

Artikel

Neuropsychologische Befunde bei Erwachsenen mit Triple-X-Syndrom

Maarten Otter^{1,2,3}, Bea C.M. Campforts¹, Constance T.R.M. Stumpel⁴, Thérèse A.M.J. van Amelsvoort¹, Claudia Vingerhoets^{1,5,6} und Marjan Drukker¹

¹ Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, P.O. Box 616 (VIJV-SN2), Maastricht University, 6200 MD Maastricht, The Netherlands; m.otter@maastrichtuniversity.nl (M.O.); bea.campforts@maastrichtuniversity.nl (B.C.); t.vanamelsvoort@maastrichtuniversity.nl (T.V.A.); claudia.vingerhoets@maastrichtuniversity.nl (C.V.); marjan.drukker@maastrichtuniversity.nl (M.D.).

² Abteilung für gemeindenahere psychische Gesundheit bei leichten geistigen Behinderungen, Trajectum, Postfach 300, 7200 AH Zutphen, Niederlande.

³ Medizinische Abteilung, SIZA, Postfach 532; 6800 AM Arnheim, Niederlande.

⁴ Abteilung für klinische Genetik und Schule für Onkologie und Entwicklungsbiologie, Maastricht University Medical Centre, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, Niederlande; c.stumpel@mumc.nl.

⁵ s Heeren Loo Zorggroep, Amersfoort, Die Niederlande

⁶ Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin, Amsterdam University Medical Center, Standort AMC, Amsterdam, Niederlande.

* Korrespondenz: m.otter@maastrichtuniversity.nl

Zusammenfassung: Hintergrund: Das Triple-X-Syndrom (TXS, auch bekannt als Trisomie X oder 47,XXX) wurde mit einer Beeinträchtigung der neurokognitiven Gesamtfunktion bei Kindern und relativ jungen Erwachsenen in Verbindung gebracht. Die neurokognitiven Funktionen von Erwachsenen mit TXS sind jedoch nur unzureichend bekannt. Ziel dieser Studie war es daher, die kognitiven Funktionen von Erwachsenen mit TXS zu untersuchen. Methoden: In dieser Querschnittsstudie wurden Daten von 34 erwachsenen Frauen mit TXS (Durchschnittsalter = 32,9; SD = 13,1) und 31 Kontrollpersonen (Durchschnittsalter = 34,9; SD = 13,7) erhoben. Anschließend wurden die allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit, das semantische/verbale Gedächtnis, das visuelle/episodische Gedächtnis, die psychomotorische Geschwindigkeit sowie die Aufmerksamkeit und die exekutive Funktion zwischen diesen beiden Gruppen verglichen. Ergebnisse: Wir stellten fest, dass die allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit in der TXS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant geringer war. Darüber hinaus hatten die Frauen mit TXS mehr Aufmerksamkeitsprobleme und eine geringere psychomotorische Geschwindigkeit, insbesondere eine geringere motorische Verarbeitungsgeschwindigkeit. Wenn die Analysen um den IQ bereinigt wurden, nahm die Stärke dieser Zusammenhänge ab. Die Frauen der TXS-Gruppe schnitten auch beim freien Abruf im verbalen Gedächtnistest signifikant schlechter ab, nicht jedoch bei der unmittelbaren oder verzögerten Wiedererkennung. Schließlich unterschieden sich das visuelle/episodische Gedächtnis und die exekutiven Funktionen nicht signifikant zwischen den Gruppen. Schlussfolgerungen: Unsere Analyse ergab, dass Frauen mit TXS im Vergleich zu Kontrollpersonen eine geringere allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit und Beeinträchtigungen bei der motorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Aufmerksamkeit aufweisen, sich aber in Bezug auf die exekutive Leistungsfähigkeit nicht unterscheiden. Diese Ergebnisse bieten neue Erkenntnisse für eine bessere Unterstützung von Erwachsenen mit TXS sowohl in der Schule als auch am Arbeitsplatz.

Schlüsselwörter: Triple-X-Syndrom; Erwachsene; Neurokognitive Funktionen; Geschlechtschromosomale Störungen; Aufmerksamkeit; Psychomotorische Geschwindigkeit; Exekutive Funktionen

1. Einführung

Triple-X-Syndrom

Frauen mit Triple-X-Syndrom (TXS, auch Trisomie X genannt) haben eine Chromosomenzahl von 47,XXX anstelle der üblichen 46,XX Chromosomen. Schätzungsweise 1:1000 Mädchen werden mit TXS geboren. Mädchen und junge Erwachsene mit TXS sind relativ groß, haben verzögerte motorische Meilensteine,

bei Frauen mit TXS relativ häufig [2]. Weitere Merkmale sind eine leicht erhöhte Prävalenz von Krampfanfällen und urogenitalen Anomalien [3]. Darüber hinaus haben Mädchen und Frauen mit TXS eine erhöhte Prävalenz von psychiatrischen Störungen wie

Angustzustände, Depressionen und psychotische Störungen [4]. Schließlich wurden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit TXS soziale Beeinträchtigungen beschrieben [5].

Allgemeine geistige Leistungsfähigkeit

Frühere Studien an Kindern [6,7] haben gezeigt, dass Mädchen mit TXS im Vergleich zu Kontrollpersonen einen signifikant niedrigeren Full-Scale IQ (FSIQ), VIQ (verbaler IQ) und PIQ (Leistungs-IQ) aufweisen, gemessen mit der Wechsler Intelligence Scale for Children - Revised (WISC-R) [8]. In einer Gruppe von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit TXS (im Alter von 11 bis 24 Jahren) lag der FSIQ zwischen 53 und 112, und die IQ-Werte waren im Bereich von 85 bis 90 angesiedelt, also deutlich niedriger als bei Geschwistern [9]. Die Spanne ist ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung, aber die TXS-Gruppe ist im Vergleich zur Kontrollgruppe nach links verschoben [1,9].

Bei Jugendlichen und Erwachsenen wurde nur eine sehr kleine Studie durchgeführt [10,11]. In dieser Studie war der Selektionsfehler auf eine unbekannte Anzahl von Mädchen zurückzuführen, die im Kindesalter starben. Eine weitere unbekannte Anzahl von Mädchen wurde nicht weiter verfolgt [10]. Jugendliche mit TXS (n = 11) im Alter zwischen 16 und 19 Jahren, die mit der Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R) [12] untersucht wurden, hatten niedrigere FSIQ-Werte als Kontrollpersonen (n = 13) (TXS Mittelwert = 81,8; SD = 15,6; Kontrollen Mittelwert = 108,2; SD = 15,8) [11]. Bei der Nachuntersuchung waren diese Teilnehmer Erwachsene im Alter zwischen 26 und 36 Jahren, im Folgenden als relativ junge Erwachsene bezeichnet (Mittelwert = 31,1, SD = 2,55) [10]. Die Unterschiede zwischen der TXS- (n = 11) und der Kontrollgruppe (n = 16) waren wiederum statistisch signifikant (FSIQ: TXS Mittelwert = 81,8; SD = 4,69; Bereich = 62 - 121, vs. Kontrollen Mittelwert = 108,27; SD = 3,81, $p < .05$) [13]; VIQ: TXS Mittelwert = 78,7; SD = 5,34, vs. Kontrollen Mittelwert = 105,7; SD = 4,36, $p < .05$ und PIQ: TXS Mittelwert = 85,5; SD = 4,05 vs. Kontrollen Mittelwert = 109,9; SD = 3,31; $p < .05$) [10]. Diese Unterschiede im FSIQ, VIQ und PIQ zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe können also bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben [10], aber zur Bestätigung dieser Schlussfolgerung sind Untersuchungen an einer größeren, unvoreingenommenen Gruppe von Teilnehmern erforderlich.

Andere neuropsychologische Bereiche

In jüngerer Zeit hat eine umfassendere computergestützte Bewertung mit Hilfe der Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT) [14] bei einer relativ kleinen Stichprobe von Kindern mit einem zusätzlichen X-Chromosom (Mädchen mit TXS (n = 17; Alter = 12,20; SD = 2,56) und Jungen mit 47,XXY, auch bekannt als Klinefelter-Syndrom (n = 23; Alter = 13,52; SD = 3,12), ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen von Kindern und zwei Gruppen von Kontrollkindern in Bezug auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die fokussierte Aufmerksamkeit oder das verbale Arbeitsgedächtnis [15]. Es gab signifikante Unterschiede in den FSIQ-Ergebnissen zwischen der Extra-X-Gruppe und der Kontrollgruppe. Interessanterweise fanden die Autoren jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Kindern mit einem zusätzlichen X-Chromosom und den Kontrollkindern in Bezug auf anhaltende Aufmerksamkeit, Inhibition, geistige Flexibilität und visuelles Arbeitsgedächtnis. Wichtig ist, dass sie feststellten, dass die psychomotorische Geschwindigkeit bei Mädchen mit TXS im Vergleich zu Jungen mit Klinefelter-Syndrom signifikant niedriger war [15].

Dagegen sind Studien mit Erwachsenen mit TXS weitaus seltener als Studien mit Kindern und/oder Jugendlichen mit TXS. Wir haben bereits erwähnt, dass bei Jugendlichen und Erwachsenen nur eine einzige kleine und verzerrte Längsschnittstudie [10] durchgeführt wurde. 1993 untersuchten Bender et al. diese Kohorte von Jugendlichen mit TXS [16] und stellten Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, Konzeptbildung, geistige Flexibilität, räumliches Denken, Redegewandtheit und grundlegende akademische Fähigkeiten sowie relativ starke verbale Lernfähigkeiten fest [16]. Im Jahr 2001 berichtete diese Gruppe weiter, dass Frauen im Alter von 26-36 Jahren in den Bereichen Information, Wortschatz und Objektmontage, gemessen mit dem WAIS-R, signifikant schlechter abschnitten als die Kontrollgruppe [13]. Sie fanden

jedoch keinen Unterschied zwischen Erwachsenen mit TXS und Kontrollpersonen in Bezug auf den Untertest zur Bildvervollständigung, der das visuelle Gedächtnis, die Wiedererkennung und die Organisation misst [13]. Mit dem Wisconsin Card Sorting Test (WCST, der die konzeptionellen Problemlösungsfähigkeiten misst) und Tests zur Beurteilung der Lese- und Verständnisfähigkeiten fanden die Autoren heraus, dass Frauen mit TXS signifikant schlechter abschnitten als Kontrollpersonen, nachdem sie den FSIQ als Störfaktor berücksichtigt hatten [13]. Diese Strategie wurde angewandt, um festzustellen, ob die Unterschiede in den einzelnen Messungen auf spezifischen Beeinträchtigungen beruhen, unabhängig von den allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten [13]. Zusammengenommen deuten diese ersten Ergebnisse darauf hin, dass

Die neurokognitiven Funktionen, mit Ausnahme des visuellen Gedächtnisses, des Erkennens und der Organisierung, sind bei relativ jungen Erwachsenen mit TXS reduziert.

