller Reserve. Weitere Studien sind auch deshalb wichtig, weil die Eierstockfunktion die Produktion von weiblichen Sexualhormonen über die gesamte Lebensspanne einschließt, die die Knochen- und Stoffwechselfgesundheit sowie unzählige Aspekte der psychologischen Funktion beeinflussen können. Es gibt keine Daten über die Funktion der Eierstöcke bei Trisomie-X-Kindern, und die prospektive Untersuchung von Hormonprofilen während der Neugeborenenperiode als Teil der *eXtraordinary Babies Study* wird die Prävalenz und den Zeitpunkt des Auftretens von Eierstockfunktionsstörungen definieren und vielleicht Möglichkeiten für frühe hormonelle Interventionen aufzeigen.

6.4 | Hormonelle und genetische Forschungsüberlegungen

Die Rolle der Geschlechtshormone auf die Neuroentwicklung und die Verhaltensfunktionen ist ein wichtiger Forschungsbereich, und die oben beschriebenen vorläufigen Studienergebnisse sind faszinierend und verdienen weitere Untersuchungen. Es ist jedoch wichtig zu bedenken, dass Hormonbehandlungen die Neuroentwicklung und die Gehirnfunktion bei XXY wahrscheinlich nicht normalisieren werden, da es Hunderte von Genen gibt, die eine unterschiedliche Expression sowohl auf dem zusätzlichen Geschlechtschromosom als auch auf den Autosomen bei allen SCT-Bedingungen gezeigt haben, die die Neuroentwicklung und -plastizität, die Neuroanatomie und die intrazellulären Signalwege beeinflussen (Liu et al., 2019; Raznahan et al., 2018; Skakkebaek

et al., 2018; Xenophontos et al., 2019; Zitzmann et al., 2015). Offener Hypogonadismus ist nicht so häufig mit XYY oder Trisomie X assoziiert wie mit XXY, und der Verlauf der neurologischen, kognitiven und psychologischen Risiken bei den drei SCT-Bedingungen weist insgesamt mehr Ähnlichkeiten als Unterschiede auf. Darüber hinaus nimmt die Beteiligung an der neurologischen Entwicklung zu, wenn die Anzahl der Geschlechtschromosomen bei Tetrasomie und Pentasomie zunimmt (Linden, Bender, & Robinson, 1995; Tartaglia, Ayari, Howell, D'Epagnier, & Zeitler, 2011).

die primäre Rolle unentdeckter genetischer Faktoren bei der phänotypischen Variabilität der Neuroentwicklung. Die Bemühungen um die Identifizierung von Veränderungen in biologischen Systemen und zellulären Stoffwechselwegen, die durch die übermäßige Gendosierung verursacht werden, sind zwar komplex, werden aber wahrscheinlich wichtige pathophysiologische Informationen und potenzielle therapeutische Ziele liefern, die für alle Bedingungen der Aneuploidie des Geschlechtschromosoms gelten werden. Die von der eXtraordinary Babies Study entwickelte Biobank, die umfangreiche Längsschnittdaten mit biologischen Proben kombiniert, kann genutzt werden, um diese Fragen des Zusammenspiels zwischen genetischen und hormonellen Faktoren im Säuglingsalter und in der frühen Kindheit weiter zu untersuchen. Erweiterte Studien zu Metabolomik, Transkriptomik und anderen Zellmodellansätzen könnten dann auf Wege hinweisen, die durch Medikamente oder andere Therapeutika angegangen werden könnten.

6.5 | Angeborene Fehlbildungen und andere Gesundheitsprobleme

Alle SCT-Bedingungen wurden in Querschnittsstudien und/oder Fallberichten mit einem erhöhten Risiko für andere angeborene Fehlbildungen und medizinische Diagnosen in Verbindung gebracht. Ein erhöhtes Risiko für angeborene Herz- und Nierenfehlbildungen, Allergien, Autoimmunität, eosinophile Ösophagitis, Zahnprobleme, velopharyngeale Insuffizienz, Ellbogenanomalien, Hypotonie, Pes planus, Tremor, MRT-Anomalien der weißen Substanz und Krampfanfälle wurde für alle SCT-Bedingungen beschrieben (Boisen & Rasmussen, 1978; Campbell & Price, 1981; Giedd et al, 2007; Harris et al., 2016; Lepage et al., 2014; Liu et al., 2016; Pasquali et al., 2013; Rock & McLellan, 1990; Steinness & Nielsen, 1970; Stochholm et al., 2010a; Stochholm et al., 2010b; Varrela & Alvesalo, 1988; Wigby et al., 2016; Zeger et al., 2008). XXY wurde außerdem mit erhöhten Raten von Hernien, Venenthrombosen und bestimmten bösartigen Erkrankungen wie Keimzelltumoren in Verbindung gebracht (Bojesen et al., 2004; Campbell & Price, 1981; Williams et al., 2018). Während eine detaillierte Beschreibung der Risiken für diese Komorbiditäten den Rahmen dieser Übersichtsarbeit sprengen würde, sind größere Studien und bevölkerungsbasierte Kohortenstudien erforderlich, um die tatsächliche Prävalenz dieser anderen Erkrankungen besser zu verstehen, damit Screening-Empfehlungen entwickelt werden können, und um etwaige Unterschiede in der Präsentation oder bei den Überlegungen zur Behandlung bei SCT zu untersuchen. Kurzfristig wird die eXtraordinary Babies Study eine bessere Beschreibung von angeborenen Fehlbildungen, Ernährungsunterschieden und Wachstumsmustern in den ersten Lebensjahren ermöglichen, wiederum mit Korrelation zu neurodevelopment und hormonellen Profilen.

Viele Forscher, die an den ursprünglichen Studien zum Neugeborenen-Screening beteiligt waren, vertraten die Ansicht, dass ein routinemäßiges Neugeborenen-Screening angesichts der geringen Testkosten und des Nutzens für Eltern, Ärzte und Lehrer, die Verhaltens-, Lern- und psychosoziale Probleme vorhersehen können, einer Kosten-Nutzen-Analyse genügen würde, so dass Änderungen vorgenommen werden könnten (Dickens, 1982; Stewart et al., 1982). Neuere Studien zur Identifizierung neurologischer

7 | ÜBERLEGUNGEN ZUM NEUGEBORENENSCHREIBUNG AUF SKT

Störungen wie ASD, für die es evidenzbasierte frühzeitige Behandlungen gibt, sprechen ebenfalls dafür, dass das Neugeborenen-Screening die Möglichkeit für Interventionen zur Verbesserung der langfristigen Ergebnisse bieten kann. Die jüngsten Forschungsergebnisse, die den potenziellen Nutzen einer Hormontherapie bei Säuglingen und Kleinkindern mit XXY sowohl für die neurologische Entwicklung als auch für die körperliche Gesundheit belegen, sprechen ebenfalls dafür, dass das Neugeborenen-Screening von Vorteil sein kann, da es eine krankheitsmodifizierende Intervention in einer frühen kritischen Phase bieten könnte. Andere wiederum argumentieren, dass SCT-Bedingungen aufgrund der breiten phänotypischen Variabilität und des mildereren Phänotyps ohne schwerwiegende oder unmittelbare medizinische Bedürfnisse nicht die Kriterien für ein Neugeborenen-Screening erfüllen. Es wird argumentiert, dass das Entwicklungsscreening und die routinemäßige medizinische Versorgung die Untergruppe der Kinder mit SCT identifizieren sollte, die so stark verzögert sind, dass eine frühzeitige Intervention erforderlich ist, dass diese Verzögerungen genetische Tests nach sich ziehen sollten, die zu einer Diagnose führen, und dass es derzeit keine evidenzbasierten Interventionen speziell für SCT gibt. Während routinemäßige Entwicklungsscreenings und medizinische Versorgung diese Kinder theoretisch identifizieren sollten, veröffentlichten Visootsak, Ayari, Howell, Lazarus und Tartaglia (2013) eine Studie, die 89 männliche Kinder mit XXY einschloss, bei denen die Eltern eine durchschnittliche Zeitspanne von 4,8 Jahren zwischen dem Zeitpunkt, an dem sie erstmals Entwicklungs- oder Verhaltensbedenken gegenüber den Leistungserbringern äußerten, und dem Zeitpunkt, an dem ein Gentest durchgeführt wurde, der zur XXY-Diagnose führte, berichteten (Visootsak et al., 2013). In diesen Fällen ist klar, dass das Verlassen auf ein Screening nicht effektiv war, und es wurde über ähnliche Erfahrungen von Familien berichtet, die eine "diagnostische Odyssee" durchliefen, bevor sie eine SCT-Diagnose erhielten (Bourke, Snow, Herlihy, Amor, & Metcalfe, 2014; Close, Sadler, & Grey, 2012/2015). Wie bei anderen genetischen Erkrankungen bleiben ethische Fragen und Bedenken bestehen, ob das Wissen um einen SGT von Geburt an auch die Eltern-Kind-Beziehung beeinträchtigen, die elterlichen Erwartungen senken und auch die Selbstidentität aufgrund der bekannten Prädisposition für Risiken und Erkrankungen im Zusammenhang mit SGT negativ beeinflussen kann. In den früheren Studien zum Neugeborenen-Screening, bei denen die Familien über die Diagnose informiert wurden, berichteten die Eltern über erhöhte Ängste im Zusammenhang mit dem Wissen um den Zustand ihres Kindes (Valentine, 1979). Andererseits würden viele auch argumentieren, dass das Wissen um diese Risiken und potenziellen Problembereiche bereits im Säuglingsalter einen proaktiveren und mitfühlenderen Ansatz bei der Erziehung eines Kindes ermöglicht und dass die Kenntnis der Diagnosen bei Bedarf eine rechtzeitige Intervention in den Bereichen Entwicklung, Schule, psychische Gesundheit und medizinische Versorgung erlaubt.

