

Forschungsartikel

Diesen Artikel zitieren: Otter M, Campforts BCM, Stumpel CTRM, van Amelsvoort TAMJ, Drukker M (2023). Triple-X-Syndrom: Psychiatrische Störungen und gestörtes soziales Verhalten als Risikofaktor. *Europäische Psychiatrie*, 66(1), e7, 1-9
<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2355>

Empfangen: 03. September 2022
 Überarbeitet: 02. Dezember 2022
 Angenommen: 06. Dezember 2022

Schlüsselwörter:

Beeinträchtigte soziale Funktionsfähigkeit;
 Prävalenz psychiatrischer Störungen;
 Triple-X-Syndrom; X-Chromosom

Autor für die Korrespondenz:

*Maarten Otter,
 E-Mail: m.otter@maastrichtuniversity.nl

Triple-X-Syndrom: Psychiatrische Störungen und beeinträchtigte soziale Funktionen als Risikofaktor

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

¹Abteilung für Psychiatrie und Neuropsychologie, School for Mental Health and Neuroscience, Universität Maastricht, Maastricht, Niederlande; ² Department of Community Mental Health in Mild Intellectual Disabilities, Trajectum, Zutphen, Niederlande; ³ Medical Department, SIZA, Arnhem, Niederlande und ⁴ Department of Clinical Genetics and School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Niederlande

Abstrakt

Hintergrund. Frauen mit Triple-X-Syndrom (TXS) haben ein zusätzliches X-Chromosom. In voreingenommenen oder nicht ausreichend aussagekräftigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen TXS und psychiatrischen Störungen bei Frauen, bei denen ein Triple-X-Syndrom (TXS) diagnostiziert wurde, als gering festgestellt. **Ziele.** Ziel dieser Studie ist es, die Prävalenz psychiatrischer Störungen bei Frauen mit TXS in einer relativ großen und weniger voreingenommenen Gruppe von Teilnehmerinnen zu untersuchen. **Methode.** In dieser Querschnittsstudie wurden die Daten von 34 Frauen mit TXS (Durchschnittsalter = 32,9, s.d. = 13,1) und 31 Kontrollpersonen (Durchschnittsalter = 34,9, s.d. = 13,7) erhoben. Die psychiatrischen Störungen wurden mit dem MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI) und dem Avon Psychiatric and Depression Inventory erfasst. **Ergebnisse.** In der TXS-Gruppe zeigten die MINI-Ergebnisse eine höhere Prävalenz von Beeinträchtigung des Sozialverhaltens, von schweren depressiven Episoden (43,3%), psychotischen Störungen (29,4%) und Suizidalität (23,9%). Nur 50% der TXS-Gruppe erreichten ein normales 47,XXY-Karyotyp bei Frauen (5,6%) festgelegt werden. Diese Frauen mit einem zusätzlichen X-Chromosom bilden eine Gruppe, die als sogenannte TXS, eine genetische Erkrankung, die bei 1 von 1.000 Frauen auftritt, TXS wurde erstmals 1959 beschrieben [7]. Frauen mit TXS, die bereits von ihrer genetischen Fachwissen in psychotischen und affektiven Störungen, Eiferschaftsängste und geringes Selbstwertgefühl betroffen. **Schlussfolgerungen.** Frauen mit TXS sind anfälliger für die Entwicklung psychiatrischer Störungen, und Frauen mit TXS und beeinträchtigten sozialen Funktionen sind noch anfälliger über psychiatrische Probleme bei erwachsenen Frauen mit TXS. Staffan Olanders, ein schwedischer Psychiater, schrieb 1973 seine Doktorarbeit über 39 Frauen mit einem zusätzlichen X-Chromosom und beschrieb verschiedene Arten von Halluzinationen, Wahnvorstellungen und affektiven Störungen, einschließlich Suizidalität, Beeinträchtigung der sozialen Funktion und Verhaltensstörungen. Die Tatsache, dass er die meisten seiner Teilnehmerinnen in psychiatrischen Kliniken rekrutierte, führte zu einer sehr voreingenommenen Teilnehmergruppe [8]. Dennoch gibt es Belege dafür, dass Frauen mit psychotischen Störungen eine viermal höhere Prävalenz von TXS aufweisen als die Allgemeinbevölkerung [9]. Im Jahr 2004 wurde in unserer Abteilung bei 12 Patientinnen mit leichten Lernbehinderungen und psychiatrischen Störungen eine genetische Untersuchung durchgeführt, und bei drei erwachsenen Patientinnen und einem jugendlichen Mädchen wurde TXS diagnostiziert. Wir führten daraufhin eine Literaturrecherche über TXS durch [10] und fanden keine systematischen Studien in unvoreingenommenen Gruppen von Frauen mit TXS und psychiatrischen Störungen. In einem Fallbericht beschrieben wir die Psychopathologie von zwei dieser Frauen [6]. Sie zeigten ein leicht vermindertes Intelligenzniveau, psychotische Störungen, beeinträchtigtes soziales Verhalten, Suizidgedanken, traumatische Erfahrungen, affektive Störungen und ein geringes Selbstwertgefühl. In jüngerer Zeit beschrieben Freilinger et al. [1] Symptome von psychischem Leid

© Der/die Autor(en), 2022. Veröffentlicht von Cambridge University Press im Namen der European Psychiatric Association. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative-Commons-Attribution-Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) verbreitet wird, die eine uneingeschränkte Wiederverwendung, Verbreitung und Vervielfältigung erlaubt, sofern der Originalartikel ordnungsgemäß zitiert wird.



bei Mädchen und Frauen mit TXS und berichteten, dass die Hälfte von ihnen keine Verhaltensauffälligkeiten oder sozialen Defizite zeigte. In einem früheren Bericht unserer Gruppe wurden Frauen ohne ($n = 20$) und mit ($n = 12$) beeinträchtigten sozialen Funktionen beschrieben [5]. Eine dänische landesweite Studie über

Krankenhausdiagnosen und verschriebene psychiatrische Medikamente in einer unselektierten Kohorte von Frauen mit TXS ($n = 103$) zeigten, dass Frauen mit TXS ein erhöhtes Risiko haben, psychiatrische Erkrankungen zu entwickeln [11]. In der aktuellen Studie zu psychiatrischen Störungen und psychischen Beschwerden haben wir die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen analysiert.