Die neurokognitiven Funktionen bei Erwachsenen mit einer neurologischen Entwicklungsstörung können sich von den neurokognitiven Funktionen im Kindes- und Jugendalter unterscheiden, weshalb separate Studien bei Erwachsenen gerechtfertigt sind. Um diese Möglichkeit zu erklären, ist es wichtig anzuerkennen, dass kognitive Beeinträchtigungen in der Kindheit die Entwicklung anderer Funktionen beeinflussen können (z. B. kann eine Beeinträchtigung der anhaltenden Aufmerksamkeit die Fähigkeit zum Lesenlernen beeinträchtigen) [17]. So können beispielsweise verminderte Lesefähigkeiten Folgen für die allgemeine kognitive Entwicklung haben. Eine andere Erklärung könnte mit der Reifung und Alterung des Gehirns zusammenhängen. So können die Reifung des Gehirns und die Plastizität des Gehirns der Entwicklung der kognitiven Funktionen im Erwachsenenalter zugrunde liegen [18], und diese Entwicklung kann geschlechtsspezifisch sein [19]. Darüber hinaus kann die Reifung des Gehirns - und die anschließende kognitive Entwicklung - auch von extrinsischen Faktoren abhängen, wie z. B. einer frühen Intervention, die ein Training sozialer Funktionen und/oder zusätzliche Unterstützung in der Schule beinhaltet [20]. Bei TXS können die kognitiven Funktionen während der gesamten Lebensspanne beeinträchtigt sein, ähnlich wie bei Personen mit Trisomie 21 [21]. Darüber hinaus wurde bei Personen mit TXS über psychotische Störungen berichtet [1,4], die ebenfalls die kognitiven Funktionen im Laufe des Lebens beeinträchtigen können, ähnlich wie bei Personen mit 22q11-Deletionssyndrom [22]. Bislang wurden die Auswirkungen von Reifung und Alterung auf die kognitiven Funktionen bei TXS jedoch noch nicht untersucht. Diese Informationen werden jedoch dringend benötigt, um Erwachsene mit TXS zu unterstützen und die Fragen der Eltern zu beantworten, nachdem sie eine pränatale oder postnatale Diagnose von TXS für ihr Kind erhalten haben. Außerdem möchten Mädchen mit TXS vielleicht besser verstehen, ob ihre Beeinträchtigungen bis ins Erwachsenenalter andauern werden.

Ziel dieser Studie war es, Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen erwachsenen Frauen mit TXS und Kontrollpersonen zu untersuchen. Insbesondere haben wir die Hypothese getestet, dass die allgemeine intellektuelle Funktion bei Frauen mit TXS im Vergleich zu Kontrollpersonen geringer ist. Darüber hinaus wurde die Hypothese getestet, dass Frauen mit TXS im Vergleich zu Kontrollpersonen ein geringeres visuelles/episodisches Gedächtnis, semantisches/verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit und exekutive Funktionen aufweisen.

2. Materialien und Methoden

2.1. Studiendesign und Umfeld

Es handelte sich um eine Querschnittsstudie, an der sowohl Frauen mit TXS als auch Kontrollpersonen aus der flämischen Region Belgiens (Flandern) und den Niederlanden teilnahmen.

2.2. Ethik

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der zuständigen nationalen und institutionellen Ausschüsse für Experimente am Menschen sowie mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Verfahren, an denen Menschen beteiligt waren, wurden von der medizinischen Ethikkommission des Maastricht University Medical Centre (MUMC+) und der Universität Maastricht genehmigt (Genehmigungsnummer: NL46871.068.14/METC143051), und alle Teilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

2.3. Teilnehmer

Insgesamt nahmen 65 erwachsene Frauen (18-63 Jahre) an der Studie teil, darunter 34 Frauen mit TXS (definiert als mit einer 47,XXX-Chromosomenzusammensetzung, die mittels konventioneller Karyotypisierung bestimmt wurde) und 31 Kontrollpersonen. Frauen mit einer Mosaik-Chromosomenzahl wurden von der Studie ausgeschlossen

[23]. Um an dieser Studie teilnehmen zu können, mussten die Probanden sowohl in der Lage und fähig sein, eine informierte Zustimmung zu erteilen, als auch die niederländische Sprache ausreichend beherrschen. Frauen, die zum Zeitpunkt der Studie unter gesetzlicher Vormundschaft standen, wurden ausgeschlossen, da sie nicht in der Lage waren, eine unabhängige Zustimmung zu geben. Zwei Frauen wurden aus diesem Grund ausgeschlossen. Alle 65 Teilnehmerinnen hatten einen kaukasischen Hintergrund. Um festzustellen, ob die postnatal diagnostizierte Untergruppe aufgrund von Erfassungsfehlern auf einem niedrigeren Niveau funktionierte als die pränatal diagnostizierte Untergruppe, analysierten wir die FSIQ-Ergebnisse getrennt für diese beiden Gruppen.

2.4. Verfahren

Teilnehmerinnen mit TXS wurden über Flugblätter, digitale Newsletter, soziale Medien, die niederländische TXS-Selbsthilfegruppe (Contactgroep Triple-X Syndroom) und Werbung rekrutiert. Darüber hinaus führt die Abteilung für klinische Genetik am MUMC+ eine Liste von Frauen mit TXS, die sich bereit erklärt haben, für eine Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung angesprochen zu werden; diese Frauen erhielten einen Brief mit einem Informationsflyer und einer Einladung zur Teilnahme an dieser Studie. Die Kontrollpersonen wurden durch Befragung von Familien und Freunden von Frauen mit TXS und durch Werbung rekrutiert. Wann immer möglich, wurden alle Untersuchungen bei einer Teilnehmerin am selben Tag durchgeführt.

2.5. Instrumente

Zur Beurteilung der Kognition wurden zwei Instrumente eingesetzt, die Cambridge Neuropsychological Automated Test Battery (CANTAB) [24] und eine Kurzversion der Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III) [25]. Mit diesen Instrumenten wurden verschiedene neuropsychologische Bereiche wie unten beschrieben bewertet. Die Adult Behaviour Checklist (ABCL) [26] wurde verwendet, um Verhaltensprobleme zu beurteilen, die mit Aufmerksamkeitsproblemen verbunden sein könnten.

2.5.1. Allgemeine geistige Leistungsfähigkeit

Zunächst wurden die höchsten Bildungsabschlüsse der Teilnehmer erfragt. Zweitens wurde die Kurzversion des WAIS-III [25] verwendet, um Unterschiede in der allgemeinen intellektuellen Funktion zu messen. Diese Version wurde verwendet, um zu verhindern, dass die Teilnehmerinnen die Studie vorzeitig verlassen, da unsere klinische Erfahrung zeigt, dass Frauen mit TXS eine geringere geistige Ausdauer haben. Diese Kurzversion des WAIS-III besteht aus vier Untertests, von denen drei gekürzte Versionen der ursprünglichen WAIS-III-Untertests sind, einer ist ungekürzt, nämlich der Untertest zur Kodierung von Ziffernsymbolen, der zur Beurteilung der psychomotorischen Geschwindigkeit verwendet wurde. Der Untertest Block Design wurde zur Beurteilung der räumlichen Vorstellungskraft und der motorischen Fähigkeiten eingesetzt. Der Informationssubtest diente der Beurteilung des Allgemeinwissens. Der Untertest Arithmetik schließlich diente der Beurteilung des quantitativen Denkens und des Arbeitsgedächtnisses.

2.5.2. Andere neuropsychologische Bereiche

Zur Messung der kognitiven Fähigkeiten wurde der CANTAB verwendet. Diese Testbatterie umfasste die folgenden kognitiven Bereiche: Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit, semantisches/verbales Gedächtnis, visuelles Gedächtnis und exekutive Funktionen. Einzelheiten zu den Tests und Untertests finden sich in den ergänzenden Online-Materialien und sind online verfügbar [24].

2.5.2.1. Psychomotorische Geschwindigkeit

Erstens wurde der Untertest "Digit Symbol Coding" des WAIS-III zur Beurteilung der psychomotorischen Geschwindigkeit verwendet. Zweitens wurden zwei CANTAB-Subtests zur Beurteilung der psychomotorischen Geschwindigkeit verwendet, nämlich der Motorische Screening-Test (MOT) [27] und die Reaktionszeit (RTI) [28]. Der MOT-Subtest diente der Beurteilung der sensomotorischen Fähigkeiten und des Verständnisses. Er war der erste Test der Testbatterie und diente dazu, die Fähigkeit zur Teilnahme an einem computergestützten Test zu beurteilen. Der Untertest RTI diente zur Beurteilung der Reaktionszeit und der Bewegungszeit. Die Reaktionszeit bezieht sich auf die Geschwindigkeit, mit der die Testperson eine Taste am unteren Rand des Bildschirms loslässt, nachdem ein Stimulus aufgetreten ist. Im Gegensatz dazu bezieht sich die Bewegungszeit auf die Zeit, die benötigt wird, um den Stimulus zu berühren, nachdem die Taste losgelassen wurde.

2.5.2.2. Verbales Gedächtnis

Zur Bewertung des verbalen Gedächtnisses wurden zwei CANTAB-Subtests verwendet, nämlich die niederländischen Versionen des Verbal Recognition Memory -

Immediate recall and recognition test (VRM-I)
[29] und den Verbal Recognition Memory - Delayed recall and recognition test (VRM-D)
[29]. Diese Untertests sind Teil des CANTAB-Gedächtnisbereichs.

2.5.2.3. Visuelle Informationsverarbeitung

Der Untertest "Block Design" des WAIS-III wurde zur Beurteilung der visuellen Informationsverarbeitung verwendet. Ein Untertest des CANTAB, nämlich der Paired Associates Learning (PAL), wurde ebenfalls zur Beurteilung der visuellen Informationsverarbeitung eingesetzt [30].

2.5.2.4. Achtung

Ein weiterer CANTAB-Untertest wurde zur Beurteilung der anhaltenden Aufmerksamkeit verwendet, nämlich der Untertest zur schnellen visuellen Informationsverarbeitung (RVP) [31]. Die ABCL [26] wurde verwendet, um Verhaltensprobleme zu erfassen, die mit Aufmerksamkeitsproblemen verbunden sein könnten. Die ABCL besteht aus 134 Items, die sich auf Verhaltensprobleme in den letzten sechs Monaten beziehen. Die ABCL wurde von einer Person, die den Teilnehmer gut kannte, anhand einer dreistufigen Ratingskala bewertet ("trifft überhaupt nicht zu", "trifft eher oder manchmal zu" und "trifft sehr oft oder häufig zu") [26], wobei eine höhere Punktzahl ein höheres Ausmaß an Problemverhalten bedeutet. Die Skala zum Aufmerksamkeitsyndrom umfasste 17 Items wie "Kann sich nicht konzentrieren, kann nicht lange zuhören" und "Träumt oder verliert sich in Gedanken". Die Syndromskalen des ABC unterscheiden zwischen Teilnehmern, die Aufmerksamkeitsprobleme haben, und solchen, die keine haben [32]. Die Items der Skala Unaufmerksamkeit (z. B. "Sie schafft es nicht, Dinge zu beenden, die sie tun sollte" und "Schlechte Arbeitsleistung") und der Skala Hyperaktivität-Impulsivität (z. B. "Kann nicht stillsitzen, unruhig oder hyperaktiv" und "Impulsiv oder handelt ohne nachzudenken") wurden zu einem Gesamtscore zusammengefasst: der Skala Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Die ADHS-Syndromskala wurde verwendet, um zu beurteilen, ob die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) erfüllt waren [33]. Die DSM-orientierten Skalen basieren auf den Bewertungen erfahrener psychiatrischer Fachkräfte hinsichtlich der Konsistenz der Problemitems und des DSM-IV [32]. Die Normen unterscheiden sich je nach Alter, mit unterschiedlichen Normen für Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 35 Jahren und Teilnehmern im Alter zwischen 35 und 59 Jahren [26]. Daher wurden die Rohwerte in altersunabhängige T-Scores umgerechnet. Die T-Scores wurden in drei Verhaltenskategorien (normal, grenzwertig und klinischer Bereich) umgerechnet. Wir stellen T-Scores und drei Verhaltenskategorien vor.