Im März 2016 trafen sich mehr als 100 Kliniker und Forscher aus vielen Disziplinen mit Fachwissen über das Klinefelter-Syndrom auf der zweiten internationalen Tagung in Münster,

Deutschland. Eine Zusammenfassung der lebhaften Fachdiskussionen wurde veröffentlicht, und es gab starke Unterstützung für das Neugeborenen-Screening, um eine vorausschauende Beratung und frühzeitige Intervention zu ermöglichen. Andere merkten an, dass es realistischerweise nicht darum geht, ob auf SCT gescreent werden sollte, sondern wann es im Rahmen universellerer Gentests bei Neugeborenen identifiziert werden wird (Nieschlag et al., 2016). Es wurde eingeräumt, dass unser Verständnis des natürlichen Verlaufs und der Interventionen zur Verbesserung der Ergebnisse von SCT fehlt, und es wurden Pilotstudien zum Neugeborenen-Screening empfohlen, um diese Themen zu untersuchen (Lanfranco, Kamichke, Zitzmann, & Nieschlag, 2004; Nieschlag et al., 2016). Die eXtraordinary Babies Study wird die Erfahrungen der Eltern in einer nationalen, vielfältigen Studie weiter auswerten.

Kohorte von Familien mit einer pränatalen SCT-Diagnose, die diese Diskussion über die Auswirkungen des Neugeborenencreenings unterstützen wird. Insbesondere werden Messungen des elterlichen Stresses, der mütterlichen und väterlichen Bindung und der elterlichen Lebensqualität prospektiv verfolgt, und auch qualitative Erfahrungen werden erfasst. Die Ergebnisse dieser Messungen werden auch im Zusammenhang mit anderen Variablen untersucht, wie z. B. dem Entwicklungs- und Krankheitsverlauf des Kindes, der Notwendigkeit von Therapien/Interventionen oder anderen Haushaltsfaktoren, die sich auf die elterlichen Erfahrungen auswirken können, wie z. B. die Anzahl der anderen Kinder und die sozioökonomischen Verhältnisse. Die Population der Eltern mit einer Pränataldiagnose unterscheidet sich in gewisser Weise von denjenigen, die durch das Neugeborenencreening von der Diagnose erfahren, da sie sich nach der Pränataldiagnose für die Fortsetzung der Schwangerschaft entschieden haben. Ihre Erfahrungen in Verbindung mit den Entwicklungsergebnissen der Studienteilnehmer werden jedoch wichtige Informationen für die Diskussion über das Neugeborenencreening liefern.

8 | SCHLUSSFOLGERUNGEN UND KÜNFTIGE RICHTUNGEN


Die eXtraordinarY Babies Study zielt darauf ab, die Versorgung aller Menschen mit SCT zu verbessern, indem sie auf früheren Forschungsergebnissen aufbaut und neue Fragen zum Zusammenspiel von Gesundheit, Hormonen und neurologischer Entwicklung mit Hilfe eines strengen, prospektiven Designs beantwortet. Die Ergebnisse werden zusammen mit den Erkenntnissen anderer wichtiger, international durchgeführter SCT-Studien ausgewertet, um die genetische Beratung zu verbessern, Überlegungen für das Neugeborenencreening anzustellen, Pflegeempfehlungen zu verbessern und Ziele für Interventionsstudien zu identifizieren. Mit den unzähligen laufenden Bemühungen engagierter translationaler Forschungsteams auf internationaler Ebene in Zusammenarbeit mit Interessenvertretungen, Kostenträgern, Forschungsteilnehmern und ihren Familien besteht ein großes Versprechen, dass die Entdeckungen aus den aktuellen Forschungsbemühungen zu einem breiteren Verständnis des Ursprungs und der Pathophysiologie bekannter Risiken, neuen Behandlungsoptionen, evidenzbasierten Pflegeempfehlungen und einer verbesserten Lebensqualität für Menschen mit allen Arten von Geschlechtschromosomenstörungen führen werden.


DANKSAGUNGEN

Unterstützt von NIH/NICHD R01HD091251, NICHD K23HD092588, NIH/NCATS Colorado CTSA Grant-Nummer UL1 TR002535. Der Inhalt liegt in der alleinigen Verantwortung der Autoren und gibt nicht unbedingt die offizielle Meinung der NIH wieder. Diese Arbeit wurde auch durch ein Stipendium der niederländischen Organisation für wissenschaftliche Forschung (NWO-Förderung Nr. 016.165.397) an Sophie van Rijn unterstützt. Weitere Danksagungen gehen an die Mitglieder der eXtraordinarY Kids Research Teams an jedem Standort,

darunter Richard Boada, Sophia Deklotz, Stevenson Yip, Caroline Harrison, Stephanie Takamatsu, Lisa Cordeiro, Sydney Martin, Jacqueline Frazier, Lindsey Cohen, Laura Pyle und Andrea Osypuk.