Ziel

Die vorliegende Studie zielt darauf ab, die Forschungslücke bei der Beschreibung psychiatrischer Störungen bei erwachsenen Frauen mit TXS zu schließen. In dieser Studie untersuchten wir die gleiche Gruppe von 34 Frauen mit TXS und 31 Kontrollpersonen, wie zuvor beschrieben [5,12,13]. Zunächst verglichen wir die Psychopathologie zwischen der TXS-Gruppe und der Kontrollgruppe. Zweitens bewerteten wir den Beitrag des Full-Scale IQ (FSIQ) zum Ausmaß der Psychopathologie. Drittens verglichen wir das Risiko einer Psychopathologie bei TXS-Frauen mit eingeschränkter sozialer Funktion mit dem von Frauen ohne diese Beeinträchtigung, da Menschen mit eingeschränkter sozialer Funktion ein höheres Risiko haben, psychiatrische Störungen, z. B. psychische Störungen, zu entwickeln [14,15].

Methoden

Teilnehmer

Fünfundsechzig erwachsene Frauen (≥ 18 Jahre) nahmen an der Studie teil, 34 mit TXS (47,XXX Karyotyp) und 31 Kontrollpersonen. Um an dieser Studie teilnehmen zu können, mussten die Probanden in der Lage sein, eine informierte Zustimmung zu geben und die niederländische Sprache ausreichend zu beherrschen.

Rekrutierung

Die Teilnehmerinnen mit TXS wurden über Flugblätter, digitale Nachrichten, soziale Medien, die niederländische TXS-Selbsthilfegruppe, Werbung und die Abteilung für klinische Genetik des Maastricht University Medical Centre (**MUMCp**) rekrutiert. Die Kontrollgruppe wurde über Familien und Freunde von Frauen mit TXS sowie über Werbung rekrutiert. Um die Hürde für die Teilnahme an der Studie zu senken, ermutigten wir die Frauen mit TXS, sich von einem Freund oder Verwandten begleiten zu lassen, der in mehreren Fällen an der Studie teilnahm. Diese Studie war Teil eines größeren Forschungsprojekts über Neuroimaging, Neuropsychologie und Neuropsychiatrie bei Erwachsenen mit TXS. Wenn möglich, wurden alle Untersuchungen am selben Tag durchgeführt, um es den Teilnehmern so einfach wie möglich zu machen. Die Daten wurden zwischen 2015 und 2018 erhoben. Zwei Frauen mit TXS, die unter gesetzlicher Vormundschaft standen, erfüllten die Einschlusskriterien nicht.

Studiendesign und Umfeld

Bei dieser Studie handelte es sich um eine Querschnittsstudie, in der eine Gruppe von Erwachsenen mit TXS mit einer

Kontrollgruppe verglichen wurde.

Maßnahmen

Der FSIQ wurde anhand einer verkürzten Version der niederländischen Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition (WAIS-III) [16] ermittelt. Die Psychopathologie wurde mit dem von einem Kliniker bewerteten MINI International Neuropsychiatric Interview (niederländische Version; DSM-IV) (MINI)

[17,18] und der niederländischen autorisierten und getesteten Version der Adult Behavior Checklist (ABCL) [19], der Erwachsenenversion der Child Behavior Checklist. Der MINI wurde für die Befragung der Teilnehmer verwendet, und die ABCL wurde von Peer-Informanten, wie Familienmitgliedern oder Freunden, ausgefüllt. Der MINI [17] wurde als kurzes strukturiertes Interview für die wichtigsten psychiatrischen Störungen (Achse I) im Diagnostischen und Statistischen Handbuch Psychischer Störungen - Vierte Auflage (DSM-IV) [20] entwickelt. Das strukturierte MINI-Interview kann auch von nicht spezialisierten Interviewern durchgeführt werden. Die Beurteilungen wurden von Psychologen und Medizinstudenten nach ihrer theoretischen und praktischen Ausbildung in der Psychiatrie und einem Training on the Job durchgeführt. Die Studenten arbeiteten unter der Aufsicht von erfahrenen Forschungsassistenten. Nach dem DSM-IV setzen die Kriterien für eine posttraumatische Belastungsstörung traumatische Erlebnisse in der Vergangenheit und aktuelle Wiedererlebnisse voraus. Da die traumatischen Erlebnisse in TXS [6] beschrieben wurden, werden die Ergebnisse der traumatischen Erlebnisse und des aktuellen Wiedererlebens dargestellt. Das MINI-Interview liefert keine Details zu traumatischen Erfahrungen. Einige Teilnehmer gaben jedoch spontan Details zu diesen Erfahrungen an.

Das ABCL ist ein Instrument zur Bewertung der Psychopathologie bei

Allgemeinbevölkerung und wurde entwickelt, um von stellvertretenden Befragten ausgefüllt zu werden. Die ABCL ist für die Altersgruppe der 18- bis 59-Jährigen geeignet. Die ABCL umfasst 132 Items zu Verhaltensproblemen, die für die letzten 6 Monate ausgewertet wurden. Die Aussagen zu den Verhaltensproblemen wurden von einem gleichrangigen Informanten auf einer dreistufigen Bewertungsskala ("trifft nicht zu", "trifft eher oder manchmal zu" und "trifft sehr zu") bewertet. Es wurden sechs DSM-orientierte Skalen und acht Syndromskalen ermittelt. Die "internalisierende Syndromskala" wurde aus einer zusammenfassenden Bewertung der Skalen "zurückgezogen", "somatische Beschwerden" und "ängstlich/depressiv" abgeleitet. In ähnlicher Weise wurde die Skala für **das** externalisierende Syndrom" aus den Skalen für regelwidriges Verhalten und aggressives Verhalten abgeleitet. Der "Gesamtproblemwert" wurde aus der Summe aller Syndromskalen abgeleitet. Item 79 zu Sprachproblemen und Item 91 zu Suizidgesprächen wurden separat bewertet.

Das Selbstwertgefühl wurde anhand der ABCL-Items 33 (Gefühle

ungeliebt), 35 (fühlt sich wertlos), 47 (mangelndes Selbstvertrauen) und 107 (kann keinen Erfolg haben). Wir kombinierten diese Items zur Bewertung des Selbstwertgefühls.

Trait- und Zustandsangst wurden mit dem **State-Trait** Anxiety Inventory - niederländische Version (STAI) [21,22] erfasst. Das STAI besteht aus 20 Items zur Erfassung der Trait-Angst und 20 Items zur Erfassung der State-Angst. Alle Items wurden auf einer vierstufigen Likert-Skala bewertet, wobei höhere Punktzahlen ein erhöhtes Angstniveau anzeigen. Der STAI wurde in nicht-klinischen Stichproben entwickelt und liefert daher Werte für Angstzustände, die nicht unbedingt die strengen Grenzwerte des DSM erreichen [23],

sondern geben wichtige Informationen zur psychischen Gesundheit.