2.5.2.5. Exekutive Funktion

Die exekutive Funktion kann in die folgenden Unterbereiche unterteilt werden: geistige Flexibilität, Planung, Strategie und Reaktionshemmung. Die CANTAB-Subtests, die zur Bewertung der exekutiven Funktionen verwendet wurden, waren der Untertest Räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM) [34], der Untertest One Touch Stockings of Cambridge (OTS) [35] und der Untertest Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED) [36]. Der SWM-Subtest diente zur Beurteilung von Strategie und Arbeitsgedächtnis, der OTS-Subtest zur Beurteilung von Raumplanung und Arbeitsgedächtnis und der IED-Subtest zur Beurteilung der geistigen Flexibilität.

2.5.3. Statistische Analysen

Kontinuierliche, normalverteilte Daten wurden zwischen den Gruppen mit einem zweiseitigen Student's *t-Test* verglichen. Kategoriale Daten (d. h. Bildung und klinische, grenzwertige und normale Bereiche in den ABCL-Daten) wurden mit dem exakten Test von Fisher analysiert. Die T-Werte für die ABCL-Skala Aufmerksamkeitsyndrom und die DSM-orientierte ADHS-Skala wurden mit einem zweiseitigen Student's *t-Test* analysiert. Der Zusammenhang zwischen TXS und den ABCL-T-Scores wurde mittels linearer Regressionsanalyse unter Berücksichtigung des IQ analysiert. Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten (r_s) wurden zwischen dem FSIQ und dem Bildungsniveau berechnet.

Die Z-Werte der Residuen jedes CANTAB-Untertests wurden berechnet, um potenzielle Ausreißer zu identifizieren, die dann aus unserer Analyse ausgeschlossen wurden; Z-Werte unter -2,58 oder über 2,58 wurden als Ausreißer betrachtet [37].

Schließlich wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um den vermuteten Zusammenhang zwischen TXS und CANTAB zu analysieren; der IQ wurde als Störfaktor in die Analyse mit einbezogen. Alle statistischen Analysen wurden mit STATA/MP für Mac, Version 13.1 (StataCorp, College Station, TX) durchgeführt. Alle Analysen waren zweispurig, und Alpha wurde auf 0,05 gesetzt.

3. Ergebnisse

3.1. Bevölkerung

Das Alter der Teilnehmerinnen (18-63 Jahre) unterschied sich nicht signifikant zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsalter von 32,9 bzw. 34,9 Jahren (SD=13,1 bzw. 13,7) ($t(63) = -.59, p = .56$). Von den 34 Frauen mit TXS wurden 10 pränatal diagnostiziert (Durchschnittsalter = 26,1 Jahre, SD= 9,1), während die übrigen 24 postnatal diagnostiziert wurden. Zu den Indikationen für postnatale Tests gehörten Unfruchtbarkeit/wiederholte Fehlgeburten (n=9; mittleres Alter = 44,3 SD= 9,4); atypische Entwicklung (n=6; mittleres Alter = 28,5 SD= 11,5); Anamnese eines Familienmitglieds mit einer genetischen Erkrankung (n=4; mittleres Alter = 45,8, SD= 11,7); kleiner Kopf (n=2); Darmfehlbildung (n=1); Nackenödem (n=1); und Epikanthusfalten (n=1). Außerdem waren 73,5 % der Teilnehmerinnen in der TXS-Gruppe und 80 % in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung prämenopausal. Die Anzahl der Teilnehmer, die Psychopharmaka einnahmen, betrug drei in der TXS- und drei in der Kontrollgruppe.

3.2. Allgemeine geistige Leistungsfähigkeit

Die höchsten Bildungsabschlüsse der Frauen in der TXS- und in der Kontrollgruppe sind in Tabelle 1 zusammengefasst, aus der hervorgeht, dass die Frauen mit TXS im Vergleich zu den Kontrollpersonen ein deutlich niedrigeres Bildungsniveau erreichten.

Zwei der Teilnehmer der TXS-Gruppe lehnten es ab, den WAIS-III auszufüllen, da sie bei früheren FSIQ-Bewertungen unangenehme Erfahrungen gemacht hatten. Die Ergebnisse der WAIS-III-Kurzversion sind in Tabelle 2 zusammengefasst und zeigen, dass sich der FSIQ zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe signifikant unterscheidet. Im Einzelnen unterschieden sich drei der vier Untertests signifikant zwischen den Gruppen, der Untertest Rechnen jedoch nicht. Darüber hinaus war der FSIQ in der TXS-Gruppe zwischen den Frauen, bei denen die Diagnose vor der Geburt gestellt wurde (86,7 SD= 7,6) und den Frauen, bei denen die Diagnose nach der Geburt gestellt wurde (85,9, SD= 11,5; $t(30) = .19, p = .85$, Daten nicht gezeigt), ähnlich. Schließlich fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen dem FSIQ und dem Bildungsniveau in der TXS-Gruppe ($r_s = .47, p = .007$) und in der Kontrollgruppe ($r_s = .40, p = .027$).

Tabelle 1. Bildungsstand der Frauen in der Triple-X-Syndrom- (TXS) und der Kontrollgruppe.

	TXS-Gruppe (n = 34)	Kontrollgruppe (n = 31)
Berufsausbildung unterhalb der Sekundarstufe		9 (26.47%)1(3.23%)
Berufliche Sekundarausbildung ²⁰		(58,82 %)21(67,74 %)
Höhere als sekundäre Berufsausbildung		5 (14.71%)9(29.03%)

Tabelle 2. Zusammenfassung der Ergebnisse des verkürzten WAIS-III in der Triple-X-Syndrom (TXS)- und der Kontrollgruppe.

	TXS-Gruppe (n = 32)			Kontrollgruppe (n = 31)			p-Wert†	Effektgröße‡	95% CI
	Mittlere	SD	95% CI	Mittlere	SD	95% CI			
Vollmaßstab IQ§	86.09	10.46	82.32, 89.87	96.77	12.69	92.12, 101.43	.0005	-0.92	-1.44, -0.40
Block-Design¶	8.5	2.74	7.51, 9.49	10.13	3.22	8.95, 11.31	.03	-0.55	-1.05, 0.04
Ziffernsymbol-Codierung¶	8.47	2.54	7.55, 9.38	10.48	2.71	9.49, 11.48	.003	-0.77	-1.28, -0.25
Arithmetik¶	6.75	2.82	5.73, 7.77	8.06	2.48	7.16, 8.97	.05	-0.50	-0.99, -0.01
Informationen¶	8.16	2.41	7.29, 9.03	9.90	2.96	8.82, 10.99	.01	-0.65	-1.15, -0.14

† t-Test für Studenten

‡ Cohen's d

§ IQ-Schätzung nach Umwandlung der WAIS-Schätzungsgesamtpunktzahl Skalierte Punktzahlen unter Berücksichtigung des Alters

Abkürzungen: WAIS-III - Wechsler Adult Intelligence Scale-III; 95% CI - 95% Konfidenzintervall; SD - Standardabweichung IQ - Intelligenzquotient.

3.2. CANTAB

Alle Teilnehmer wiesen genügend Kompetenzen nach, um ein computergestütztes Beurteilungsinstrument zu verwenden. Ein Teilnehmer der TXS-Gruppe verließ die Studie vor Abschluss des CANTAB. Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der CANTAB-Subtests in der TXS- und der Kontrollgruppe zusammen, und Tabelle 4 fasst die Ergebnisse nach Bereinigung um den FSIQ als potenziellen Beeinträchtigter zusammen. Tabelle 3 enthält die tatsächliche Anzahl der Teilnehmer für jeden CANTAB-Untertest in der TXS- und der Kontrollgruppe, was deutlich macht, dass es in der TXS-Gruppe bis zu drei Ausreißer und in der Kontrollgruppe bis zu zwei Ausreißer gab. Die Ergebnisse der CANTAB-Subskalen werden im Folgenden beschrieben.

Tabelle 3. Zusammenfassung der CANTAB-Testergebnisse in den Triple-X-Syndrom (TXS)- und Kontrollgruppen.

Beschreibung	TXS				Kontrollierte				t-Wert	p-Wert†
	N	Mittlere	SD	95% CI	N	Mittlere	SD	95% CI		
Screening/Kennenlertest: Motorisches Screening (MOT).										
MOT Mittlere Latenzzeit (ms): Reaktionszeit plus Bewegungszeit;		648.583.28		34709.38133.88661.91,			756.8631		599.99132.47551.40,	
niedriger ist besser MOT				.0017						
Mittlerer Fehler: niedriger ist besser	31	9.94	3.05	8.88, 11.01	31	9.80	1.95	9.08, 10.51	0.23	.82
Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit: Reaktionszeit (RTI).										
RTI Bedeutet einfache Reaktionszeit: Niedriger ist besser	32	291.92	30.71	280.85, 302.99	30	272.61	32.41	260.51, 284.72	2.41	.019
RTI Mittlere Reaktionszeit bei fünf Auswahlmöglichkeiten (ms): Niedriger ist besser	32	291.92	30.71	280.85, 302.99	30	272.61	32.41	260.51, 284.72	2.41	.019
RTI Mittlere einfache Bewegungszeit (ms): Niedriger ist besser	32	291.92	30.71	280.85, 302.99	30	272.61	32.41	260.51, 284.72	2.41	.019
RTI Mittlere Fünf-Wahl-Bewegungszeit (ms): Niedriger ist besser	32	291.92	30.71	280.85, 302.99	30	272.61	32.41	260.51, 284.72	2.41	.019
Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit: Schnelle visuelle Informationsverarbeitung (RVP).										
RVP A' prime: Bereich 0,0 bis 1,0; schlecht bis gut RVP Mittlere Latenzzeit (ms): Niedriger ist besser		330.86	0.04	0.85, 0.87		310.89	0.04	0.88, 0.91	-3.32	.0015
		32511.9	87.71	480.30, 543.55	30	445.72	61.23	422.86, 468.59	3.42	.0011
3 Visueller Gedächtnistest: Paired Associates Learning (PAL).										
PAL Gesamtfehler (bereinigt): Niedriger ist besser		20.023015.0712.1310.54,		3216.4110.0312.79,		19.600.48.63				
Test zum semantischen/verbalen Gedächtnis: Verbales Wiedererkennungsgedächtnis - Sofort (niederländische Version) (VRM-I).										
VRM Free recall total korrekt: Höher ist besser	33	6.76	2.00	6.05, 7.47		307.9	7.9	7.28, 8.52	-2.46	.017
VRM Recognition völlig richtig: Höher ist besser	33	22.76	1.39	22.26 - 23.25		3022.93	1.08	22.53 - 23.34	-0.56	.58
Tests: Verbales Wiedererkennungsgedächtnis (VRM) - verzögerter Test (niederländische Version) (VRM-D).										
Semantisches/verbales Gedächtnis										
VRM-2 Erkennung insgesamt richtig: Höher ist besser	33	22.61	1.37	22.12 - 23.09	30	23	0.91	22.33 - 23.340	-1.33	.19
Exekutive Funktion: Räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM).										
SWM Gesamtfehler: Weniger ist besser	34	11.74	11.93	7.57 - 15.90		319.39	7.15	6.76 - 12.01	0.95	.35
Strategie: Weniger ist besser	33	15.73	3.79	14.38 - 17.07		3114.23	2.96	13.14 - 15.31	01.76	.08
Ausführende Funktion: One Touch Stockings of Cambridge (OTS).										
OTS Probleme bei der ersten Wahl gelöst: Höher ist besser		11.293010.72.119.91-		3410.292.869.30-		11.49-0.64.53				
Exekutive Funktion: Intra-/extradimensionale Mengenverschiebung (IED).										
IED Gesamtfehler (bereinigt): Niedriger ist besser	32	20.47	15.35	14.93 - 26.0		25.2	21.79	17.06 - 33.34	-0.99	.32