ORCID

Nicole Tartaglia <https://orcid.org/0000-0002-8529-6722> 

Shanlee Davis <https://orcid.org/0000-0002-0304-9550>  Talia

Thompson  <https://orcid.org/0000-0001-6512-9743> Jennifer

Janusz  <https://orcid.org/0000-0002-6877-0947>

REFERENZEN

- Abramsky, L., & Chapple, J. (1997). 47,XXY (Klinefelter-Syndrom) und 47,YYY: Geschätzte Raten und Indikationen für eine postnatale Diagnose mit Auswirkungen auf die pränatale Beratung. *Pränataldiagnose*, 17(4), 363-368.
- Aksglaede, L., Davis, S., Ross, J., & Juul, A. (im Druck). Minipubertät beim Klinefelter-Syndrom - aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen. *American Journal of Medical Genetics. Teil C, Seminare in medizinischer Genetik*.
- Aksglaede, L., Molgaard, C., Skakkebaek, N. E., & Juul, A. (2008). Normaler Knochenmineralgehalt, aber ungünstiges Muskel/Fett-Verhältnis beim Klinefelter-Syndrom. *Archives of Disease in Childhood*, 93(1), 30-34.
- American College of Obstetrics and Gynecology. (2016). Practice Bulletin No. 163: Screening for fetal aneuploidy. *Obstetrics and Gynecology*, 127(5), e123-e137.
- Ayed, W., Amouri, A., Hammami, W., Kilani, O., Turki, Z., Harzallah, F., ... Slama, C. B. (2014). Zytogenetische Anomalien bei tunesischen Frauen mit vorzeitigem Eierstockversagen. *Comptes Rendus Biologies*, 337(12), 691-694.
- Bancroft, J., Axworthy, D., & Ratcliffe, S. (1982). Die Persönlichkeit und psycho-sexuelle Entwicklung von Jungen mit 47,XXY-Chromosomenkonstitution. *Zeitschrift für Kinderpsychologie und -psychiatrie*, 23(2), 169-180.
- Bardsley, M. Z., Falkner, B., Kowal, K., & Ross, J. L. (2011). Insulinresistenz und metabolisches Syndrom bei präpubertären Jungen mit Klinefelter-Syndrom. *Acta Paediatrica*, 100(6), 866-870.
- Bender, B., Fry, E., Pennington, B., Puck, M., Salbenblatt, J., & Robinson, A. (1983). Sprech- und Sprachentwicklung bei 41 Kindern mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Pediatrics*, 71(2), 262-267.
- Bender, B., Harmon, R. J., Linden, M. G., & Robinson, A. (1995). Psychosoziale Anpassung bei 39 Jugendlichen mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Pediatrics*, 96, 302-308.
- Bender, B. G., Linden, M. G., & Harmon, R. J. (2001). Neuropsychologische und funktionelle kognitive Fähigkeiten von 35 unselektierten Erwachsenen mit Anomalien des Geschlechtschromosoms. *American Journal of Medical Genetics*, 102(4), 309-313.
- Bender, B. G., Linden, M. G., & Robinson, A. (1993). Neuropsychologische Beeinträchtigungen bei 42 Jugendlichen mit Geschlechtschromosomenanomalien. *American Journal of Medical Genetics*, 48(3), 169-173.
- Bender, B. G., Puck, M. H., Salbenblatt, J. A., & Robinson, A. (1986). Dyslexie bei 47,XXY-Jungen, die bei der Geburt identifiziert wurden. *Behavior Genetics*, 16(3), 343-354.
- Bianchi, D. W., & Wilkins-Haug, L. (2014). Integration von nicht-invasiven DNA-Tests auf Aneuploidie in die Schwangerenvorsorge: What has happened since the rubber met the road? *Clinical Chemistry*, 60(1), 78-87.
- Birmingham, E., & Kingstone, A. (2009). Menschliche soziale Aufmerksamkeit. *Progress in Brain Research*, 176, 309-320. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17618-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17618-5).
- Bishop, D. V., Jacobs, P. A., Lachlan, K., Wellesley, D., Barnicoat, A., Boyd, P. A., ... Scerif, G. (2010). Autismus, Sprache und Kommunikation bei Kindern mit Geschlechtschromosomen-Trisomien. *Archives of Disease in Childhood*, 96(10), 954-959.
- Bishop, D. V. M., Brookman-Byrne, A., Gratton, N., Gray, E., Holt, G., Morgan, L., ... Thompson, P. A. (2018). Language phenotypes in children with sex chromosome trisomies. *Wellcome Open Research*, 3, 143.
- Boada, R., Janusz, J., Hutaff-Lee, C., & Tartaglia, N. (2009). Der kognitive Phänotyp beim Klinefelter-Syndrom: Ein Überblick über die Literatur, einschließlich genetischer und hormoneller Faktoren. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(4), 284-294.
- Boisen, E., Owen, D. R., Rasmussen, L., & Sergeant, J. (1981). Herzfunktion und Blutdruck von 47,YYY- und 47,XXY-Männern in einer doppelblinden, doppelt gematchten Bevölkerungsstudie. *American Journal of Human Genetics*, 33(1), 77-84.
- Boisen, E., & Rasmussen, L. (1978). Tremor bei XYY- und XXY-Männern. *Acta Neurologica Scandinavica*, 58(1), 66-73.
- Bojesen, A., & Gravholt, C. H. (2011). Morbidität und Mortalität beim Klinefelter-Syndrom (47,XXY). *Acta Paediatrica*, 100(6), 807-813.

- Bojesen, A., Host, C., & Gravholt, C. H. (2010). Das Klinefelter-Syndrom, Typ-2-Diabetes und das metabolische Syndrom: The impact of body composition. *Molekulare menschliche Fortpflanzung*, *16*(6), 396-401.
- Bojesen, A., Juul, S., Birkebaek, N., & Gravholt, C. H. (2004). Erhöhte Sterblichkeit beim Klinefelter-Syndrom. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*(8), 3830-3834.
- Bojesen, A., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2003). Pränatale und postnatale Prävalenz des Klinefelter-Syndroms: A national registry study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *88*(2), 622-626.
- Bojesen, A., Kristensen, K., Birkebaek, N. H., Fedder, J., Mosekilde, L., Bennett, P., ... Gravholt, C. H. (2006). Das metabolische Syndrom tritt häufig beim Klinefelter-Syndrom auf und ist mit abdominaler Fettleibigkeit und Hypogonadismus verbunden. *Diabetes Care*, *29*(7), 1591-1598.
- Bourke, E., Snow, P., Herlihy, A., Amor, D., & Metcalfe, S. (2014). Eine qualitative Untersuchung der Erfahrungen von Müttern und Vätern mit der Geburt eines Kindes mit Klinefelter-Syndrom und dem Prozess der Diagnosestellung. *European Journal of Human Genetics*, *22*(1), 18-24.
- Bradshaw, J., Shic, F., Holden, A. N., Horowitz, E. J., Barrett, A. C., German, T. C., & Vernon, T. W. (2019). Die Verwendung von Eye Tracking als Biomarker für den Behandlungserfolg in einer randomisierten klinischen Pilotstudie für junge Kinder mit Autismus. *Autism Research*, *12*(5), 779-793.
- Bruining, H., Swaab, H., Kas, M., & van Engeland, H. (2009). Psychiatrische Merkmale in einer selbstgewählten Stichprobe von Jungen mit Klinefelter-Syndrom. *Pediatrics*, *123*(5), e865-e870.
- Campbell, W. A., & Price, W. H. (1981). Venöse thromboembolische Erkrankung beim Klinefelter-Syndrom. *Clinical Genetics*, *19*(4), 275-280.
- Carpenter, M., Nagell, K., & Tomasello, M. (1998). Soziale Kognition, gemeinsame Aufmerksamkeit und kommunikative Kompetenz im Alter von 9 bis 15 Monaten. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, *63*(4), 1-143.
- Chawarska, K., Macari, S., & Shic, F. (2012). Kontext moduliert die Aufmerksamkeit auf soziale Szenen bei Kleinkindern mit Autismus. *Zeitschrift für Kinderpsychologie und -psychiatrie*, *53*(8), 903-913.
- Chawarska, K., Shic, F., Macari, S., Campbell, D. J., Brian, J., Landa, R., ... Bryson, S. (2014). 18-Monats-Prädiktoren für spätere Ergebnisse bei jüngeren Geschwistern von Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung: A baby siblings research consortium study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *53*(12), 1317-1327.e1311.
- Christensen, D. L., Baio, J., Van Naarden Braun, K., Bilder, D., Charles, J., Constantino, J. N., ... C. f. D. C. a. P. (CDC). (2016). Prävalenz und Merkmale von Autismus-Spektrum-Störungen bei Kindern im Alter von 8 Jahren--Autismus und Entwicklungsstörungen Monitoring-Netzwerk, 11 Standorte, Vereinigte Staaten, 2012. *MMWR Surveillance Summaries*, *65*(3), 1-23.
- Close, S., Fennoy, I., Smaldone, A., & Reame, N. (2015). Phänotyp und Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Jungen mit Klinefelter-Syndrom. *The Journal of Pediatrics*, *167*(3), 650-657.
- Close, S., Sadler, L., & Grey, M. (2015). In the dark: Herausforderungen bei der Pflege von Söhnen mit Klinefelter-Syndrom. *Journal of Pediatric Nursing*, *31*(1), 11-20.
- Coffee, B., Keith, K., Albizua, I., Malone, T., Mowrey, J., Sherman, S. L., & Warren, S. T. (2009). Inzidenz des fragilen X-Syndroms durch Neugeborenen-Screening auf methylierte FMR1-DNA. *American Journal of Human Genetics*, *85*(4), 503-514.
- Cordeiro, L., Tartaglia, N., Roeltgen, D., & Ross, J. (2012). Soziale Defizite bei männlichen Kindern und Jugendlichen mit geschlechtschromosomaler Aneuploidie: A comparison of XXY, XYY, and XYYX syndromes. *Research in Developmental Disabilities*, *33*(4), 1254-1263.
- Davis, S., Deklotz, S., Nadeau, K., Kelsey, M., Zeitler, P., & Tartaglia, N. (im Druck). Hohe Prävalenz von kardiometabolischen Risikomerkmale bei Jugendlichen mit 47,XXY / Klinefelter-Syndrom. *American Journal of Medical Genetics. Teil C, Seminare in Medizinischer Genetik*.
- Davis, S., Howell, S., Wilson, R., Tanda, T., Ross, J., Zeitler, P., & Tartaglia, N. (2016). Fortschritte bei der interdisziplinären Betreuung von Kindern mit Klinefelter-Syndrom. *Advances in Pediatrics*, *63*(1), 15-46.