Die soziale Funktionsfähigkeit wurde mit der Social Responsiveness Scale-Adults Version (SRS-A) bewertet, wie in einem früheren Bericht beschrieben [5]. In diesem Bericht wurden die Ergebnisse der SRS-A in der TXS-Gruppe in vier Klassen beschrieben: hohe Funktionsfähigkeit ($n = 1$), normale Funktionsfähigkeit ($n = 19$), leichte bis mittelschwere Defizite ($n = 7$) und schwere Defizite ($n = 5$).

Aufgrund der geringen Anzahl in einigen Kategorien haben wir die sozialen Funktionen in zwei Gruppen unterteilt, eine mit und eine ohne Beeinträchtigung der sozialen Funktionen.

Es wurden Daten über die Verwendung medizinischer Präparate erhoben.

Statistische Analysen

Um die Unterschiede in der Psychopathologie zwischen der TXS- und der Kontrollgruppe zu bewerten, wurden die Daten der normalverteilten kontinuierlichen Variablen zwischen der TXS-Gruppe und der Kontrollgruppe mit Hilfe des Student's t-Tests verglichen (T-Scores für die ABCL internalisierend, externalisierend,

und Gesamtskala des Syndroms). Unterschiede in kategorialen Variablen (MINI, Rohwerte der ABCL) wurden mit dem exakten Test von Fisher analysiert.

Um den Beitrag des FSIQ zum Ausmaß der Psychopathologie zu bewerten, wurde der Zusammenhang zwischen TXS und den ABCL-T-Scores mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung des FSIQ analysiert. Um die Beeinträchtigung der sozialen Funktion als Risikofaktor für die Entwicklung psychiatrischer Störungen zu bewerten, wurden die MINI-Scores, die ABCL-Rohscores und die T-Scores der internalisierenden, externalisierenden und Gesamtsyndrom-Scores bei den TXS-Frauen mit beeinträchtigter sozialer Funktion im Vergleich zu denen ohne beeinträchtigte soziale Funktion analysiert.

Alle statistischen Analysen wurden mit STATA/MP für Mac, Version 13.1 (StataCorp, College Station, TX) durchgeführt. Alle Analysen wurden mit zwei Schwanzenden durchgeführt, und Alpha wurde auf 0,05 gesetzt. Diese Studie hat einen explorativen Charakter. Daher wurde keine Korrektur für Mehrfachtests durchgeführt [24]. Die Bonferroni-Korrektur würde Alpha auf 0,0007 setzen.

Ergebnisse

Merkmale der Teilnehmer

Das Alter der Teilnehmer (18-63 Jahre) war relativ ähnlich zwischen der TXS-Gruppe ($n = 34$) und der Kontrollgruppe ($n = 31$), mit einem Durchschnittsalter von 32,9 und 34,9 Jahren (Standardabweichung [s.d.] = 13,1 und 13,7) ($t(63) = -0,59$, $p = 0,56$). Der mittlere FSIQ war bei den TXS-Teilnehmern signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen (Mittelwert [M] = 86,1, s.d. = 10,5, 95% CI 82,3-89,9 vs. $M = 96,8$, s.d. = 12,7, 95% CI 92,1-101,4, $p = 0,0005$). Von den 34 Frauen mit TXS wurden 10 pränatal diagnostiziert (mittleres Alter = 26,1 Jahre, s.d. = 9,1), während die übrigen 24 postnatal diagnostiziert wurden. Zu den Indikationen für postnatale Tests gehörten Unfruchtbarkeit/wiederholte Aborte ($n = 9$; Durchschnittsalter = 44,3, s.d. = 9,4), atypische Entwicklung ($n = 6$; Durchschnittsalter = 28,5, s.d. = 11,5), Vorgeschichte eines Familienmitglieds mit einer genetischen Erkrankung ($n = 4$; Durchschnittsalter = 45,8, s.d. = 11,7), kleiner Kopf ($n = 2$), Darmfehlbildung ($n = 1$), Nackenödem ($n = 1$) und Epikanthusfalten ($n = 1$). Insgesamt 73,5 bzw. 80 % der Teilnehmer in der TXS- und der Kontrollgruppe waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung prämenopausal. Die Zahl der Teilnehmer, die Psychopharmaka einnahmen, betrug drei in der TXS-Gruppe und drei in der Kontrollgruppe.

Psychiatrische Störungen in der TXS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Häufigkeit von psychotischen Störungen und schweren depressiven Episoden (MDE) war in der TXS-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (Cramér's $V = -0,41$; $p = 0,001$ bzw. Cramér's $V = -0,34$; $p = 0,011$; Tabelle 1). Was die Suizidalität anbelangt, so berichteten 17,65 % der TXS-Gruppe über frühere Suizidversuche und 23,5 % der TXS-Gruppe über eine aktuelle Suizidgefahr. Es gab keinen Unterschied zwischen die Gruppen in Bezug auf substanzmissbrauchsbezogene Störungen. In der TXS-Gruppe und der Kontrollgruppe berichteten 60,6 bzw. 29,3 % über traumatische Erfahrungen (Cramér's $V = -0,32$; $p = 0,014$). Beim aktuellen Wiedererleben gab es jedoch nur geringe Unterschiede (in der TXS-Gruppe 35

= -0,39; $p = 0,004$). Die DSM-orientierten Scores für depressive Probleme wiesen statistisch signifikante Unterschiede auf, die für ängstliche Probleme jedoch nicht (Tabelle 2). Die Bewertung des Selbstwertgefühls in der ABCL ergab Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, wobei die TXS-Gruppe höhere Werte für ein geringes Selbstwertgefühl erzielte (Cramér's $V = -0,59$; p

= 0,001). Sprachprobleme (ABCL Item 79) waren signifikant häufiger häufig in der TXS-Gruppe berichtet (Cramér's $V = -0,41$; $p = 0,002$; Daten nicht gezeigt), aber "Suizidgespräche" (ABCL-Item 91) wurden nicht berichtet (Cramér's $V = -0,24$; $p = 0,147$; Daten nicht gezeigt). Dies könnte darauf hinweisen, dass Frauen mit TXS es vermeiden, über ihre suizidalen Gefühle und Gedanken zu sprechen.