Abkürzungen: 95% CI - 95% Konfidenzintervall; SD - Standardabweichung; ms - Millisekunden.

Tabelle 4. Zusammenfassung der Gruppenunterschiede bei den kognitiven Funktionen unter Berücksichtigung des FSIQ als potenzieller Störfaktor.

	B-Wert	t-Wert	p-Wert	95% CI	partielltes Eta-Quadrat (η^2)
Screening/Kennenlerntest: Motorisches Screening (MOT).					
MOT Mittlere Latenzzeit (ms)	-134.98	-3.58	.001	-210.32, -59.64	.18
MOT Mittlerer Fehler	0.32	0.46	.65	-1.07, 1.71	.04
Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit: Reaktionszeit (RTI).					
RTI Mittlere einfache Reaktionszeit (ms)	-13.08	-1.49	.14	-30.70, 4.55	.04
RTI Mittlere 5-Wahl-Reaktionszeit (ms)	-6.67	-0.80	.43	-23.47, 10.12	.01
RTI Mittlere einfache Bewegungszeit (ms)	-42.25	-3.23	.002	-68.39, -16.11	.15
RTI Mittlere 5-Wahl-Bewegungszeit (ms)	-38.91	-2.81	.007	-66.64, -11.18	.12
Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit: Schnelle visuelle Informationsverarbeitung (RVP).					
RVP A'Prime	0.02	2.11	.04	0.001, 0.044	.07
RVP Mittlere Latenzzeit (ms)	-64.99	-3.04	.004	-107.72, -22.26	.14
Visueller Gedächtnistest: Paired Associates Learning (PAL)					
PAL Fehler insgesamt (bereinigt)	-1.70	-0.53	.60	-8.10, 4.71	.05
Test zum semantischen/verbalen Gedächtnis: Verbales Wiedererkennungsgedächtnis - Sofort (niederländische Version) (VRM-I).					
VRM Freier Abruf insgesamt richtig	0.85	1.77	.08	-0.11, 1.81	.05
VRM Erkennung insgesamt richtig	-0.71	-0.21	.84	-0.76, 0.62	.00
Semantische/verbale Gedächtnistests: Verbales Wiedererkennungsgedächtnis - verzögerter Test (niederländische Version) (VRM-D).					
VRM-2 Erkennung völlig korrekt:	0.32	0.96	.34	-0.34, 0.98	.16
Exekutive Funktion: Räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM)					
SWM Fehler insgesamt	0.28	0.10	.92	-5.13, 5.69	.00
SWM-Strategie	-1.34	-1.47	.15	-3.17, 0.48	.04
Ausführende Funktion: One Touch Stockings of Cambridge (OTS)					
OTS Probleme bei der ersten Wahl gelöst	-0.34	-0.51	.61	-1.67, 0.99	.04
Exekutive Funktion: Intra-/extradimensionale Mengenverschiebung (IED)					
IED-EDS-Fehler	0.62	0.28	.78	-3.76, 4.99	.01
IED Gesamtfehler bereinigt	6.53	1.23	.22	-4.08, 17.15	.03

Abkürzungen: FSIQ - Full-Scale Intelligence Quotient;

3.2.1. Psychomotorische Geschwindigkeit

Der Untertest Digit Symbol Coding (Ergebnisse siehe Tabelle 2) hatte die größte Effektgröße unter den vier Untertests des WAIS-III (Cohen's $d = -.77$). Unsere Analyse ergab, dass sich die Ergebnisse der mittleren MOT-Latenz und die Ergebnisse der RTI-Bewegungszeit zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe signifikant unterschieden, selbst nach Anpassung für den FSIQ (Tabelle 3 und Tabelle 4). Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Ergebnisse des mittleren MOT-Fehlers nicht signifikant zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe. Als der FSIQ als potenzieller Störfaktor in das Regressionsmodell aufgenommen wurde, unterschieden sich die Ergebnisse der RTI-Reaktionszeit nicht mehr signifikant zwischen den beiden Gruppen.

3.2.2. Verbales Gedächtnis

Unsere Analyse ergab, dass sich die Ergebnisse des VRM-I-Erinnerungs-Subtests signifikant zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe unterschieden, nicht aber die Ergebnisse des sofortigen oder verzögerten Erkennungstests (CANTAB VRM-I-Erkennung bzw. VRM-D, Tabelle 3). Als der FSIQ als potenzieller Störfaktor in das Regressionsmodell aufgenommen wurde, blieben die Ergebnisse des VRM-I-Erinnerungstests zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4).

3.2.3. Visuelle Informationsverarbeitung

Die Ergebnisse des Block-Design-Subtests (Ergebnisse siehe Tabelle 2) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe. Unsere Analyse ergab, dass sich die Ergebnisse des PAL-Subtests nicht signifikant zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe unterschieden (Tabelle 3).

3.2.4.. Achtung

In der TXS-Gruppe waren die Aufmerksamkeitswerte signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, wobei die mittlere Latenzzeit der RVP den besten Indikator für die visuell anhaltende Aufmerksamkeit darstellte (Tabelle 3). Als der FSIQ als potenzieller Störfaktor in das Regressionsmodell aufgenommen wurde, blieben die Ergebnisse des RVP-Untertests zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich (Tabelle 4).
Der

Die Ergebnisse der Verhaltenskategorien der ABCL-Skalen sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die T-Scores auf der Skala Aufmerksamkeitsyndrom unterschieden sich signifikant zwischen der TXS-Gruppe (62,7 SD= 9,13; 95% CI: 59,5 bis 65,9) und der Kontrollgruppe (56,3 SD= 5,2; 95% CI: 54,4 bis 58,2; $t(62) = 3,44, p = .001$). Dieser Unterschied blieb auch dann noch signifikant, als der FSIQ als potenzieller Störfaktor in das Regressionsmodell aufgenommen wurde ($B = -5,03, t = -2,77, 95\% \text{ CI: } -8,66 \text{ bis } -1,40, p = .007, \text{ partielles Eta-Quadrat} = .12$). Im Gegensatz dazu unterschied sich die DSM-orientierte ADHS-Skala nicht signifikant zwischen der TXS-Gruppe (60,2 SD= 8,6; 95% CI: 57,1 bis 63,9) und der Kontrollgruppe (57,0 SD= 5,9; 95% CI: 54,8 bis 59,1; $p = .087$), selbst nachdem der FSIQ als potenzieller Störfaktor in das Regressionsmodell aufgenommen wurde ($B = -2,42, t = -1,25, 95\% \text{ CI: } -6,30 \text{ bis } 1,46, p = .217, \text{ partial eta-squared} = .026$).

Tabelle 5. Zusammenfassung der Gruppenunterschiede der ABCL-Ergebnisse in den Triple-X-Syndrom- (TXS) und Kontrollgruppen.

	TXS-Gruppe (n = 33)			Kontrollgruppe (n = 31)		
	Normal Bereich	Grenzwertiger Bereich	Klinischer Bereich	Normal Bereich	Borderline Bereich	Klinischer Range-Wert
Aufmerksamkeitsprobleme	22 (66.67%)	7 (21.21%)	4 (12.12%)	29 (93.55%)	2 (6.45%)	0
Impulsivität	Unaufmerksam	6 (18.18%)	0	28 (90.32%)	2 (6.45%)	1 (3.23%)
Hyperaktivität-24	72,73%	4 (12.12%)	5 (15.15%)	27 (87.10%)	4 (12.90%)	0
	ADHD25/76	3 (9.09%)	5 (15.15%)	27 (87.10%)	3 (9.68%)	1 (3.23%)

Abkürzungen: ABCL - Adult Behaviour Checklist; ADHD - Attention Deficit Hyperactivity Disorder; DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

3.2.5.. Exekutive Funktion

Unsere Analyse ergab, dass sich die Ergebnisse der Untertests SWM, OTS und IED des CAN-TAB nicht signifikant zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe unterscheiden (Tabelle 3).

4. Diskussion

4.1 . Intro

Ziel dieser Studie war der Vergleich der neurokognitiven Funktionen von Frauen mit TXS und Kontrollpersonen im Erwachsenenalter (18-65 Jahre). Bislang haben sich die Studien auf Kinder, Jugendliche und relativ junge Erwachsene mit TXS konzentriert. Nur eine sehr kleine und verzerrte Studie mit relativ jungen Erwachsenen überschneidet sich teilweise mit der vorliegenden Studie (26-36 Jahre) [10]. Unsere wichtigsten Ergebnisse sind, dass die Frauen mit TXS in unserer Studie insgesamt eine geringere intellektuelle Leistungsfähigkeit aufwiesen und in drei von vier WAIS-Subtests deutlich schlechter abschnitten. Darüber hinaus stellten wir fest, dass sich die Frauen mit TXS hinsichtlich des visuellen/episodischen Gedächtnisses, des verbalen Erkennungsgedächtnisses und der exekutiven Funktionen nicht von der Kontrollgruppe unterschieden, wohl aber in Bezug auf die Aufmerksamkeit und die motorische Verarbeitungsgeschwindigkeit.