- Davis, S., Kowal, K., Tahsin, A., Bloy, L., Roberts, T., & Ross, J. (im Druck). Hodenfunktion bei Jungen mit 47,XXX und Beziehung zum Phänotyp. *American Journal of Medical Genetics. Teil C, Seminare in medizinischer Genetik*.
- Davis, S., Lahlou, N., Bardsley, M., Temple, M. C., Kowal, K., Pyle, L., ... Ross, J. (2016). Gonadenfunktion steht in Verbindung mit kardiometabolischer Gesundheit bei vorpubertären Jungen mit Klinefelter-Syndrom. *Andrology*, 4(6), 1169-1177.
- Davis, S., Soares, S., Howell, S., Cree-Green, M., Buyers, E., Johnson, J., & Tartaglia, N. (im Druck). Verminderte ovarielle Reserve bei Mädchen und Jugendlichen mit Trisomie-X-Syndrom. *Reproduktionswissenschaften*.
- Davis, S. M., Cox-Martin, M. G., Bardsley, M. Z., Kowal, K., Zeitler, P. S., & Ross, J. L. (2017). Auswirkungen von Oxandrolon auf die kardiometabolische Gesundheit bei Jungen mit Klinefelter-Syndrom: A randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(1), 176-184.
- Davis, S. M., Reynolds, R. M., Dabelea, D. M., Zeitler, P. S., & Tartaglia, N. R. (2019). Testosteronbehandlung bei Säuglingen mit 47,XXY: Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung. *Journal of the Endocrine Society*, 3(12), 2276-2285.
- Davis, S. M., Rogol, A. D., & Ross, J. L. (2015). Hodenentwicklung und Fertilitätspotenzial bei Jungen mit Klinefelter-Syndrom. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(4), 843-865.
- de Mello, W. G., de Moraes, S. R., Dornelles, R. C., Kagohara Elias, L. L., Antunes-Rodrigues, J., & Bedran de Castro, J. C. (2012). Auswirkungen von neonataler Kastration und Androgenisierung auf den Geschlechtsdimorphismus in der Knochen-, Leptin- und Kortikosteronsekretion. *Bone*, 50(4), 893-900.
- Deebel, N. A., Galdon, G., Zarandi, N. P., Stogner-Underwood, K., Howards, S., Lovato, J., ... Sadri-Ardekani, H. (2020). Altersbedingtes Vorhandensein von Spermatozoen bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 26(1), 58-72.
- Dickens, B. M. (1982). Ethische und rechtliche Fragen bei der medizinischen Behandlung von Jugendlichen mit abnormalem Geschlechtschromosom. *Birth Defects Original Article Series*, 18(4), 227-246.
- Dkhil, M. A., Al-Quraishy, S., Abdel-Baki, A. A., Ghanjati, F., Arauzo-Bravo, M. J., Delic, D., & Wunderlich, F. (2015). Epigenetische Modifikationen der Genpromoter-DNA in der Leber erwachsener weiblicher Mäuse, die durch Testosteron maskiert werden. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 145, 121-130.
- Esposito, G., Tremolaterra, M. R., Savarese, M., Spiniello, M., Patrizio, M. P., Lombardo, B., ... Carsana, A. (2018). Ungewöhnliche X-Chromosomen-Muster bei der genetischen Untersuchung des fragilen X-Syndroms enträtseln. *Clinica Chimica Acta*, 476, 167-172.
- Fales, C. L., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Geschwind, D. H., Swerdloff, R. S., & Gonzalo, I. G. (2003). Arbeitsgedächtnis und relationelles Denken beim Klinefelter-Syndrom. *Zeitschrift der Internationalen Neuropsychologischen Gesellschaft*, 9(6), 839-846.
- Frank, M. C., Vul, E., & Saxe, R. (2012). Messung der Entwicklung sozialer Aufmerksamkeit mittels Free-Viewing. *Infancy*, 17(4), 355-375.
- Geerts, M., Steyaert, J., & Fryns, J. P. (2003). Das XYY-Syndrom: Eine Nachfolgestudie an 38 Jungen. *Genetic Counseling*, 14(3), 267-279.
- Ghahramani, N. M., Ngun, T. C., Chen, P. Y., Tian, Y., Krishnan, S., Muir, S., ... Vilain, E. (2014). Die Auswirkungen der perinatalen Testosteron-Exposition auf das DNA-Methylom des Mäusegehirns treten erst spät ein. *Biologie der Geschlechtsunterschiede*, 5, 8.
- Giedd, J. N., Clasen, L. S., Wallace, G. L., Lenroot, R. K., Lerch, J. P., Wells, E. M., ... Samango-Sprouse, C. A. (2007). XXY (Klinefelter syndrome): Eine pädiatrische Fall-Kontroll-Studie mit quantitativer Magnetresonanztomographie des Gehirns. *Pediatrics*, 119(1), e232-e240.
- Goswami, R., Goswami, D., Kabra, M., Gupta, N., Dubey, S., & Dadhwal, V. (2003). Prävalenz des Triple-X-Syndroms bei phänotypisch normalen Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz und sein Zusammenhang mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen. *Fertilität und Sterilität*, 80(4), 1052-1054.
- Gravholt, C. H., Jensen, A. S., Host, C., & Bojesen, A. (2011). Körperzusammensetzung, metabolisches Syndrom und Typ-2-Diabetes bei Klinefelter-Syndrom. *Acta Paediatrica*, 100(6), 871-877.