Die TXS-Gruppe gab im Vergleich zur Kontrollgruppe ein höheres Angstniveau an, das mit dem STAI ermittelt wurde. Dies war zum Zeitpunkt der Befragung (TXS STAI: $M = 34,3$; s.d. = 10,0; 95% CI = 30,7, 37,8

vs. Kontrollgruppe: $M = 30,2$; s.d. = 4,6; 95% CI = 28,5, 31,9; $t(62) = 2,07$; $p = 0,042$) als auch in den Wochen vor dem Interview (TXS STAI: $M = 42,6$; s.d. = 11,9; 95% CI = 38,4, 46,8; vs. Kontrollgruppe: $M = 33,3$; s.d. = 8,9; 95% CI = 30,1, 36,6; $t(62) = 3,51$; $p = 0,0008$).

Wenn wir für FSIQ als potenziellen Störfaktor kontrollierten, ergaben sich partielle Eta-Quadrat-Werte (η^2) für die Externalisierung ($\eta^2 = 0,04$), und Gesamtprobleme ($\eta^2 = 0,18$), Internalisierungsprobleme ($\eta^2 = 0,13$) erschienen % gegenüber 22,2 % in der Kontrollgruppe, Daten nicht gezeigt). Einige Teilnehmer gaben an, dass es sich bei den traumatischen Erfahrungen um sexuellen Missbrauch ($n = 3$) oder Mobbing ($n = 3$) handelte.

Die Ergebnisse der ABCL (Tabelle 2) zeigten statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf internalisierende Probleme und Gesamtprobleme, aber nicht bei externalisierenden Problemen. Gedankliche Probleme in der ABCL-Syndromskala waren ein Hinweis auf psychotische Störungen (Cramér's V

niedrig zu sein. Dies bedeutet, dass die Unterschiede zwischen den TXS- und den Kontrollgruppen nur teilweise durch Unterschiede im FSIQ erklärt werden konnten.

Psychiatrische Störungen bei Frauen mit TXS ohne und mit eingeschränkter sozialer Funktion

Die MINI-Ergebnisse (Tabelle 3) in Bezug auf psychotische Störungen zeigten die stärkste Assoziation (Cramér's $V = 0,45$), d. h. Frauen mit TXS und beeinträchtigter sozialer Funktion leiden häufiger an psychotischen Störungen als Frauen mit TXS ohne beeinträchtigte soziale Funktion. Die ABCL DSM-orientierten Ergebnisse (Tabelle 4) zeigten die stärkste Assoziation in Bezug auf Angstprobleme (Cramér's $V = 0,62$) und Unaufmerksamkeit (Cramér's $V = 0,62$),

und antisozialen Problemen (Cramér's $V = 0,62$), so dass Frauen mit

TXS und beeinträchtigte soziale Funktionen leiden häufiger unter Angst, Unaufmerksamkeit und antisozialen Problemen. Die ABCL-Syndromskalen (Tabelle 4) zeigten starke Zusammenhänge zwischen den

Prävalenz von Angstzuständen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS), somatischen Beschwerden, Verhaltensproblemen und Beeinträchtigungen des Sozialverhaltens. Die TXS-Gruppe ohne Beeinträchtigung des Sozialverhaltens wies höhere Werte für

Selbstwertgefühl ($M = 2,9$; s.d. = 1,5; 95% CI = 2,2, 3,6; Daten nicht

gezeigt) im Vergleich zur TXS-Gruppe mit eingeschränkten sozialen Funktionen ($M = 4,7$; s.d. = 2,1; 95% CI = 3,4, 6,1; $t(30)$

= -2,86; $p = 0,0076$; Daten nicht gezeigt). Sprachprobleme zeigten geringe Unterschiede (Cramér's $V = 0,36$; $p = 0,12$; Daten nicht gezeigt). Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse in Bezug auf "Selbstmordgespräche" (Item 91) große Unterschiede (Cramér's $V = 0,56$; $p = 0,004$; Daten nicht gezeigt).

Die TXS-Gruppe ohne Beeinträchtigung des sozialen Funktionierens wies im Vergleich zur TXS-Gruppe mit sozialen Beeinträchtigungen ($M = 39,4$; s.d. = 10,3; CI = 32,5, 46,4; $t(29) = -2,15$; p) ein niedrigeres Angstniveau auf, das mit dem STAI ermittelt wurde ($M = 31,6$; s.d. = 9,3; CI = 27,3, 36,0).

= 0,04) zum Zeitpunkt der Befragung und auch ein geringeres Maß an Ängstlichkeit

in den Wochen vor der Befragung (die TXS-Gruppe ohne soziale Beeinträchtigungen: $M = 39,0$; s.d. = 12,4; CI = 33,3, 44,8; vs. TXS-Gruppe mit sozialen Beeinträchtigungen: $M = 49,5$; s.d. = 9,1; CI = 43,4, 55,7; $t(29) = -2,46$; $p = 0,02$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Frauen mit TXS und beeinträchtigten sozialen Funktionen häufiger psychiatrische Störungen aufweisen

und psychische Beschwerden als Frauen mit TXS ohne soziale Beeinträchtigungen.

Tabelle 1. MINI neuropsychiatrisches Interview im Vergleich zur TXS-Gruppe und der Kontrollgruppe.

	TXS <i>n</i> = .. / .. (..%)	Kontrolliert <i>n</i> = .. / .. (..%)	p-Wert ^a	Cramér's V
Psychotische Störungen aktuell	5/34 (14.7%)	0/31 (0.0%)	0.054	-0.28
Psychotische Störungen Lebenszeit	10/34 (29.4%)	0/31 (0.0%)	0.001	-0.41
Major depressive Episode: aktuell	4/34 (11.8%)	0/31 (0.0%)	0.12	-0.24
Major depressive Episode: Vergangenheit	13/30 (43.3%)	4/31 (12.9%)	0.011	-0.34
Dysthymie	4/33 (12.1%)	0/31 (0.0%)	0.11	-0.25
Suizidalität: frühere Versuche	6/34 (17.65%)	0/31 (0.0%)	0.026	-0.30
Suizidgefährdung aktuell	8/34 (23.5%)	1/31 (3.2%)	0.028	-0.29
Hypomanie	5/34 (14.7%)	1/31 (3.2%)	0.20	-0.20
Mania	2/34 (5.8%)	0/31 (0.0%)	0.49	-0.17
Generalisierte Angststörung	7/34 (20.6%)	1/31 (3.2%)	0.056	-0.26
Panikstörung: lebenslang	5/34 (14.7%)	0/31 (0.0%)	0.054	-0.28
Zwangsneurosen	2/34 (5.9%)	1/31 (3.2%)	1.0	-0.06
Posttraumatische Belastungsstörung	0/34 (0.0%)	0/31 (0.0%)		

^aExakter Test von Fisher.