4.2. Allgemeine geistige Leistungsfähigkeit

In Übereinstimmung mit unserer Hypothese und mit Berichten über niedrigere IQ-Werte bei jungen Mädchen, heranwachsenden Mädchen und relativ jungen Frauen mit TXS [6,7,10,11,13,16] stellten wir fest, dass erwachsene Frauen mit TXS im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls niedrigere IQ-Werte aufweisen. Darüber hinaus stellten wir fest, dass sich das geringere Maß an allgemeiner intellektueller Leistungsfähigkeit der Frauen mit TXS in ihrem niedrigeren Bildungsniveau im Vergleich zu den Kontrollpersonen widerspiegelt. Daher sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um die Beziehung zwischen Intelligenz und beruflicher Anpassung und Funktion bei Frauen mit TXS zu untersuchen [38].

Da die Intelligenz bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit TXS durchweg niedriger ist, gibt es Hinweise darauf, dass das zusätzliche X-Chromosom mit dem niedrigeren IQ zusammenhängt. Das zusätzliche X-Chromosom wird nur selten an das Kind weitergegeben [1]. So haben die Kinder von Frauen mit TXS oft einen normalen FSIQ und erreichen ein höheres Bildungsniveau als ihre Mutter. In dieser Hinsicht ist der FSIQ der Töchter von Frauen mit TXS ähnlich wie der FSIQ ihrer

Großeltern und andere nicht betroffene Mitglieder der Familie der Mutter [39]. Dies kann das Familienleben und die Lebensqualität der Familienmitglieder beeinträchtigen.

4.3. Psychomotorische Geschwindigkeit

Ausgehend von den Ergebnissen des Untertests zum Kodieren von Ziffernsymbolen stellten wir fest, dass die psychomotorische Geschwindigkeit in der TXS-Gruppe geringer war als in der Kontrollgruppe. Die psychomotorische Geschwindigkeit wurde mit dem Subtest Digit Symbol Coding gemessen und hängt von mehreren Faktoren ab, darunter Aufmerksamkeit, exekutive Kontrolle und die Geschwindigkeit der kognitiven Entscheidungsfindung [40]. Andere Ergebnisse unserer Studie unterstützen die Feststellung einer geringeren psychomotorischen Geschwindigkeit bei den Frauen mit TXS, einschließlich der CANTAB MOT- und CANTAB RTI-Daten. Diese Abnahme der Verarbeitungseffizienz ist wahrscheinlich in erster Linie auf eine Abnahme der kognitiven Verarbeitung, eine verringerte motorische Geschwindigkeit und/oder eine Abnahme des allgemeinen Funktionsniveaus zurückzuführen, obwohl die RTI-Daten darauf hindeuten, dass die motorische Verarbeitungsgeschwindigkeit der wichtigste zugrunde liegende Faktor ist. Interessant ist, dass die Frauen in der TXS-Gruppe zwar mehr Zeit für die Tests benötigten als die Kontrollgruppe, aber eine ähnliche Anzahl von Fehlern machten.

Frühere Studien ergaben eine geringere Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Mädchen mit TXS im Vergleich zu Jungen mit einer Chromosomenzahl von 47,XXY [15]. Hier berichten wir, dass die motorische Verarbeitungsgeschwindigkeit bei erwachsenen Frauen mit TXS eine größere Rolle spielt als die mentale Verarbeitungsgeschwindigkeit. Eine verminderte motorische Koordination und eine verminderte motorische Planung wurden bereits bei Kindern und Jugendlichen beschrieben [9], sind aber bei Erwachsenen mit TXS noch nicht systematisch untersucht worden. Darüber hinaus kann eine verminderte psychomotorische Geschwindigkeit die berufliche Laufbahn [41], das tägliche Funktionieren und/oder die Lebensqualität beeinflussen [42]. Arbeitsplätze, die wenig Geschwindigkeit, aber vor allem korrekte Ausführung erfordern, könnten für Frauen mit TXS geeignet sein.

4.4. Verbales Gedächtnis

Verbale Defizite im Allgemeinen - und expressive Sprachfunktionen im Besonderen - wurden bereits in einer Längsschnittstudie mit relativ jungen Erwachsenen mit TXS berichtet [13]. Hier berichten wir über verbale Gedächtnisdefizite im Abrufteil des Soforttests (CAN- TAB VRM-I Abruf), aber nicht im Erkennungsteil des Sofort- oder Verzögerungstests (CAN- TAB VRM-I Erkennung bzw. VRM-D). Das Wiedererkennen ist im Allgemeinen einfacher als das Abrufen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Abruf- und dem Wiedererkennungsteil des Tests besteht darin, dass im Wiedererkennungstest Hinweise gegeben wurden, die beim Abruf des Gedächtnisses helfen können [43]. Daher haben Frauen mit TXS im Vergleich zu Kontrollpersonen im Soforttest mehr Schwierigkeiten beim Abrufen von Erinnerungen. Es wäre interessant, den Gedächtnisabruf in einem verzögerten Abruftest zu untersuchen.

4.5. Visuelle Informationsverarbeitung

Wir haben die visuelle Informationsverarbeitung mit dem Block Design Subtest (Tabelle 2) des WAIS-III-SV [44] und dem PAL Subtest des CANTAB (Tabelle 3) [30] gemessen. Die Ergebnisse des Block Design Subtests zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe, was mit den Ergebnissen der Studie mit relativ jungen Erwachsenen [13] vergleichbar ist, jedoch zeigten die Ergebnisse des PAL Subtests keine statistisch signifikanten Unterschiede. Eine mögliche Erklärung für diesen Ergebnisunterschied zwischen den beiden Tests könnte sein, dass wir in unserer Studie den konventionellen - wenn auch verkürzten - Block-Design-Test verwendet haben, der Zeitlimits beinhaltet und somit implizit die Verarbeitungsgeschwindigkeit testet; im Gegensatz dazu ist der PAL weniger abhängig von der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Außerdem handelt es sich bei CANTAB um eine automatisierte Testbatterie, während der WAIS soziale Interaktionen mit dem Forschungsassistenten erfordert, was die Ergebnisse in der TXS-Gruppe stärker

beeinflusst haben könnte als in der Kontrollgruppe [5]. Die visuellen Informationsverarbeitungsfähigkeiten bei TXS sollten weiter erforscht werden, da sie im täglichen Leben und bei der Berufswahl eine wichtige Rolle spielen [45].

4.6. Achtung

Auch nach der Bereinigung um den FSIQ ergab unsere Analyse der anhaltenden Aufmerksamkeit in den CANTAB-Tests niedrigere Werte für die mittlere Latenzzeit der RVP in der TXS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Ergebnisse der Subskala Aufmerksamkeitsprobleme in der ABCL - aber nicht in der DSM-

orientierte Aufmerksamkeitsprobleme - stimmen mit diesen Ergebnissen überein und liefern Hinweise auf Aufmerksamkeitsprobleme, die sowohl auf objektiven Tests als auch auf Berichten von Informanten beruhen. In diesem Zusammenhang ist es wichtig anzumerken, dass 5 der 34 Teilnehmer in der TXS-Gruppe (14,7 %) ADHS-Werte hatten, die im klinischen Bereich lagen, aber nur einer dieser Teilnehmer nahm ein stimulierendes Medikament zur Behandlung von ADHS ein.

Die Ergebnisse bezüglich der Aufmerksamkeitsprobleme in unserer TXS-Gruppe lassen sich nur schwer mit den zuvor berichteten Ergebnissen einer Studie mit 25 Kindern mit TXS vergleichen [46]. Beide Studien zeigten Probleme in der Aufmerksamkeitsfunktion. In der früheren Studie an Kindern stellten die Autoren fest, dass 44 % der Mädchen mit TXS auf der Grundlage von Fragebögen, die von den Eltern ausgefüllt wurden, Anzeichen für den unaufmerksamen Subtyp von ADHS aufwiesen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine psychopharmakologische Behandlung der ADHS-Symptome bei TXS vielversprechend sein könnte [46]. In ihrer TXS-Gruppe könnte jedoch ein Überweisungsfehler eine Rolle gespielt haben, da 6 der 25 Kinder mit TXS (24 %) Anfälle hatten [46], was mit einem erhöhten Risiko für ADHS, insbesondere für den unaufmerksamen Subtyp, verbunden ist [47,48]. In unserer Studie war eine solche Überweisungsverzerrung relativ gering, da nur eine Teilnehmerin in der TXS-Gruppe ein Medikament gegen Krampfanfälle einnahm, und wir fanden keinen signifikanten Unterschied im FSIQ zwischen den Frauen, bei denen TXS pränatal diagnostiziert wurde, und den Frauen, bei denen die Diagnose postnatal gestellt wurde.

Ob eine psychopharmakologische Behandlung Erwachsenen mit TXS zugute kommen kann, ist derzeit nicht bekannt. Im Allgemeinen ist die Fähigkeit, ADHS bei Frauen zu erkennen, geringer, da Frauen im Allgemeinen seltener Hyperaktivitätssymptome und gleichzeitig bestehende Störungen aufweisen [49]. Die Unterbehandlung in der speziellen Patientenpopulation der TXS-Frauen könnte aufgrund des geringen Selbstwertgefühls [50] und der schlechten sozialen Fähigkeiten [5] bei Frauen mit TXS sogar noch größer sein [51]. Künftige Studien sollten daher versuchen zu bestimmen, ob die Aufmerksamkeitsprobleme bei Frauen mit TXS mit dem unaufmerksamen Subtyp von ADHS und/oder anderen Faktoren oder Bedingungen zusammenhängen. Darüber hinaus sind künftige Studien mit Erwachsenen mit TXS erforderlich, um festzustellen, ob Methylphenidat die kognitiven Funktionen von Erwachsenen mit TXS verbessern und damit deren Alltag erleichtern kann [52].

4.7. Exekutive Funktion

Wir fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe in Bezug auf die exekutiven Funktionen, einschließlich Strategie, Planung und Arbeitsgedächtnis, gemessen mit dem CANTAB, sowie das Arbeitsgedächtnis, gemessen mit dem verkürzten Arith-Metic-Subtest des WAIS-III.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Ergebnissen, die bei relativ jungen Erwachsenen mit TXS berichtet wurden [13]. Dieser Unterschied könnte auf einen Selektionsfehler in der Studie von Bender et al. zurückzuführen sein, da mehrere Kinder verstorben sind und andere nicht weiter verfolgt wurden. [10]. Dieser Unterschied kann auch auf Folgendes zurückzuführen sein

- zumindest teilweise - auf die Verwendung unterschiedlicher Methoden zur Bewertung des Arbeitsgedächtnisses zurückzuführen. Bender und Kollegen verwendeten beispielsweise die herkömmliche Bleistift-und-Papier-Form des WCST [13], während wir in der CANTAB-Studie ein Tablet-basiertes IED verwendeten. In der Tat haben einige Gruppen berichtet, dass die sozialen Anforderungen, die mit der Durchführung des WCST verbunden sind, zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können, wenn eine computergestützte Durchführung verwendet wird [53,54]. Im Gegensatz dazu berichteten andere Gruppen, dass es keine offensichtlichen Unterschiede zwischen der konventionellen Bleistift-und-Papier-Form und der computergestützten Form des WCST und ähnlicher Tests gibt [55]. Darüber hinaus wurden bei Personen mit TXS sowohl Schüchternheit [1] als auch soziale Beeinträchtigungen [5] festgestellt. Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um festzustellen, ob die Form des Tests die Ergebnisse für Frauen mit TXS beeinflusst.