- Haith, M. M., Bergman, T., & Moore, M. J. (1977). Blickkontakt und Gesichtsabtastung im frühen Säuglingsalter. *Science*, *198*(4319), 853.
- Hamerton, J. L., Canning, N., Ray, M., & Smith, S. (1975). Eine zytogenetische Untersuchung von 14.069 Neugeborenen. I. Incidence of chromosome abnormalities. *Klinische Genetik*, *8*(4), 223-243.
- Harkulich, J. F., Marchner, T. J., & Brown, E. B. (1979). Neurologische, neuropsychologische und Verhaltenskorrelate des Klinefelter-Syndroms. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *167*(6), 359-363.
- Harris, V. M., Sharma, R., Cavett, J., Kurien, B. T., Liu, K., Koelsch, K. A., ... Scofield, R. H. (2016). Klinefelter-Syndrom (47,XXY) ist bei Männern mit Sjögren-Syndrom übermäßig häufig. *Clinical Immunology*, *168*, 25-29.
- Herlihy, A. S., Gillam, L., Halliday, J. L., & McLachlan, R. I. (2011). Postnatales Screening auf das Klinefelter-Syndrom: Gibt es einen Grund dafür? *Acta Paediatrica*, *100*(6), 923-933.
- Hofherr, S. E., Wiktor, A. E., Kipp, B. R., Dawson, D. B., & Van Dyke, D. L. (2011). Klinische Diagnostiktests für die zytogenetischen und molekularen Ursachen der männlichen Unfruchtbarkeit: The Mayo Clinic experience. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *28*(11), 1091-1098.
- Inaba, Y., Herlihy, A. S., Schwartz, C. E., Skinner, C., Bui, Q. M., Cobb, J., ... Godler, D. E. (2013). Die Methylierungsanalyse des Fragilen X-verwandten Elements 2 kann eine geeignete Option für die Einbeziehung des Fragilen X-Syndroms und 1 oder der Geschlechtschromosomen-Aneuploidie in das Neugeborenen-Screening darstellen: A technical validation study. *Genetics in Medicine*, *15*(4), 290-298.
- Ismail, S. R., el-Beheiry, A. H., Hashishe, M. M., & el-Bahaei, M. E. (1993). Zytogenetische Studie bei idiopathischen unfruchtbaren Männern. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*, *68*(1-2), 179-204.
- Iverson, J. M. (2010). Die Entwicklung der Sprache in einem sich entwickelnden Körper: Die Beziehung zwischen motorischer Entwicklung und Sprachentwicklung. *Zeitschrift für Kindersprache*, *37*(2), 229-261.
- Jiao, X., Qin, C., Li, J., Qin, Y., Gao, X., Zhang, B., ... Chen, Z. J. (2012). Zytogenetische Analyse von 531 chinesischen Frauen mit vorzeitigem Eierstockversagen. *Human Reproduction*, *27*(7), 2201-2207.
- Kim, I. W., Khadilkar, A. C., Ko, E. Y., & Sabanegh, E. S. (2013). 47,XXY syndrome and male infertility. *Revista de Urologia*, *15*(4), 188-196.
- Lahlou, N., Fennoy, I., Carel, J. C., & Roger, M. (2004). Inhibin B und Anti-Müllerian-Hormon, aber nicht Testosteronspiegel, sind bei Säuglingen mit nicht-mosaischem Klinefelter-Syndrom normal. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*(4), 1864-1868.
- Lanfranco, P., Kamichke, A., Zitzmann, M., & Nieschlag, E. (2004). Klinefelter-Syndrom. *Lancet*, *364*(Juli 17), 273-283.
- Lee, N. R., Wallace, G. L., Clasen, L. S., Lenroot, R. K., Blumenthal, J. D., White, S. L., ... Giedd, J. N. (2011). Exekutive Funktion bei jungen Männern mit Klinefelter (XXY)-Syndrom mit und ohne komorbide Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*(3), 522-530.
- Lepage, J. F., Hong, D. S., Raman, M., Marzelli, M., Roeltgen, D. P., Lai, S., ... Reiss, A. L. (2014). Brain morphology in children with 47, XYY syndrome: A voxel- and surface-based morphometric study. *Genes, Brain, and Behavior*, *13*(2), 127-134.
- Linden, M. G., Bender, B. G., Harmon, R. J., Mrazek, D. A., & Robinson, A. (1988). 47,XXX: Wie sieht die Prognose aus? *Pediatrics*, *82*(4), 619-630.
- Linden, M. G., Bender, B. G., & Robinson, A. (1995). Geschlechtschromosomale Tetrasomie und Pentasomie. *Pediatrics*, *96*(4 Pt 1), 672-682.
- Liu, K., Kurien, B. T., Zimmerman, S. L., Kaufman, K. M., Taft, D. H., Kottyan, L. C., ... Scofield, R. H. (2016). X-Chromosomendosis und Geschlechtsvoreingenommenheit bei Autoimmunerkrankungen: Erhöhte Prävalenz von 47,XXX bei systemischem Lupus erythematosus und Sjögren-Syndrom. *Arthritis & Rheumatology*, *68*(5), 1290-1300.
- Liu, X., Tang, D., Zheng, F., Xu, Y., Guo, H., Zhou, J., ... Dai, Y. (2019). Single-cell sequencing reveals the relationship between phenotypes and genotypes of Klinefelter syndrome. *Cytogenetic and Genome Research*, *159*(2), 55-65.
- Lo, J. O., Cori, D. F., Norton, M. E., & Caughey, A. B. (2014). Nichtinvasive pränatale Tests. *Obstetrical & Gynecological Survey*, *69*(2), 89-99.

- Madureira, C., Cunha, M., Sousa, M., Neto, A. P., Pinho, M. J., Viana, P., ... Barros, A. (2014). Behandlung durch testikuläre Spermienextraktion und intrazytoplasmatische Spermieninjektion bei 65 azoospermischen Patienten mit nicht-mosaischem Klinefelter-Syndrom mit Geburt von 17 gesunden Kindern. *Andrology*, 2(4), 623-631.
- Martin, S., Cordeiro, L., Richardson, P., Davis, S., & Tartaglia, N. (2019). Der Zusammenhang von motorischen Fähigkeiten und adaptiven Funktionen bei XXY/Klinefelter- und XYY-Syndromen. *Physikalische & Ergotherapie in der Pädiatrie*, 39 (4), 446-459.
- Messinger, D., Young, G. S., Ozonoff, S., Dobkins, K., Carter, A., Zwaigenbaum, L., ... Sigman, M. (2013). Beyond autism: A baby siblings research consortium study of high-risk children at three years of age. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52 (3), 300-308.
- Miller, M., Iosif, A. M., Young, G. S., Hill, M., Phelps Hanzel, E., Hutman, T., ... Ozonoff, S. (2015). Schulische Ergebnisse von Kindern mit einem Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen. *Autism Research*, 9(6), 632-642.
- Newschaffer, C. J., Croen, L. A., Fallin, M. D., Hertz-Picciotto, I., Nguyen, D. V., Lee, N. L., ... Shedd-Wise, K. M. (2012). Geschwisterkinder und die Untersuchung von Autismus-Risikofaktoren. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 4(1), 7.
- Nielsen, J. (1990). Geschlechtschromosomenanomalien bei 34.910 neugeborenen Kindern: Ergebnisse einer 13-jährigen Inzidenzstudie in Arhus, Dänemark. *Birth Defects Original Article Series*, 26(4), 209-223.
- Nieschlag, E., Ferlin, A., Gravholt, C. H., Gromoll, J., Kohler, B., Lejeune, H., ... Wistuba, J. (2016). Das Klinefelter-Syndrom: Aktuelles Management und Herausforderungen für die Forschung. *Andrologie*, 4(3), 545-549.
- Nugent, B. M., Wright, C. L., Shetty, A. C., Hodes, G. E., Lenz, K. M., Mahurkar, A., ... McCarthy, M. M. (2015). Feminisierung des Gehirns erfordert aktive Unterdrückung der Maskulinisierung durch DNA-Methylierung. *Nature Neuroscience*, 18(5), 690-697.
- Otter, M., Schrander-Stumpel, C. T., Didden, R., & Curfs, L. M. (2012). Der psychiatrische Phänotyp beim Triple-X-Syndrom: New hypotheses illustrated in two cases. *Developmental Neurorehabilitation*, 15(3), 233-238.
- Ottesen, A. M., Akglaede, L., Garn, I., Tartaglia, N., Tassone, F., Gravholt, C. H., ... Juul, A. (2010). Erhöhte Anzahl von Geschlechtschromosomen beeinflusst die Körpergröße auf nichtlineare Weise: A study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 152A(5), 1206-1212.
- Ozonoff, S., Iosif, A. M., Baguio, F., Cook, I. C., Hill, M. M., Hutman, T., ... Young, G. S. (2010). Eine prospektive Studie über das Auftreten von frühen Verhaltensanzeichen von Autismus. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(3), 256-266.
- Park, S. J., Jung, E. H., Ryu, R. S., Kang, H. W., Chung, H. D., & Kang, H. Y. (2013). Die klinische Anwendung von Array-CGH zur Erkennung von chromosomalen Defekten bei 20.126 unselektierten Neugeborenen. *Molecular Cytogenetics*, 6(1), 21.
- Pasquali, D., Arcopinto, M., Renzullo, A., Rotondi, M., Accardo, G., Salzano, A., ... Cittadini, A. (2013). Kardiovaskuläre Anomalien beim Klinefelter-Syndrom. *International Journal of Cardiology*, 168(2), 754-759.
- Pennington, B., Puck, M., & Robinson, A. (1980). Sprache und kognitive Entwicklung bei 47.XXX Frauen, die seit ihrer Geburt beobachtet wurden. *Behavior Genetics* 10(1), 31-41.
- Pennington, B. F., Bender, B., Puck, M., Salbenblatt, J., & Robinson, A. (1982). Lernstörungen bei Kindern mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Child Development*, 53(5), 1182-1192.
- Peterson, R. L., Pennington, B. F., Shriberg, L. D., & Boada, R. (2009). Was beeinflusst die Lese- und Schreibfähigkeit von Kindern mit Sprachentwicklungsstörungen? *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 52(5), 1175-1188.
- Plotton, I. S. G., d'Estaing, B., Cuzin, A., Brosse, M., Benchaib, J., Lornage, R., ... Lejeune und F. group. (2015). Vorläufige Ergebnisse einer prospektiven Studie zur testikulären Spermienextraktion bei jungen versus erwachsenen