Abkürzungen: MINI, MINI International Neuropsychiatric Interview; TXS, Triple-X-Syndrom.

Tabelle 2. Zusammenfassung der Gruppenunterschiede der ABCL-Ergebnisse in den Triple-X-Syndrom- (TXS) und Kontrollgruppen.

	TXS-Gruppe (<i>n</i> = 33)			Kontrollgruppe (<i>n</i> = 31)			p-Wert ^a	Cramér's V
	Normaler Bereich <i>n</i> = .. (..%)	Grenzwertiger Bereich <i>n</i> = .. (..%)	Klinischer Bereich <i>n</i> = .. (..%)	Normaler Bereich <i>n</i> = .. (..%)	Grenzwertiger Bereich <i>n</i> = .. (..%)	Klinischer Bereich <i>n</i> = .. (..%)		
ABCL DSM-orientierte Skalen								
Depressive Probleme	16 (48.48%)	8 (24.24%)	9 (27.27%)	26 (83.87%)	5 (16.13%)	0	0.001	-0.43
Angstzustände	27 (81.82%)	2 (6.06%)	4 (12.12%)	28 (90.32%)	3 (9.68%)	0	0.161	-0.25
Vermeidende pers. Probleme	16 (48.48%)	5 (15.15%)	12 (36.36%)	30 (96.77%)	1 (3.23%)	0	<0.001	-0.54
Somatische Probleme	22 (66.67%)	4 (12.12%)	7 (21.21%)	27 (87.10%)	1 (3.23%)	3 (9.68%)	0.158	-0.25
Unaufmerksamkeit	27 (81.82%)	6 (18.18%)	0	28 (90.32%)	2 (6.45%)	1 (3.23%)	0.259	-0.22
Hyperaktivität-Impulsivität	24 (72.73%)	4 (12.12%)	5 (15.15%)	27 (87.10%)	4 (12.90%)	0	0.103	-0.28
ADHS	25 (75.76%)	3 (9.09%)	5 (15.15%)	27 (87.10%)	3 (9.68%)	1 (3.23%)	0.355	-0.20
Antisoziale Probleme	27 (81.82%)	4 (12.12%)	2 (6.06%)	29 (93.55%)	2 (6.45%)	0	0.432	-0.20
ABCL-Syndrom-Skala								
Gedankliche Probleme	22 (66.67%)	8 (24.24%)	3 (9.09%)	30 (96.77%)	1 (3.23%)	0	0.004	-0.39
Ängstlich deprimiert	24 (72.73%)	2 (6.06%)	7 (21.21%)	28 (90.32%)	2 (6.45%)	1 (3.23%)	0.087	-0.27
Zurückgezogen	20 (60.61%)	5 (15.15%)	8 (24.24%)	28 (90.32%)	3 (9.68%)	0	0.007	-0.39
Somatische Beschwerden	21 (63.64%)	3 (9.09%)	9 (27.27%)	27 (87.10%)	0	4 (12.90%)	0.051	-0.30
Aufmerksamkeitsprobleme	22 (66.67%)	7 (21.21%)	4 (12.12%)	29 (93.55%)	2 (6.45%)	0	0.020	-0.35
Aggressives Verhalten	28 (84.85%)	3 (9.09%)	2 (6.06%)	28 (90.32%)	3 (9.68%)	0	0.592	-0.17
Regelwidriges Verhalten	27 (81.82%)	2 (6.06%)	4 (12.12%)	31 (100%)	0	0	0.039	-0.31
Aufdringlich	27 (81.82%)	3 (9.09%)	3 (9.09%)	29 (93.55%)	2 (6.45%)	0	0.236	-0.22
Verinnerlichung	13 (39.39%)	4 (12.12%)	16 (48.48%)	23 (74.19%)	4 (12.90%)	4 (12.90%)	0.007	-0.39
Externalisierung	21 (63.64%)	5 (15.15%)	7 (21.21%)	25 (80.65%)	3 (9.68%)	3 (9.68%)	0.328	-0.19
Gesamtwertung des Syndroms	16 (48.48%)	5 (15.15%)	12 (36.36%)	23 (74.19%)	6 (19.35%)	2 (6.45%)	0.015	-0.36

^aExakter Test von Fisher.

Abkürzungen: ABCL, Checkliste für erwachsenes Verhalten; ADHD, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; DSM, Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen.

Tabelle 3. MINI neuropsychiatrisches Interview: Vergleich zwischen dem TXS ohne und mit sozialen Beeinträchtigungen.

	TXS ohne soziale Beeinträchtigungen n = .. / .. (.%)	TXS mit (leichten) sozialen Beeinträchtigungen n = .. / .. (.%)	p-Wert ^a	Cramér's V
Psychotische Störungen aktuell	1/20 (5.0%)	4/12 (33.3%)	0.053	0.38
Psychotische Störungen Lebenszeit	3/20 (15.0%)	7/12 (58.3%)	0.018	0.45
Major depressive Episode: aktuell	1/20 (5.0%)	3/12 (25.0%)	0.14	0.29
Major depressive Episode: Vergangenheit	7/19 (36.8%)	5/9 (55.6%)	0.43	0.18
Dysthymie	1/20 (5.0%)	3/11 (27.3%)	0.12	0.32
Suizidalität: frühere Versuche	3/20 (15.0%)	3/12 (25.0%)	0.65	0.12
Suizidgefährdung aktuell	4/20 (20.0%)	3/12 (25.0%)	1.00	0.06
Hypomanie	2/20 (10.0%)	3/12 (25.0%)	0.34	0.20
Mania	0/12 (0.0%)	2/12 (16.7%)	0.13	0.33
Generalisierte Angststörung	2/20 (10.0%)	5/12 (41.7%)	0.073	0.37
Panikstörung: lebenslang	1/20 (5.0%)	4/12 (33.3%)	0.054 ^a	0.38
Zwangsneurose	2/20 (10.0%)	0/12 (3.2%)	0.52 ^a	0.20
Posttraumatische Belastungsstörung	0/20 (0.0%)	0/11 (0.0%)		

^aExakter Test von Fisher.

Abkürzungen: MINI, MINI International Neuropsychiatric Interview; TXS, Triple-X-Syndrom.

Tabelle 4. Zusammenfassung der Gruppenunterschiede der ABCL-Ergebnisse in der TXS ohne und mit sozialen Beeinträchtigungen.