Da unsere Ergebnisse in Bezug auf die exekutiven Funktionen bei Frauen mit TXS von früheren Ergebnissen bei Kindern und relativ jungen Erwachsenen abweichen [13], liegt die Vermutung nahe, dass die Unterschiede in den exekutiven Funktionen zwischen Probanden mit TXS und Kontrollpersonen abnehmen, wenn diese Mädchen das Erwachsenenalter erreichen. Obwohl Frauen mit TXS also Entwicklungsverzögerungen aufweisen, könnte ihr endgültiges Niveau der exekutiven Funktionen im Vergleich zu den Kontrollpersonen ähnlich sein. Die Reifung des Gehirns könnte eine Rolle bei der Zunahme der exekutiven Funktionen bei Erwachsenen mit TXS spielen. Da exekutive Funktionen mit frontalen Hirnarealen in Verbindung gebracht werden, sind sowohl funktionelle als auch anatomische Studien des Gehirns bei

Frauen mit TXS in verschiedenen Altersstufen können eine plausible Erklärung für diese Beobachtungen liefern [15].

4.8. Die hypothetische Rolle des Kleinhirns

Obwohl die bekannteste Funktion des Kleinhirns in der Bewegungssteuerung besteht, steuert diese Hirnstruktur auch die Geschwindigkeit und Angemessenheit kognitiver und emotionaler Prozesse und ist an Störungen der Aufmerksamkeit beteiligt [56]. Darüber hinaus spielt das Kleinhirn auch eine Rolle bei den motorischen Funktionen, die Sprache vermitteln [57], beim sozialen Funktionieren [58] und bei der Erkennung von Emotionen, insbesondere bei der Erkennung sogenannter "negativer" Emotionen [59]. Die in unserer Studie festgestellten Aufmerksamkeitsdefizite und die verringerte psychomotorische Geschwindigkeit lassen sich also - zumindest teilweise - durch eine veränderte Kleinhirnfunktion erklären. Zu den anderen Merkmalen, die häufig mit TXS in Verbindung gebracht werden und die durch eine veränderte zerebelläre Neuroentwicklung erklärt werden können, gehören soziale Beeinträchtigungen [5], eine beeinträchtigte Erkennung negativer Emotionen [5], Apraxie beim Sprechen [3] und Hypotonie [3]. Darüber hinaus wurden Unterregionen des Kleinhirns, die bei Personen mit einem zusätzlichen X-Chromosom vermehrt auftreten, mit Tests zur motorischen Kontrolle und Sprachverarbeitung in Verbindung gebracht [60]. Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Veränderungen in der Kleinhirnfunktion eine Schlüsselrolle bei den mit TXS verbundenen Defiziten spielen, was therapeutische Auswirkungen haben kann. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass eine nicht-invasive Stimulation des Kleinhirns bei gesunden Erwachsenen mittels transkranieller Magnetstimulation sowohl die Reaktionszeit als auch die Reaktionszeit bei der Durchführung eines Tests zur sozialen Kognition drastisch verringert [58]. Daher verdient das Kleinhirn bei Frauen mit TXS weitere Aufmerksamkeit, insbesondere im Hinblick auf die Verfügbarkeit nicht-invasiver therapeutischer Optionen wie der Kleinhirnstimulation.

4.9. Stärken und Grenzen

Die Stärke dieser Studie liegt in der Tatsache, dass sie zum ersten Mal eine relativ große Stichprobe von Erwachsenen mit TXS mit einer breiten Palette von neuropsychologischen Tests untersucht hat, von denen viele nicht von den Sprachfähigkeiten abhängig sind. Darüber hinaus war in dieser Studie der Erfassungs- und Überweisungsbias relativ gering.

Diese Studie hatte auch einige Einschränkungen, die diskutiert werden sollten. Erstens wurde in der vorliegenden Arbeit eine relativ große Anzahl von Tests durchgeführt, so dass es zu Mehrfachtests kam. Wir stimmen mit Field darin überein, dass Bonferroni etwas konservativ ist und dazu neigt, zu streng zu sein, wenn viele Tests durchgeführt werden [61], insbesondere bei Studien mit einem etwas exploratorischen Charakter wie der vorliegenden Studie [62]. In Kombination mit der begrenzten Aussagekraft dieser Studie hätte dies dazu geführt, dass Assoziationen, die es wert wären, in zukünftigen Studien bewertet zu werden, nicht berichtet worden wären [63]. Unter Bonferroni-Kontrolle blieben die Ergebnisse des zweiseitigen Student's *t*-Tests für den FSIQ, die RTI Mittlere einfache Bewegungszeit, die RVP Mittlere Latenzzeit, die RTI Mittlere Fünf-Wahl-Bewegungszeit (Tabelle 3), die T-Scores auf der Aufmerksamkeitssyndrom-Skala und die Gruppenunterschiede bei den kognitiven Funktionen unter Berücksichtigung des FSIQ als ~~primär~~ primäre Störfaktor MOT Mittlere Latenzzeit (Tabelle 4) statistisch signifikant. Die primären Ergebnisse dieser Studie "überleben" also die Bonferroni-Korrektur. Eine zweite Einschränkung ist der Querschnittscharakter der Studie, der unsere Möglichkeiten einschränkt, die Entwicklung der neurokognitiven Funktionen zu verschiedenen Zeitpunkten zu untersuchen. Drittens besteht die Hypothese, dass sich die exekutive Funktion und andere in der vorliegenden Studie bei TXS-Frauen untersuchte Messgrößen zwischen verschiedenen Altersgruppen unterscheiden könnten. Aus zwei Gründen haben wir keine separaten Analysen durchgeführt, um dies zu beurteilen. Die Anzahl der Probanden pro Altersgruppe war zu gering, und innerhalb der Gruppe der TXS-Patientinnen besteht die Gefahr einer Verzerrung. Die Untergruppe mit einer pränatalen

Diagnose war während der Studie jünger als die Untergruppe mit einer postnatalen Diagnose. Die Untergruppe mit einer pränatalen Diagnose könnte besser funktionieren als die Untergruppe mit einer postnatalen Diagnose, beispielsweise aufgrund einer atypischen Entwicklung. Eine künftige prospektive Längsschnittstudie würde wertvolle Erkenntnisse über das Fortschreiten von TXS liefern. Viertens gab es in dieser Studie einige Ausreißer (siehe Tabelle 3). Wir haben diese Ausreißer aus unserer Analyse der CANTAB-Ergebnisse ausgeschlossen [64]. Die Ausreißer schienen mit Gewöhnungsproblemen, Müdigkeit, Rauchverhalten und/oder unzureichendem Verständnis der Anweisungen in Zusammenhang zu stehen. Fünftens liefert CANTAB keine Normwerte, was den Vergleich mit Ergebnissen aus früheren Studien erschwert [15]. Außerdem war die Mehrheit der Frauen in beiden Gruppen

prämenopausal. Daher sind die Daten möglicherweise nicht unbedingt auf postmenopausale Frauen mit TXS anwendbar. Außerdem haben wir eine Kurzversion des WAIS-III verwendet. Um Unterschiede in der VIQ und PIQ zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe zu ermitteln, wäre die Vollversion des WAIS vorzuziehen gewesen. Schließlich wurden Frauen unter gesetzlicher Vormundschaft von der Studie ausgeschlossen, was die Verallgemeinerbarkeit beeinträchtigen könnte. Allerdings wurden nur zwei Frauen tatsächlich ausgeschlossen.

5. Schlussfolgerungen und weitere Empfehlungen

Eine verringerte allgemeine Funktionsfähigkeit, eine verringerte psychomotorische Geschwindigkeit, insbesondere eine verringerte motorische Verarbeitungsgeschwindigkeit, und Aufmerksamkeitsstörungen können die Bildung und gesellschaftliche Teilhabe von Erwachsenen mit TXS stark einschränken. Es ist daher wichtig, dass Mädchen mit TXS wissen, dass sich ihre exekutiven Funktionen verbessern können. In dieser Hinsicht können unsere Ergebnisse genutzt werden, um die Funktionsfähigkeit von Frauen mit TXS zu verbessern, zum Beispiel, indem ihnen geholfen wird, eine geeignete Bildungsunterstützung [65] und einen Arbeitsplatz [66] zu finden, der ihren Fähigkeiten entspricht, indem ihr eigenes Bewusstsein - und das Bewusstsein potenzieller Arbeitgeber - für ihre Kompetenzen geschärft wird. Dieser Ansatz wird auch ihr Risiko einer geringen Teilhabe an der Gesellschaft [67] verringern und ihre Frustration aufgrund ihrer Beeinträchtigungen mindern. Wir empfehlen daher, dass sich Frauen mit TXS einer gründlichen und umfassenden neuropsychologischen Untersuchung unterziehen. Künftige Forschungsarbeiten sollten sich mit der Frage befassen, ob das Funktionsniveau in den neuropsychologischen Bereichen mit den täglichen Aktivitäten, wie z. B. den Fertigkeiten des täglichen Lebens, den akademischen/beruflichen Funktionen und den sozialen Funktionen, in Zusammenhang stehen kann.

Mehrere Vorschläge für künftige Forschungsarbeiten wurden bereits erörtert. Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und der psychomotorischen Geschwindigkeit (insbesondere der motorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit) sowie die verzögerte Entwicklung der exekutiven Funktionen scheinen die wichtigsten Ergebnisse in Bezug auf die neurokognitiven Funktionen bei Erwachsenen mit TXS zu sein. Darüber hinaus sind weitere Studien erforderlich, um festzustellen, ob Erwachsene mit TXS - unabhängig von einer ADHS-Diagnose - unter der Einnahme von Stimulanzien besser funktionieren können. Gezielte und individuelle kognitive Maßnahmen könnten vorgeschlagen werden, um die Funktionsfähigkeit in bestimmten neuropsychologischen Bereichen, z. B. der Aufmerksamkeit, zu verbessern, obwohl es keine Belege dafür gibt, dass sie bei Frauen mit TXS hilfreich sein könnten [68]. Darüber hinaus sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die zugrunde liegenden Mechanismen (z. B. motorische Geschwindigkeit/Koordination, Defizite im relationalen Gedächtnis und/oder Ineffizienz beim visuellen Scannen) zu ermitteln, die die psychomotorische Geschwindigkeit beeinflussen. Künftige Studien sollten auch die sprachlichen Fähigkeiten einbeziehen, um ein vollständigeres Bild der Entwicklung bis ins Erwachsenenalter zu erhalten. Darüber hinaus könnten Längsschnittstudien weitere Erkenntnisse über die Unterschiede in den exekutiven Funktionen zwischen Mädchen/Jugendlichen mit TXS und Frauen mit TXS liefern.

Funktionelle Hirnuntersuchungen wie Ruhezustandsanalyse und Netzwerkanalyse mittels Diffusionsspannungsbildgebung des Kleinhirns scheinen vielversprechend [58] im Hinblick auf die neuropsychologische Funktionsfähigkeit bei TXS und könnten wichtige Erkenntnisse darüber liefern, ob die Kleinhirnstimulation bei Frauen mit TXS von Nutzen sein kann.