- Patienten mit nicht-mosaischem 47,XXY-Klinefelter-Syndrom. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(3), 961-967.
- Ragab, M. W., Cremers, J. F., Zitzmann, M., Nieschlag, E., Kliesch, S., & Rohayem, J. (2018). Eine Anamnese von nicht herabgestiegenen Hoden bei jungen Männern mit Klinefelter-Syndrom verringert nicht die Chancen auf eine erfolgreiche mikrochirurgische Hodenspermiextraktion. *Andrology*, 6(4), 525-531.
- Ratcliffe, S. G. (1982a). Sprach- und Lernstörungen bei Kindern mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 24(1), 80-84.
- Ratcliffe, S. G. (1982b). The sexual development of boys with the chromosome constitution 47,XXY (Klinefelter's syndrome). *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 11(3), 703-716.
- Ratcliffe, S. G. (1985). Longitudinale Wachstumsstudien bei Kindern mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Progress in Clinical and Biological Research*, 200, 301-309.
- Ratcliffe, S. G., Butler, G. E., & Jones, M. (1990). Edinburgh-Studie über Wachstum und Entwicklung von Kindern mit Geschlechtschromosomen-Anomalien. IV. *Birth Defects Original Article Series*, 26(4), 1-44.
- Ratcliffe, S. G., & Corker, C. S. (1975). Proceedings: Hodenaktivität bei Säuglingen mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Archives of Disease in Childhood*, 50(5), 404.
- Ratcliffe, S. G., & Field, M. A. (1982). Emotionale Störung bei XYY-Kindern: Four case reports. *Zeitschrift für Kinderpsychologie und -psychiatrie*, 23(4), 401-406.
- Ratcliffe, S. G., Masera, N., Pan, H., & McKie, M. (1994). Kopfumfang und IQ von Kindern mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 36(6), 533-544.
- Ratcliffe, S. G., Murray, L., & Teague, P. (1986). Edinburgh-Studie über Wachstum und Entwicklung von Kindern mit Geschlechtschromosomen-Anomalien. III. *Birth Defects Original Article Series*, 22(3), 73.
- Ratcliffe, S. G., Tierney, I., Nshaho, J., Smith, L., Springbett, A., & Callan, S. (1982). Die Edinburgh-Studie über Wachstum und Entwicklung von Kindern mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Birth Defects Original Article Series*, 18(4), 41-60.
- Raznahan, A., Parikshak, N. N., Chandran, V., Blumenthal, J. D., Clasen, L. S., Alexander-Bloch, A. F., ... Geschwind, D. H. (2018). Sex-chromosome dosage effects on gene expression in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(28), 7398-7403.
- Robinson, A., Bender, B., Borelli, J., Puck, M., Salbenblatt, J., & Webber, M. L. (1982). Geschlechtschromosomale Anomalien (SCA): Eine prospektive und longitudinale Studie von Neugeborenen, die auf unvoreingenommene Weise identifiziert wurden. *Birth Defects Original Article Series*, 18(4), 7-39.
- Robinson, A., Bender, B. G., & Linden, M. G. (1990). Zusammenfassung der klinischen Befunde bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Birth Defects Original Article Series*, 26(4), 225-228.
- Robinson, A., Bender, B. G., Linden, M. G., & Salbenblatt, J. A. (1990). Aneuploidie der Geschlechtschromosomen: Die prospektive Denver-Studie. *Birth Defects Original Article Series*, 26(4), 59.
- Rock, W. P., & McLellan, N. J. (1990). Schwere Hypodontie in Verbindung mit dem Klinefelter-Syndrom (47 XXY). Ein Fallbericht. *British Journal of Orthodontics*, 17(4), 321-323.
- Rogol, A. D., & Tartaglia, N. (2010). Überlegungen zur Androgentherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Klinefelter-Syndrom (47, XXY). *Pediatric Endocrinology Reviews*, 8(Suppl 1), 145-150.
- Rohayem, J., Fricke, R., Czeloth, K., Mallidis, C., Wistuba, J., Krallmann, C., ... Kliesch, S. (2015). Alter und Marker der Leydig-Zellfunktion, aber nicht der Sertoli-Zellfunktion sagen den Erfolg der Spermengewinnung bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Klinefelter-Syndrom voraus. *Andrology*, 3(5), 868-875.
- Ross, J. L., Kushner, H., Kowal, K., Bardsley, M., Davis, S., Reiss, A. L., ... Roeltgen, D. (2017). Androgene Behandlungseffekte auf Motorik, Kognition und Verhalten bei Jungen mit Klinefelter-Syndrom. *The Journal of Pediatrics*, 185, 193-199.e194.
- Ross, J. L., Roeltgen, D. P., Kushner, H., Zinn, A. R., Reiss, A., Bardsley, M. Z., ... Tartaglia, N. (2012). Verhaltens- und sozialwissenschaftliche

- Phänotypen bei Jungen mit 47,XXY-Syndrom oder 47,XXY-Klinefelter-Syndrom. *Pediatrics*, 129(4), 769-778.
- Ross, J. L., Samango-Sprouse, C., Lahlou, N., Kowal, K., Elder, F. F., & Zinn, A. (2005). Früher Androgenmangel bei Säuglingen und kleinen Jungen mit 47,XXY-Klinefelter-Syndrom. *Hormone Research*, 64(1), 39-45.
- Ross, J. L., Tartaglia, N., Merry, D. E., Dalva, M., & Zinn, A. R. (2015). Verhaltensphänotypen bei Männern mit XYY und mögliche Rolle einer erhöhten NLGN4Y-Expression bei Autismus-Merkmalen. *Genes, Brain, and Behavior*, 14(2), 137-144.
- Rovet, J., Netley, C., Bailey, J., Keenan, M., & Stewart, D. (1995). Intelligenz und Leistung bei Kindern mit Extra-X-Aneuploidie: Eine Längsschnittperspektive. *American Journal of Medical Genetics*, 60(5), 356-363.
- Rovet, J., Netley, C., Keenan, M., Bailey, J., & Stewart, D. (1996). Das psycho-pädagogische Profil von Jungen mit Klinefelter-Syndrom. *Zeitschrift für Lernbehinderungen*, 29(2), 180-196.
- Salbenblatt, J., Meyers, D. C., Bender, B., Linden, M. G., & Robinson, A. (1987). Grob- und feinmotorische Entwicklung bei 47,XXY- und 47,XYY-Männern. *Pediatrics*, 80(2), 240-244.
- Salbenblatt, J. A., Meyers, D. C., Bender, B. G., Linden, M. G., & Robinson, A. (1989). Grob- und feinmotorische Entwicklung bei 45,X- und 47,XXX-Mädchen. *Pediatrics*, 84(4), 678-682.
- Salva, O. R., Farroni, T., Regolin, L., Vallortigara, G., & Johnson, M. H. (2011). Die Evolution des sozialen Orientierungssinns: Evidence from chicks (*Gallus gallus*) and human newborns. *PLoS ONE*, 6(4), e18802.
- Samango-Sprouse, C., & Rogol, A. (2002). XXY - die verborgene Behinderung und ein Prototyp für eine kindliche Darstellung der Entwicklungsdyspraxie (IDD). *Säuglinge und Kleinkinder*, 15(1), 11-18.
- Samango-Sprouse, C., Stapleton, E. J., Lawson, P., Mitchell, F., Sadeghin, T., Powell, S., & Gropman, A. L. (2015). Positive Auswirkungen einer frühen Androgentherapie auf den Verhaltensphänotyp von Jungen mit 47,XXY. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 169(2), 150-157.
- Samango-Sprouse, C. A., Sadeghin, T., Mitchell, F. L., Dixon, T., Stapleton, E., Kingery, M., & Gropman, A. L. (2013). Positive Auswirkungen einer kurzzeitigen Androgentherapie auf das neurologische Entwicklungsergebnis bei Jungen mit 47,XXY-Syndrom im Alter von 36 und 72 Monaten. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 161A(3), 501-508.
- Samango-Sprouse, C. A., Stapleton, E. J., Mitchell, F. L., Sadeghin, T., Donahue, T. P., & Gropman, A. L. (2014). Erweiterung des phänotypischen Profils von Jungen mit 47, XXY: Der Einfluss von familiären Lernstörungen. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(6), 1464-1469.
- Simion, F., Regolin, L., & Bulf, H. (2008). Eine Veranlagung für biologische Bewegung bei Neugeborenen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(2), 809-813.
- Simpson, J. L., de la Cruz, F., Swerdloff, R. S., Samango-Sprouse, C., Skakkebaek, N. E., Graham, J. M., Jr., ... Paulsen, C. A. (2003). Das Klinefelter-Syndrom: Erweiterung des Phänotyps und Identifizierung neuer Forschungsrichtungen. *Genetics in Medicine*, 5(6), 460-468.
- Skakkebaek, A., Nielsen, M. M., Trolle, C., Vang, S., Hornshøj, H., Hedegaard, J., ... Gravholt, C. H. (2018). DNA-Hypermethylierung und differentielle Genexpression im Zusammenhang mit dem Klinefelter-Syndrom. *Scientific Reports*, 8(1), 13740.
- Skakkebaek, A., Wallentin, M., & Gravholt, C. H. (2015). Neuropsychologie und sozioökonomische Aspekte des Klinefelter-Syndroms: New developments. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 22(3), 209-216.
- St John, M., Ponchard, C., van Reyk, O., Mei, C., Pigdon, L., Amor, D. J., & Morgan, A. T. (2019). Sprache und Sprechen bei Kindern mit Klinefelter-Syndrom. *Journal of Communication Disorders*, 78, 84-96.
- Stagg, S. D., Linnell, K. J., & Heaton, P. (2014). Untersuchung von Augenbewegungsmustern, Sprache und sozialen Fähigkeiten bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung. *Entwicklung und Psychopathologie*, 26(2), 529-537.
- Stagi, S., Di Tommaso, M., Manoni, C., Scalini, P., Chiarelli, F., Verrotti, A., ... de Martino, M. (2016). Knochenmineralstatus bei Kindern und