	TXS ohne soziale Beeinträchtigungen Beeinträchtigungen Gruppe (n = 20)			TXS mit (leichten) sozialen Beeinträchtigungen (n = 12)			p-Wert ^a	Cramér's V
	Normaler Bereich n = .. (.%)	Grenzwertiger Bereich n = .. (.%)	Klinischer Bereich n = .. (.%)	Normaler Bereich n = .. (.%)	Borderline-Bereich n = .. (.%)	Klinischer Bereich n = .. (.%)		
ABCL DSM-orientierte Skalen								
Depressive Probleme	13 (65.00%)	4 (20.00%)	3 (15.00%)	2 (16.67%)	4 (33.33%)	6 (50.00%)	0.023	0.49
Angstzustände	20 (100.00%)	0	0	6 (50.00%)	2 (16.67%)	4 (33.33%)	0.001	0.62
Vermeidende pers. Probleme	12 (60.00%)	3 (15.00%)	5 (25.00%)	3 (25.00%)	2 (16.67%)	7 (58.33%)	0.130	0.36
Somatische Probleme	16 (80.00%)	2 (10.00%)	2 (10.00%)	5 (41.67%)	2 (16.67%)	5 (41.67%)	0.077	0.41
Unaufmerksamkeit	20 (100%)	0	0	6 (50.00%)	6 (50.00%)	0	0.001	0.62
Hyperaktivität-Impulsivität	17 (85.00%)	3 (15.00%)	0	6 (50.00%)	1 (8.33%)	5 (41.67%)	0.006	0.56
ADHS	18 (90.00%)	2 (10.00%)	0	6 (50.00%)	1 (8.33%)	5 (41.67%)	0.005	0.56
Antisoziale Probleme	20 (100.00%)	0	0	6 (50.00%)	4 (33.33%)	2 (16.67%)	0.001	0.62
ABCL-Syndrom-Skala								
Gedankliche Probleme	16 (80.00%)	2 (10.00%)	2 (10.00%)	5 (41.67%)	6 (50.00%)	1 (8.33%)	0.045	0.45
Ängstlich deprimiert	19 (95.00%)	1 (5.00%)	0	4 (33.33%)	1 (8.33%)	7 (58.33%)	<0.001	0.70
Zurückgezogen	14 (70.00%)	3 (15.00%)	3 (15.00%)	5 (41.67%)	2 (16.67%)	5 (41.67%)	0.236	0.31
Somatische Beschwerden	15 (75.00%)	1 (5.00%)	4 (20.00%)	5 (41.67%)	2 (16.67%)	5 (41.67%)	0.167	0.34
Aufmerksamkeitsprobleme	16 (80.00%)	4 (20.00%)	0	5 (41.67%)	3 (25.00%)	4 (33.33%)	0.014	0.51
Aggressives Verhalten	19 (95.00%)	1 (5.00%)	0	8 (66.67%)	2 (16.67%)	2 (16.67%)	0.074	0.40
Regelverstöße Verhalten	19 (95.00%)	1 (5.00%)	0	7 (58.33%)	1 (8.33%)	4 (33.33%)	0.007	0.50
Aufdringlich	19 (95.00%)	1 (5.00%)	0	7 (58.33%)	2 (16.67%)	3 (25.00%)	0.018	0.48
Verinnerlichung	11 (55.00%)	2 (10.00%)	7 (35.00%)	1 (8.33%)	2 (16.67%)	9 (75.00%)	0.021	0.47
Externalisierung	16 (80.00%)	4 (20.00%)	0	4 (33.33%)	1 (8.33%)	7 (58.33%)	<0.001	0.68
Gesamtwertung des	13 (65.00%)	3 (15.00%)	4 (20.00%)	2 (16.67%)	2 (16.67%)	8 (66.67%)	0.014	0.50

^aExakter Test von Fisher.

Abkürzungen: ABCL, Adult Behavior Checklist; ADHD, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; DSM, Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen; MINI, MINI International Neuropsychiatric Interview; TXS, Triple-X-Syndrom.

Diskussion

Wichtigste Ergebnisse und Vergleich mit Ergebnissen aus anderen Studien

Nur 50 % der TXS-Gruppe erreichten einen normalen Wert im ABCL-Gesamtsyndrom-Score, und ein noch kleinerer Teil der TXS-Gruppe erzielte einen normalen Wert im Internalisierungssyndrom-Score (39,4 %; [Tabelle 2](#)). Die Ergebnisse des MINI-Interviews ergaben eine wesentlich höhere Prävalenz früherer MDEs (43,3 %), lebenslanger psychotischer Störungen (29,4 %) und aktueller Suizidalität (23,5 %) ([Tabelle 1](#)). Im Gegensatz zu einer erweiterten Version des MINI (dem MINI Plus) kann der MINI nicht zwischen den Subtypen psychotischer Störungen, wie wahnhaften oder schizophrenen Störungen, unterscheiden. Die Ergebnisse der aktuellen psychotischen Störungen und der aktuellen melancholischen Merkmale ([Tabelle 1](#)) sind möglicherweise nicht repräsentativ, da nicht erwartet wurde, dass Personen mit aktuellen melancholischen Merkmalen an dieser Studie teilnehmen würden. Der STAI ergab höhere Werte für ängstliche Beschwerden in der TXS

Gruppe ($t(62) = 3,51; p = 0,0008$).

In den Fällen mit lebenslangen psychotischen Störungen schien ein beeinträchtigtes soziales Funktionieren (Cramér's $V = 0,45; p = 0,018$) ein Risikofaktor für die Frauen mit TXS zu sein ([Tabelle 3](#)). Die ABCL-Scores für internalisierendes (Cramér's $V = 0,47; p = 0,021$), ängstliches/depressives Syndrom (Cramér's $V = 0,70; p \leq 0,001$) und externalisierendes Syndrom einschließlich antisozialem und regelwidrigem Verhalten (Cramér's $V = 0,68; p \leq 0,001$) wiesen in der Gruppe der Frauen mit TXS ein höheres Maß an Psychopathologie und beeinträchtigtem Sozialverhalten auf. funktionieren.