Schließlich lag das Durchschnittsalter der Frauen in unserer Studie in den frühen Dreißigern. In Anbetracht der Tatsache, dass die Ergebnisse des Digit Symbol Coding [40] und des Block Design Tests altersabhängig sind [69], wobei mit zunehmendem Alter niedrigere Werte erzielt werden, sind zusätzliche Längsschnittuntersuchungen erforderlich, um die Auswirkungen des Alterns bei Frauen mit TXS besser zu verstehen [70].

Ergänzende Materialien: Einzelheiten zu den CANTAB-Tests und den Subdomänen des

CANTAB finden Sie in den ergänzenden Online-Materialien.

Finanzierung: Diese Forschung erhielt keine externen Mittel.

Danksagung: Wir möchten uns bei den Teilnehmern für ihre Teilnahme an dieser Studie bedanken.

Erklärung des Institutional Review Board: Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der zuständigen nationalen und institutionellen Ausschüsse für Experimente am Menschen sowie mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Verfahren, an denen Menschen beteiligt waren, wurden genehmigt von

die medizinische Ethikkommission des Maastricht University Medical Centre (MUMC+) und der Universität Maastricht (Genehmigungsnummer: NL46871.068.14/METC143051).

Einverständniserklärung nach Aufklärung: Alle Teilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung ab.

Beiträge der Autoren: Konzeptualisierung, M.O., C.T.R.M.S. und T.A.M.J.v.A.; Methodik, M.O., C.T.R.M.S., C.V. und T.A.M.J.v.A.; Formale Analyse, M.O. und M.D., Untersuchung, M.O. und B.C.M.C. Ressourcen, M.O. und C.T.R.M.S.; Schreiben - Erstellung des Originalentwurfs, M.O. und M.D.; Schreiben - Überprüfung und Bearbeitung, B.C.M.C., C.T.R.M.S., C.V. und T.A.M.J.v.A. Alle Autoren haben die veröffentlichte Fassung des Manuskripts gelesen und sind damit einverstanden.

Interessenkonflikte: Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Verfügbarkeit von Daten: Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie untermauern, sind bei den entsprechenden Stellen erhältlich.
der Autorin auf begründete Anfrage.

Anhang A: Liste der Abkürzungen

95%CI=95%

Konfidenzintervall

ABCL=Adult Behaviour

Checklist

ADHD=Aufmerksamkeitsdefizit-

Hyperaktivitätsstörung ANT=Amsterdamer

neuropsychologische Aufgaben

DSM=Diagnostisches und Statistisches Handbuch

Psychischer Störungen FSIQ=Full-ScaleIntelligence Quotient

IED=Intra-/Extradimensionale

Satzverschiebung ms=Millisekunden

MOT=Motor-Screening-Test

OTS=One Touch Stockings of

Cambridge PAL=Paired Associates

Learning test PIQ=Performance Intelligence

Quotient RTI=Reaktionszeit

RVP=Rapid Visual Information Processing

Test SD=Standardabweichung

SWM=Räumliches

Arbeitsgedächtnis

TXS=Triple-X-Syndrom

VIQ=Verbaler Intelligenzquotient

VRM-D=Verbales

Wiedererkennungsgedächtnis - verzögert VRM-

I=Verbales Wiedererkennungsgedächtnis - sofort

WAIS=Wechsler AdultIntelligence Scale

WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale-III (Intelligenzskala für Erwachsene)

WAIS-R=Wechsler Adult Intelligence Scale -

Revised WCST=WisconsinCard Sorting Test

WISC-R=Wechsler Intelligence Scale for Children - RevisedReferences

Referenzen

1. Otter, M.; Schrander-Stumpel, C.T.R.M.; Curfs, L.M. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet* **2010**, *18*, 265-271, doi:10.1038/ejhg.2009.109.
2. Tuke, M.A.; Ruth, K.S.; Wood, A.R.; Beaumont, R.N.; Tyrrell, J.; Jones, S.E.; Yaghootkar, H.; Turner, C.L.S.; Donohoe, M.E.; Brooke, A.M.; et al. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med* **2019**, *21*, 877- 886, doi:10.1038/s41436-018-0271-6.
3. Tartaglia, N.R.; Howell, S.; Sutherland, A.; Wilson, R.; Wilson, L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis* **2010**, *5*, 8, doi:10.1186/1750-1172-5-8.
4. Otter, M.; Schrander-Stumpel, C.T.; Didden, R.; Curfs, L.M. The psychiatric phenotype in triple X syndrome: new hypotheses illustrated in two cases. *Dev Neurorehabil* **2012**, *15*, 233-238, doi:10.3109/17518423.2012.655799.
5. Otter, M.; Crins, P.M.L.; Campforts, B.C.M.; Stumpel, C.; van Amelsvoort, T.; Vingerhoets, C. Social functioning and emotion recognition in adults with triple X syndrome. *BJPsych Open* **2021**, *7*, e51, doi:10.1192/bjo.2021.8.
6. Robinson, A.; Lubs, H.A.; Nielsen, J.; Sorensen, K. Zusammenfassung der klinischen Befunde: Profile von Kindern mit den Karyotypen 47,XXY, 47,XXX und 47,XYY. *Birth Defects Orig Artic Ser* **1979**, *15*, 261-266.
7. Netley, C.T. Zusammenfassender Überblick über die Verhaltensentwicklung bei Personen mit neonatal festgestellter X- und Y-Aneuploidie. *Birth Defects Orig Artic Ser* **1986**, *22*, 293-306.
8. Wechsler, D. *Wechsler intelligence scale for children-revised*; Psychological Corporation: New York, 1974.
9. Robinson, A.; Bender, B.G.; Linden, M.G. Zusammenfassung der klinischen Befunde bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Birth Defects Orig Artic Ser* **1990**, *26*, 225-228.
10. Bender, B.G.; Linden, M.G.; Harmon, R.J. Life adaptation in 35 adults with sex chromosome abnormalities. *Genet Med* **2001**, *3*, 187-191, doi:10.1097/00125817-200105000-00007.
11. Bender, B.G.; Harmon, R.J.; Linden, M.G.; Robinson, A. Psychosocial adaptation of 39 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Pädiatrie* **1995**, *96*, 302-308.
12. Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*; Psychological Corporation: New York, 1981.
13. Bender, B.G.; Linden, M.G.; Harmon, R.J. Neuropsychologische und funktionelle kognitive Fähigkeiten von 35 unselektierten Erwachsenen mit Geschlechtschromosomen-Anomalien. *Am J Med Genet* **2001**, *102*, 309-313, doi:10.1002/ajmg.1490.
14. De Sonneville, L.M.J. Amsterdam neuropsychologische Aufgaben: ein computergestütztes Bewertungsprogramm. In *Cognitive Ergonomics, Clinical Assessment and Computer-Assisted Learning: Computers in Psychology*, Den Brinker, B.P.L.M., Beek, P.J., Brand, A.N., Maarse, S.J., Mulder, L.J.M., Eds.; Swets & Zeitlinger: Lisse, Die Niederlande, 1999; S. 187-203.
15. van Rijn, S.; Swaab, H. Exekutive Dysfunktion und der Zusammenhang mit Verhaltensproblemen bei Kindern mit 47,XXY und 47,XXX. *Genes Brain Behav* **2015**, *14*, 200-208, doi:10.1111/gbb.12203.
16. Bender, B.G.; Linden, M.G.; Robinson, A. Neuropsychologische Beeinträchtigungen bei 42 Jugendlichen mit Geschlechtschromosomen-Anomalien. *Am J Med Genet* **1993**, *48*, 169-173, doi:10.1002/ajmg.1320480312.
17. D'Souza, H.; Karmiloff-Smith, A. Neurodevelopmental disorders. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* **2017**, *8*, doi:10.1002/wcs.1398.
18. Reh, R.K.; Dias, B.G.; Nelson, C.A., 3rd; Kaufer, D.; Werker, J.F.; Kolb, B.; Levine, J.D.; Hensch, T.K. Critical period regulation across multiple timescales. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2020**, *117*, 23242-23251, doi:10.1073/pnas.1820836117.
19. Batista, G.; Hensch, T.K. Critical Period Regulation by Thyroid Hormones: Mögliche Mechanismen und geschlechtsspezifische Aspekte. *Front Mol Neurosci* **2019**, *12*, 77, doi:10.3389/fnmol.2019.00077.
20. Urbanus, E.; van Rijn, S.; Swaab, H. A review of neurocognitive functioning of children with sex chromosome trisomies: Identifying targets for early intervention. *Clin Genet* **2020**, *97*, 156-167, doi:10.1111/cge.13586.
21. Grieco, J.; Pulsifer, M.; Seligsohn, K.; Skotko, B.; Schwartz, A. Down-Syndrom: Kognitive und verhaltensbezogene Funktionen über die gesamte Lebensspanne. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* **2015**, *169*, 135-149, doi:10.1002/ajmg.c.31439.
22. Vorstman, J.A.; Breetvelt, E.J.; Duijff, S.N.; Eliez, S.; Schneider, M.; Jalbrzikowski, M.; Armando, M.; Vicari, S.; Shashi, V.; Hooper, S.R.; et al. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry* **2015**, *72*, 377-385, doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2671.
23. Wigby, K.; D'Epagnier, C.; Howell, S.; Reicks, A.; Wilson, R.; Cordeiro, L.; Tartaglia, N. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: Ein Vergleich von pränataler und postnataler Diagnose. *Am J Med Genet A* **2016**, *170*, 2870-2881, doi:10.1002/ajmg.a.37688.
24. CambridgeNeuropsychologischeAutomatisierteTestBatterie.Online verfügbar:<https://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/> (Zugriff am 27. April 2022).
25. Velthorst, E.; Levine, S.Z.; Henquet, C.; de Haan, L.; van Os, J.; Myin-Germeys, I.; Reichenberg, A. To cut a short test even shorter: reliability and validity of a brief assessment of intellectual ability in schizophrenia--a control-case family study. *Cogn*

Neuropsychiatry **2013**, *18*, 574-593, doi:10.1080/13546805.2012.731390.