- Heranwachsende mit Klinefelter-Syndrom. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 3032759.
- Stagi, S., di Tommaso, M., Scalini, P., Lapi, E., Losi, S., Bencini, E., ... de Martino, M. (2016). Triple X-Syndrom und Pubertät: Focus on the hypothalamus-hypophysis-gonad axis. *Fertilität und Sterilität*, 105(6), 1547-1553.
- Stagi, S., Di Tommaso, M., Scalini, P., Sandini, E., Masoni, F., Chiarelli, F., ... de Martino, M. (2017). Querschnittsstudie zeigt, dass beeinträchtigt Knochendemineralstatus und -stoffwechsel bei Nicht-Mosaik-Triple-X-Syndrom zu finden sind. *Acta Paediatrica*, 106(4), 619-626.
- Steinness, E., & Nielsen, J. (1970). The electrocardiogram in males with the 47, XYY karyotype. *The Lancet*, 295(7661), 1402-1403.
- Stewart, D. A., Bailey, J. D., Netley, C. T., & Park, E. (1990). Wachstum, Entwicklung und Verhaltensergebnisse von der mittleren Adoleszenz bis zum Erwachsenenalter bei Personen mit Chromosomenaneuploidie: Die Toronto-Studie. *Birth Defects Original Article Series*, 26(4), 131-188.
- Stewart, D. A., Bailey, J. D., Netley, C. T., Rovet, J., Park, E., Cripps, M., & Curtis, J. A. (1982). Wachstum und Entwicklung von Kindern mit X- und Y-Chromosomen-Aneuploidie vom Säuglingsalter bis zum Pubertätsalter: Die Toronto-Studie. *Birth Defects Original Article Series*, 18(4), 99-154.
- Stewart, D. A., Netley, C. T., Bailey, J. D., Haka-Ikse, K., Platt, J., Holland, W., & Cripps, M. (1979). Wachstum und Entwicklung von Kindern mit X- und Y-Chromosomen-Aneuploidie: Eine prospektive Studie. *Birth Defects Original Article Series*, 15(1), 75-114.
- Stochholm, K., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2010a). Diagnose und Sterblichkeit bei 47,XYY-Personen: A registry study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 15.
- Stochholm, K., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2010b). Mortalität und Inzidenz bei Frauen mit 47,XXX und Varianten. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 152A(2), 367-372.
- Swerdlow, A. J., Higgins, C. D., Schoemaker, M. J., Wright, A. F., Jacobs, P. A., & G. United Kingdom Clinical Cytogenetics. (2005). Sterblichkeit bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom in Großbritannien: A cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(12), 6516-6522.
- Swift-Gallant, A., Coome, L. A., Ramzan, F., & Monks, D. A. (2016). Nicht-neurale Androgenrezeptoren beeinflussen die sexuelle Differenzierung von Gehirn und Verhalten. *Endocrinology*, 157(2), 788-798.
- Takeda, T., Iwatsuki, S., Hamakawa, T., Mizuno, K., Kamiya, H., Umemoto, Y., ... Yasui, T. (2017). Chromosomenanomalien und Ergebnisse der Spermientnahme bei Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie: A case series. *Andrology*, 5(3), 473-476.
- Tartaglia, N., Ayari, N., Howell, S., D'Epagnier, C., & Zeitler, P. (2011). 48,XXYY-, 48,XXX- und 49,XXXXY-Syndrome: Nicht nur Varianten des Klinefelter-Syndroms. *Acta Paediatrica*, 100(6), 851-860.
- Tartaglia, N., Howell, S., Wilson, R., Janusz, J., Boada, R., Martin, S., ... Zeitler, P. (2015). Die eXtraordinarY kids clinic: Ein interdisziplinäres Versorgungsmodell für Kinder und Jugendliche mit Geschlechtschromosomen-Aneuploidie. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 8, 323-334.
- 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*, 33(4), 309-318.
- Tartaglia, N. R., Howell, S., Sutherland, A., Wilson, R., & Wilson, L. (2010). Eine Übersicht über Trisomie X (47,XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 8.
- Tartaglia, N. R., Wilson, R., Miller, J. S., Rafalko, J., Cordeiro, L., Davis, S., ... Ross, J. (2017). Autismus-Spektrum-Störung bei Männern mit Geschlechtschromosomen-Aneuploidie: XXY/Klinefelter-Syndrom, XYY, und XXYY. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 38(3), 197-207.
- Thompson, T., Howell, S., Davis, S., Wilson, R., Boada, R., Janusz, J., & Tartaglia, N. (2020). Eine aktuelle Übersicht über frühkindliche Interventionsdienste bei Geschlechtschromosomen-Aneuploidien. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 182, 1-14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31785>.