Frühere Studien rekrutierten kleinere Gruppen von Teilnehmern [1] oder litten unter einem höheren Grad an Rekrutierungsverzerrung wie bei Olanders [8]. Freilinger (2018) zeigte, dass 50 % einer kleinen Gruppe von erwachsenen Frauen mit TXS ohne psychiatrische Störungen funktionieren, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Unser früherer Bericht über zwei Fälle mit TXS zeigte ein leicht vermindertes Intelligenzniveau, psychotische Störungen, beeinträchtigtes soziales Funktionieren, Suizidgedanken, traumatische Erfahrungen, affektive Störungen und geringes Selbstwertgefühl [6]. Die aktuelle Studie erweitert das Wissen über das TXS-Syndrom dahingehend, dass ein beeinträchtigtes soziales Funktionieren einen Risikofaktor bei TXS in Bezug auf psychotische Störungen, affektive Störungen, Aufmerksamkeitsprobleme und geringes Selbstwertgefühl darzustellen scheint, nicht jedoch in Bezug auf traumatische Erfahrungen und Suizidalität. Aufmerksamkeitsprobleme wurden in einem anderen Bericht unserer Gruppe über neuropsychologische Befunde bei derselben Gruppe von Teilnehmern ausführlicher diskutiert [13]. Verminderte Werte des FSIQ scheinen keinen signifikanten Risikofaktor darzustellen. Wichtig ist, dass wir eine schwere medizinische Unterbehandlung beobachtet haben.

nur drei Frauen in der TXS-Gruppe ($n = 34$) und drei in der die Kontrollgruppe ($n = 31$) erhielt psychotrope Medikamente [Tabelle 5](#). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der dänischen landesweiten Studie, die einen Anstieg der Verschreibungen in den

TXS-Gruppe von Psycholeptika (26,2% in der TXS-Gruppe und 20,7% in der Kontrollgruppe), Antipsychotika (11,7% in der TXS-Gruppe und 5,5% in der Kontrollgruppe), Psychoanaleptika (29,1% in der TXS-Gruppe und 20,7% in der Kontrollgruppe), Antidepressiva (26,2% in der TXS-Gruppe und 17,3% in der Kontrollgruppe) sowie ADHS-Medikamente und Nootropika

(3,9% in der TXS-Gruppe und 1,5% in der Kontrollgruppe) [11]. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in der dänischen Studie Daten aus medizinischen Einrichtungen erhoben wurden. In den Niederlanden werden Menschen mit genetischen Störungen wie TXS hauptsächlich von Psychologen betreut, die die erste Stufe der Gesundheitsversorgung darstellen. **Psychologen bevorzugen** natürlich nicht-medizinische Behandlungen und dürfen in den Niederlanden keine Medikamente verschreiben. Außerdem haben wir die Erfahrung gemacht, dass Frauen mit TXS nur ungern psychiatrische Medikamente einnehmen.

Auswirkungen

Kliniker, die mit Frauen mit TXS arbeiten, sollten sich des Risikos psychiatrischer Störungen, einschließlich psychotischer Störungen, affektiver Störungen und Suizidalität, bewusst sein. Kliniker sollten sich der Möglichkeit einer noch nicht anerkannten TXS-Diagnose bewusst sein, insbesondere wenn sie mit Frauen mit psychotischen Störungen und eingeschränkten sozialen Funktionen arbeiten. Es ist wichtig zu bedenken, dass Frauen mit TXS auch an expressiven Sprachstörungen leiden können. Ein strukturiertes klinisches Interview wie MINI kann dazu beitragen, alle Beschwerden aufzudecken, auch die etwas peinlichen, wie traumatische Erfahrungen oder Suizidgedanken, die dem Arzt noch nicht mitgeteilt wurden. Die Verbesserung der psychologischen und psychiatrischen Diagnoseverfahren muss daher zu einer Verbesserung der psychotherapeutischen Behandlungen und der Behandlung mit Psychopharmaka gemäß den Leitlinien führen.

Stärken, Grenzen und Gestaltung künftiger Studien

Unsere Gruppe konzentriert sich auf die Forschung an erwachsenen Frauen mit TXS. Mehrere Gruppen haben sich mit geschlechtschromosomalen Störungen befasst, ohne den Besonderheiten der einzelnen Störungen genügend Aufmerksamkeit zu schenken [25-27]. Auf diese Weise werden die besonderen Bedürfnisse von Frauen mit TXS unterschätzt. Außerdem konzentrieren sich frühere Studien hauptsächlich auf Kinder mit geschlechtschromosomalen Störungen [25-27]. Die Untersuchung von TXS liegt weit hinter der Untersuchung anderer Geschlechtschromosomenstörungen zurück. Selbst im Jahr 2019 wird in einer Übersichtsarbeit über geschlechtschromosomale Störungen und psychiatrische Erkrankungen erwähnt, dass Frauen mit TXS kein Risiko für die Entwicklung eines gestörten Sozialverhaltens haben [28]. Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise durch das Fehlen körperlicher Merkmale bei TXS erklären. Im Gegensatz zum Turner- und Klinefelter-Syndrom vermuten Kliniker die Diagnose TXS nur selten aufgrund äußerer oder endokrinologischer Merkmale [29]. Daher ist diese Studie wichtig, um die Lücke in unserem Wissen über psychiatrische Störungen bei TXS zu schließen.

Diese deskriptive und explorative Studie hat ihre Grenzen. Unser

Die Gruppe der Erwachsenen mit TXS war umfangreicher und weniger verzerrt als alle anderen Stichproben, aber die Anzahl war relativ klein. Da TXS nicht selten ist, sollte es möglich sein, größere Gruppen von Teilnehmern zu bilden und diese in einem Längsschnittdesign zu untersuchen. Die Zahl der Teilnehmer an der aktuellen Studie war zu gering, um nach Unterschieden in verschiedenen Altersgruppen und zwischen prä- und postmenopausalen Frauen mit TXS zu suchen. Ein Längsschnittdesign bietet auch die Möglichkeit, frühe Marker für eine "gefährdete" Entwicklung zu identifizieren und die Wirksamkeit früher Interventionen zu bewerten [26]. Sobald sich frühe Interventionen als wirksam erweisen, ist die frühzeitige Erkennung von TXS der nächste Schritt, wahrscheinlich durch nichtinvasive pränatale Tests [30] oder ein Screening aller Neugeborenen und eine anschließende Beratung der Eltern [31], um möglicherweise psychologische Probleme zu verhindern. Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist die Bewertung des Selbstwertgefühls mit einem nicht validierten Instrument.