26. Achenbach, T.M.; Rescorla, L.A. *Manual for the ASEBA Adult Forms & Profiles*; University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families: Burlington, VT, 2003.
27. Cambridge Cognition Limited. Motorisches Screening (MOT). In *Cantab Research Suite 6 Test Administration Guide*; Cambridge Cognition Limited.: 2014; S. 32-34.
28. Cambridge Cognition Limited. Reaktionszeit (RTI). In *Cantab Research Suite 6 Test Administration Guide*; Cambridge Cognition Limited.: 2014; S. 149-165.
29. Cambridge Cognition Limited. Verbales Wiedererkennungsgedächtnis (VRM). In *Cantab Research Suite 6 Test Administration Guide*; Cambridge Cognition Limited.: 2014; S. 228-238.
30. Cambridge Cognition Limited. Paired Associates Learning test (PAL). In *Cantab Research Suite 6 Test Administration Guide*; Cambridge Cognition Limited.: 2014; S. 114-139.
31. Cambridge Cognition Limited. Schnelle visuelle Informationsverarbeitung (RVP). In *Cantab Research Suite 6 Test Administration Guide*; Cambridge Cognition Limited.: 2014; S. 166-177.
32. Achenbach, T.M.; Bernstein, A.; Dumenci, L. DSM-orientierte Skalen und statistisch basierte Syndrome für 18- bis 59-Jährige: Verknüpfung taxonomischer Paradigmen zur Erleichterung multitauxonomischer Ansätze. *J Pers Assess* **2005**, *84*, 49-63, doi:10.1207/s15327752jpa8401_10.
33. Amerikanische Psychiatrische Vereinigung. *Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen: DSM-IV*; Amerikanische Psychiatrische Vereinigung ©1994: Washington, DC, 1994.
34. Cambridge Cognition Limited. Räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM). In *Cantab Research Suite 6 Test Administration Guide*; Cambridge Cognition Limited.: 2014; S. 212-227.
35. Cambridge Cognition Limited. One Touch Stockings of Cambridge (OTS). In *Cantab Research Suite 6 Test Administration Guide*; Cambridge Cognition Limited.: 2014; S. 106-113.
36. Cambridge Cognition Limited. Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED). In *Cantab Research Suite 6 Test Administration Guide*; Cambridge Cognition Limited.: 2014; S. 84-89.
37. Acock, A.C. Ausreißer und einflussreiche Fälle. In *A Gentle Introduction to Stata, Fourth Edition*; Stata Press: 2014; pp. 283-286.
38. Morris, T.W.; Levinson, E.M. Relationship Between Intelligence and Occupational Adjustment and Functioning: Eine Literaturübersicht. *Journal of Counseling and Development* **1995**, *73*, 503-514.
39. Otter, M.; Stumpel, C.T.R.M.; van Amelsvoort, T.A.M.J. Client-centred clinical genetic diagnostics. *Advances in Mental Health and Intellectual Disabilities* **2018**, *12*, 1-10, doi:10.1108/amhid-06-2017-0025.
40. Cepeda, N.J.; Blackwell, K.A.; Munakata, Y. Speed isn't everything: complex processing speed measures mask individual differences and developmental changes in executive control. *Dev Sci* **2013**, *16*, 269-286, doi:10.1111/desc.12024.
41. Heaton, R.K.; Chelune, G.J.; Lehman, R.A. Using neuropsychological and personality tests to assess the likelihood of patient employment. *J Nerv Ment Dis* **1978**, *166*, 408-416, doi:10.1097/00005053-197806000-00004.
42. Wilson, L.; Horton, L.; Kunzmann, K.; Sahakian, B.J.; Newcombe, V.F.; Stamatakis, E.A.; von Steinbuechel, N.; Cunitz, K.; Covic, A.; Maas, A.; et al. Understanding the relationship between cognitive performance and function in daily life after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2020**, doi:10.1136/jnnp-2020-324492.
43. Haist, F.; Shimamura, A.P.; Squire, L.R. On the relationship between recall and recognition memory. *Zeitschrift für experimentelle Psychologie. Learning, memory, and cognition* **1992**, *18*, 691-702, doi:10.1037//0278-7393.18.4.691.
44. Benson, N.; Hulac, D.M.; Kranzler, J.H. Unabhängige Untersuchung der Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS-IV): Was misst die WAIS-IV? *Psychologische Beurteilung* **2010**, *22*, 121-130, doi:10.1037/a0017767.
45. Groth-Marnat, G.; Teal, M. Blockdesign als Maß für räumliche Fähigkeiten im Alltag: eine Studie zur ökologischen Validität. *Wahrnehmung Mot Fertigkeiten* **2000**, *90*, 522-526, doi:10.2466/pms.2000.90.2.522.
46. Tartaglia, N.R.; Ayari, N.; Hutaff-Lee, C.; Boada, R. Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung bei Kindern und Jugendlichen mit Aneuploidie der Geschlechtschromosomen: XXY, XXX, XYY und XXYY. *J Dev Behav Pediatr* **2012**, *33*, 309-318, doi:10.1097/DBP.0b013e31824501c8.
47. Vidaurre, J.; Twanow, J.D.E. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Cognitive Dysfunction in Pediatric Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* **2017**, *24*, 282-291, doi:10.1016/j.spen.2017.10.009.
48. Wang, M.; Zhao, Q.; Kang, H.; Zhu, S. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHD) bei Kindern mit Epilepsie. *Ir J Med Sci* **2020**, *189*, 305-313, doi:10.1007/s11845-019-02042-3.
49. Young, S.; Adamo, N.; Asgeirsdottir, B.B.; Branney, P.; Beckett, M.; Colley, W.; Cubbin, S.; Deeley, Q.; Farrag, E.; Gudjonsson, G.; et al. Females with ADHD: Eine Konsenserklärung von Experten, die einen lebenslangen Ansatz verfolgt und Leitlinien für die Erkennung und Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Mädchen und Frauen enthält. *BMC Psychiatry* **2020**, *20*, 404, doi:10.1186/s12888-020-02707-9.
50. Freilinger, P.; Kliegel, D.; Hanig, S.; Oehl-Jaschkowitz, B.; Henn, W.; Meyer, J. Behavioral and psychological features in girls and women with triple-X syndrome. *Am J Med Genet A* **2018**, *176*, 2284-2291, doi:10.1002/ajmg.a.40477.
51. Nationales Institut für Gesundheit und Pflegeexzellenz [NICE]. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung: Diagnose und Behandlung (NG87). **2020**.
52. Jenkins, P.O.; De Simoni, S.; Bourke, N.J.; Fleminger, J.; Scott, G.; Towey, D.J.; Svensson, W.; Khan, S.; Patel, M.C.; Grünholz, R.; et al. Stratifying drug treatment of cognitive impairments after traumatic brain injury using neuroimaging. *Brain* **2019**, *142*, 2367-2379, doi:10.1093/brain/awz149.
53. Ozonoff, S.; South, M.; Provençal, S. *Executive functions*; Wiley: Hoboken, N.J., 2005; Band 3, S. 606-627.
54. Ozonoff, S. Reliabilität und Gültigkeit des Wisconsin Card Sorting Test in Studien über Autismus. *Neuropsychologie* **1995**, *9*, 491-500, doi:10.1037/0894-4105.9.4.491.

55. Landry, O.; Al-Taie, S. A Meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Task in Autism. *J Autism Dev Disord* **2016**, *46*, 1220-1235, doi:10.1007/s10803-015-2659-3.
56. Schmahmann, J.D.; Weilburg, J.B.; Sherman, J.C. Die Neuropsychiatrie des Kleinhirns - Erkenntnisse aus der Klinik. *Kleinhirn* **2007**, *6*, 254-267, doi:10.1080/14734220701490995.
57. Bodranghien, F.; Bastian, A.; Casali, C.; Hallett, M.; Louis, E.D.; Manto, M.; Marien, P.; Nowak, D.A.; Schmahmann, J.D.; Serrao, M.; et al. Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *Cerebellum* **2016**, *15*, 369-391, doi:10.1007/s12311-015-0687-3.
58. Van Overwalle, F.; Manto, M.; Cattaneo, Z.; Clausi, S.; Ferrari, C.; Gabrieli, J.D.E.; Guell, X.; Heleven, E.; Lupo, M.; Ma, Q.; et al. Consensus Paper: Kleinhirn und soziale Kognition. *Cerebellum* **2020**, *19*, 833-868, doi:10.1007/s12311-020-01155-1.
59. Adamaszek, M.; D'Agata, F.; Ferrucci, R.; Habas, C.; Keulen, S.; Kirkby, K.C.; Leggio, M.; Marien, P.; Molinari, M.; Moulton, E.; et al. Consensus Paper: Cerebellum and Emotion. *Cerebellum* **2017**, *16*, 552-576, doi:10.1007/s12311-016-0815-8.
60. Mankiw, C.; Park, M.T.M.; Reardon, P.K.; Fish, A.M.; Clasen, L.S.; Greenstein, D.; Giedd, J.N.; Blumenthal, J.D.; Lerch, J.P.; Chakravarty, M.M.; et al. Allometric Analysis Detects Brain Size-Independent Effects of Sex and Sex Chromosome Complement on Human Cerebellar Organization. *J Neurosci* **2017**, *37*, 5221-5231, doi:10.1523/JNEUROSCI.2158-16.2017.
61. Field, A.P. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics (4. Aufl.)*. SAGE Publications..: Los Angeles, 2013.
62. Bender, R.; Lange, S. Andere Mehrfachtestverfahren als das von Bonferroni verdienen eine breitere Anwendung. *BMJ* **1999**, *318*, 600-601, doi:10.1136/bmj.318.7183.600a.
63. Perneger, T.V. Was ist falsch an Bonferroni-Anpassungen. *BMJ* **1998**, *316*, 1236-1238, doi:10.1136/bmj.316.7139.1236.
64. Vingerhoets, C.; Bakker, G.; van Dijk, J.; Bloemen, O.J.N.; Wang, Y.; Chan, R.C.K.; Booij, J.; van Amelsvoort, T.A.M.J. The effect of the muscarinic M1 receptor antagonist biperiden on cognition in medication free subjects with psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* **2017**, *27*, 854-864, doi:10.1016/j.euroneuro.2017.06.014.
65. Attfield, K. Triple-X-Supergirls: Ihre besonderen pädagogischen Bedürfnisse und sozialen Erfahrungen. *Internationale Zeitschrift für Bildungsforschung* **2020**, *102*, 101588, doi:10.1016/j.ijer.2020.101588.
66. Attfield, K. Triple-X-Superfrauen: ihre post-obligatorische Ausbildung und Beschäftigungsfähigkeit. *Zeitschrift für Bildung und Arbeit* **2021**, *34*, 81-94, doi:10.1080/13639080.2021.1875126.
67. Stochholm, K.; Juul, S.; Gravholt, C.H. Schlechter sozioökonomischer Status bei 47,XXX - ein unerwarteter Effekt eines zusätzlichen X-Chromosoms. *Eur J Med Genet* **2013**, *56*, 286-291, doi:10.1016/j.ejmg.2013.03.008.
68. Majerus, S. Kapitel 26 - Cognitive remediation for neurodevelopmental disabilities. In *Handb Clin Neurol*, Gallagher, A., Bulteau, C., Cohen, D., Michaud, J.L., Eds.; Elsevier: 2020; Volume 174, pp. 357-367.
69. Johansson, B.; Wahlin, Å. 7.02 - Cognition and Geropsychological Assessment. In *Comprehensive Clinical Psychology*, Bellack, A.S., Hersen, M., Eds.; Pergamon: Oxford, 1998; S. 25-53.
70. Karlamangla, A.S.; Lachman, M.E.; Han, W.; Huang, M.; Greendale, G.A. Evidence for Cognitive Aging in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS One* **2017**, *12*, e0169008, doi:10.1371/journal.pone.0169008.