- Turriff, A., Levy, H. P., & Biesecker, B. (2011). Prävalenz und psychosoziale Korrelate von depressiven Symptomen bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Klinefelter-Syndrom. *Genetics in Medicine*, *13*(11), 966-972.
- Turriff, A., Macnamara, E., Levy, H. P., & Biesecker, B. (2016). Die Auswirkungen des Lebens mit dem Klinefelter-Syndrom: A qualitative exploration of adolescents and adults. *Journal of Genetic Counseling*, *26*(4), 728-737.
- Urbanus, E., Swaab, H., Tartaglia, N., Cordeiro, L., & Van Rijn, S. (2020). 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*, *182*. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.31788>.
- Urbanus, E., van Rijn, S., & Swaab, H. (2020). Eine Überprüfung der neurokognitiven Funktionen von Kindern mit Geschlechtschromosomen-Trisomien: Identifizierung von Zielen für frühzeitige Interventionen. *Clinical Genetics*, *97*(1), 156-167.
- Valentine, G. (1979). Das Wachstum und die Entwicklung von 6 XYY-Kindern. In A. Robinson, H. Lubs, & D. Bergsma (Eds.), *Sex chromosomal aneuploidy: Prospektive Studien an Kindern* (S. 175-190). New York: Alan R. Liss.
- van Rijn, S. (2015). Soziale Aufmerksamkeit bei 47,XXY (Klinefelter-Syndrom): Visual scanning of facial expressions using Eyetracking. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *21*(5), 364-372.
- van Rijn, S. (2018). Speicheltestosteron im Zusammenhang mit sozialer Kognition und sozialer Angst bei Kindern und Jugendlichen mit 47,XXY (Klinefelter-Syndrom). *PLoS ONE*, *13*(7), e0200882.
- van Rijn, S. (2019). Eine Überprüfung der neurokognitiven Funktionen und des Risikos für Psychopathologie bei Geschlechtschromosomen-Trisomie (47,XXY, 47,XXX, 47, XYY). *Current Opinion in Psychiatry*, *32*(2), 79-84.
- van Rijn, S., Barendse, M., van Goozen, S., & Swaab, H. (2014). Social attention, affective arousal and empathy in men with Klinefelter syndrome (47,XXY): Evidence from eyetracking and skin conductance. *PLoS ONE*, *9*(1), e84721.
- van Rijn, S., Barneveld, P., Descheemaeker, M. J., Giltay, J., & Swaab, H. (2016). Der Einfluss von frühkindlichem Stress auf den kognitiven Phänotyp von Kindern mit einem zusätzlichen X-Chromosom (47,XXY/47,XXX). *Child Neuro- psychology*, *24*(1), 1-10.
- van Rijn, S., Bierman, M., Bruining, H., & Swaab, H. (2012). Anfälligkeit für Autismus-Merkmale bei Jungen und Männern mit einem zusätzlichen X-Chromosom (47,XXY): The mediating role of cognitive flexibility. *Journal of Psychiatric Research*, *46*(10), 1300-1306.
- van Rijn, S., de Sonnevile, L., & Swaab, H. (2018). Die Art der sozialen kognitiven Defizite bei Kindern und Erwachsenen mit Klinefelter-Syndrom (47,XXY). *Genes, Brain, and Behavior*, *17*(6), e12465.
- van Rijn, S., Stockmann, L., van Buggenhout, G., van Ravenswaaij-Arts, C., & Swaab, H. (2014). Soziale Kognition und zugrunde liegende kognitive Mechanismen bei Kindern mit einem zusätzlichen X-Chromosom: A comparison with autism spectrum disorder. *Genes, Brain, and Behavior*, *13*(5), 459-467.
- van Rijn, S., Swaab, H., Aleman, A., & Kahn, R. (2006). X-chromosomale Effekte auf soziale kognitive Verarbeitung und Emotionsregulation: Eine Studie mit Klinefelter-Männern (47,XXY). *Schizophrenia Research*, *84*(2-3), 194-203.
- van Rijn, S., Swaab, H., Baas, D., de Haan, E., Kahn, R. S., & Aleman, A. (2012). Neuronale Systeme für soziale Kognition beim Klinefelter-Syndrom (47,XXY): Evidence from fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *7*(6), 689-697.
- Varrel, J., & Alvesalo, L. (1988). Taurodontismus bei 47,XXY-Männern: Ein Effekt des zusätzlichen X-Chromosoms auf die Wurzelentwicklung. *Journal of Dental Research*, *67*(2), 501-502.
- Vawter, M. P., Harvey, P. D., & DeLisi, L. E. (2007). Dysregulation der X-gebundenen Genexpression beim Klinefelter-Syndrom und Zusammenhang mit verbaler Kognition. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuro-psychiatric Genetics*, *144B*(6), 728-734.
- Villanueva, A. L., & Rebar, R. W. (1983). Triple-X-Syndrom und vorzeitiges Eierstockversagen. *Obstetrics and Gynecology*, *62*(3 Suppl), 70s-73s.
- Visootsak, J., Ayari, N., Howell, S., Lazarus, J., & Tartaglia, N. (2013). Zeitpunkt der Diagnose von 47,XXY und 48,XXYY: Eine Umfrage unter Eltern

- Erfahrungen. *American Journal of Medical Genetics. Teil A*, 161A(2), 268-272.
- Vorsanova, S. G., Yurov, Y. B., Ulas, V. Y., Demidova, I. A., Sharonin, V. O., Kolotii, A. D., ... Soloviev, I. V. (2001). Zytogenetische und molekular-zytogenetische Untersuchungen des Rett-Syndroms (RTT): Eine retrospektive Analyse einer russischen Kohorte von RTT-Patienten (die Untersuchung von 57 Mädchen und drei Jungen). *Gehirn und Entwicklung*, 23(Suppl 1), S196-S201.
- Walzer, S., Bashir, A., & Silbert, A. (1990). Kognitive und verhaltensbezogene Faktoren bei den Lernstörungen von XXY- und XYY-Jungen. *Birth Defects Original Article Series*, 26(4), 45-58.
- Walzer, S., Graham, J. M., Jr., Bashir, A. S., & Silbert, A. R. (1982). Vorläufige Beobachtungen zu Sprache und Lernen bei XXY-Jungen. *Birth Defects Original Article Series*, 18(4), 185-192.
- Webber, M. L., Puck, M. H., Maresh, M. M., Goad, W. B., & Robinson, A. (1982). Kurze Mitteilung: Die Skelettreifung von Kindern mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Pediatric Research*, 16(5), 343-346.
- Wigby, K., D'Epagnier, C., Howell, S., Reicks, A., Wilson, R., Cordeiro, L., & Tartaglia, N. (2016). Die Erweiterung des Phänotyps des Triple-X-Syndroms: Ein Vergleich von pränataler und postnataler Diagnose. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 170(11), 2870-2881.
- Wikstrom, A. M., Hoei-Hansen, C. E., Dunkel, L., & Rajpert-De Meyts, E. (2007). Immunoexpression des Androgenrezeptors und neun Reifungsmarker in den Hoden von heranwachsenden Jungen mit Klinefelter-Syndrom: Beweise für die Degeneration von Keimzellen zu Beginn der Meiose. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(2), 714-719.
- Williams, L. A., Pankratz, N., Lane, J., Krailo, M., Roesler, M., Richardson, M., ... Poynter, J. N. (2018). Das Klinefelter-Syndrom bei Männern mit Keimzelltumoren: A report from the Children's oncology group. *Cancer*, 124(19), 3900-3908.
- Xenophontos, A., Seidlitz, J., Liu, S., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., Giedd, J. N., ... Raznahan, A. (2020). Veränderte Geschlechtschromosomendosierung induziert koordinierte Verschiebungen in der kortikalen Anatomie und anatomischen Kovarianz. *Cerebral Cortex*, 30, (4), 2215-2228. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhz235>.
- Zeger, M. P., Zinn, A. R., Lahlou, N., Ramos, P., Kowal, K., Samango-Sprouse, C., & Ross, J. L. (2008). Auswirkungen der Erfassung und der genetischen Merkmale auf den Phänotyp des Klinefelter-Syndroms. *The Journal of Pediatrics*, 152(5), 716-722.
- Zinn, A. R., Ramos, P., Elder, F. F., Kowal, K., Samango-Sprouse, C., & Ross, J. L. (2005). Die Länge der Androgenrezeptor-CAGN-Wiederholungen beeinflusst den Phänotyp des 47,XXY (Klinefelter)-Syndroms. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(9), 5041-5046.
- Zitzmann, M., Bongers, R., Werler, S., Bogdanova, N., Wistuba, J., Kliesch, S., ... Tüttelmann, F. (2015). Genexpressionsmuster in Relation zum klinischen Phänotyp beim Klinefelter-Syndrom. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(3), E518-E523.

Wie dieser Artikel zu zitieren ist: Tartaglia N, Howell S, Davis S, et al. 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. *Am J Med Genet Part C*. 2020;1-16. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31807>