Trotz der geringen Zahlen kann diese Studie neue Themen aufzeigen

auf die man sich in künftigen Studien konzentrieren sollte. In der vorliegenden Arbeit wurde das soziale Funktionieren dichotomisiert, aber es handelt sich nicht um ein dichotomes

Konstrukt. Es sind Studien in größeren Gruppen erforderlich, um die Unterschiede in der Prävalenz von Psychopathologie zwischen Gruppen mit verschiedenen Niveaus sozialer Funktionsfähigkeit zu untersuchen. Die Untersuchung des Selbstwertgefühls, das bisher nur selten als biologisch begründetes Persönlichkeitsmerkmal anerkannt wurde [32], verdient weitere Untersuchungen. Darüber hinaus verdient die zuvor beschriebene Variabilität des Selbstwertgefühls bei Menschen mit psychotischen Störungen weitere wissenschaftliche Aufmerksamkeit bei der Untersuchung von TXS, vorzugsweise in einem ökologischen Studiendesign [15,33]. In vergleichbarer Weise verdient die Suizidalität bei TXS weitere wissenschaftliche Aufmerksamkeit, was für Frauen mit psychotischen Störungen hilfreich sein könnte.

Tabelle 5. Aktuelle Medikamente.

Medikamentenklasse	Anzahl in TXS (n = 34) (%)	Anzahl in TXScontrols (n = 31) (%)
Psychopharmakologische Medikamente	3 (8.8%)	3 (9.7%)
ADHS-Medikamente	1 (2.9%)	0
Antipsychotika	2 (5.9%)	0
Stimmungsstabilisatoren	1 (2.9%)	1 (3.2%)
Beruhigungsmittel	2 (5.9%)	2 (6.5%)
Andere	2 (5.9%)	0
Medikamente für körperliche Störungen (außer Verhütungsmittel oder Vitamine)	20 (58.8%)	15 (48.4%)
Antikonvulsiva	1 (2.9%)	0
Schmerzstillende Medikamente	7 (20.6%)	3 (9.7%)
Medikamente zur Behandlung von Migräne	3 (8.8%)	1 (3.2%)
Medikamente für die Atemwege	8 (23.5%)	9 (29.0%)
Antihistaminika	7 (20.6%)	7 (22.6%)
Magen-Darm-Medikamente gegen Verstopfung	5 (14.7%)	0
Antazida	6 (17.6%)	4 (12.9%)
Hormonelle Empfängnisverhütung	12 (35.3%)	14 (45.2%)
Schilddrüsenhormone	0	3 (9.7%)
Diabetes-Medikamente	0	1 (3.2%)
Cholesterin-Medikamente	1 (2.9%)	1 (3.2%)
Dermatologische Salben	3 (8.8%)	1 (3.2%)
Gerinnungshemmende Medikamente	2 (5.9%)	1 (3.2%)
Antirheumatische Medikamente	3 (8.8%)	0
Medikamente gegen Bluthochdruck	0	2 (6.5%)
Vitamine	9 (26.5%)	4 (12.9%)

Abkürzungen: ADHD, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; TXS, Triple-X-Syndrom.

TXS, sondern könnte auch das Wissen über genetische und andere Faktoren, die zu Suizidgedanken und -verhalten beitragen, erweitern [34].

Das Klinefelter-Syndrom wurde als genetisches Modell für psychotische Störungen bei Männern angeführt [35]. Das TXS könnte ein einzigartiges Modell zur Untersuchung psychotischer Störungen in Verbindung mit einer gestörten sozialen Funktion darstellen, was wichtig ist, da beide Faktoren zusammenwirken und bei Frauen zu einer Beeinträchtigung des täglichen Lebens führen können [36]. Der Zusammenhang zwischen dem zusätzlichen X-Chromosom und psychiatrischen Störungen bei TXS muss noch geklärt werden. Es wurden mehrere pathogenetische Mechanismen vermutet. Das zusätzliche X-Chromosom könnte eine verringerte Zellteilungsrate

Retardierung und Gehirnentwicklung [42,43]. Diese interessanten Studien fanden jedoch keine Erklärung für die Variabilität des psychiatrischen Phänotyps bei Frauen mit TXS. Nielsen et al. schlugen vor

[43], dass künftige Studien Hirngewebe verwenden sollten, um die pathogenetischen Mechanismen hinter TXS zu erforschen, aber Hirngewebe von lebenden Menschen ist nicht verfügbar. Wir schlagen vor, Gehirne von Tieren wie nichtmenschlichen Primaten oder unfruchtbaren Rindern mit einem zusätzlichen X-Chromosom zu verwenden.

[10] oder neuronales Gewebe, das unter Verwendung menschlicher induzierter pluripotenter Stammzellen, vorzugsweise von Frauen mit TXS und

Unterschieden in der psychiatrischen Phänotyp. Die Verwendung von induzierten pluripotenten Stammzellen des Menschen

Zellen birgt das Versprechen, neue Behandlungsmöglichkeiten für neuropsychiatrische Störungen [47].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Frauen mit TXS anfällig für die Entwicklung psychiatrischer Störungen sind, und Frauen mit TXS und eingeschränkter sozialer Funktionsfähigkeit sind sogar noch anfälliger. Psychotische Störungen, Major Depression, Angststörungen, Suizidalität und geringes Selbstwertgefühl sollten bei der klinischen Untersuchung von Frauen mit TXS berücksichtigt werden. Kliniker, die mit Frauen mit eingeschränkter sozialer Funktionsfähigkeit und psychiatrischen Störungen arbeiten, sollten eine Überweisung an einen klinischen Genetiker in Betracht ziehen. Künftige Forschungen sollten ein Längsschnittdesign, größere Gruppen von Teilnehmern und vorzugsweise ein ökologisches Design verwenden. Wir wissen, dass die Teilnehmer dieser Studie ihre Zeit und ihre Bemühungen für die Suche nach medizinischen und psychologischen Behandlungen eingesetzt haben. In künftigen Studien sollten auch Behandlungen für psychiatrische Störungen bei Frauen mit TXS entwickelt und bewertet werden.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit. Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie untermauern, sind auf begründete Anfrage beim entsprechenden Autor (M.O.) erhältlich.

Danksagung. Wir möchten uns bei den Teilnehmern für ihre Teilnahme an dieser Studie bedanken. Wir danken Ida Bakker und Thea van der Velde von der niederländischen TXS-Selbsthilfegruppe (Contactgroep Triple-X Syndroom) für ihren Beitrag. Ida und Thea haben die Erstellung der Flyer unterstützt und waren bei der Rekrutierung der Teilnehmer sehr hilfreich. Und vielen Dank im Voraus für ihren Beitrag zur Präsentation der Ergebnisse während eines Treffens der TXS-Selbsthilfegruppe.

verursachen [10], was den kleineren Kopfumfang und das verringerte Gesamthirnvolumen bei TXS erklären könnte [37-39]. Gendosis-Ungleichgewichte in X-chromosomalen Genen, die der Inaktivierung des X-Chromosoms entgehen [40-43], und autosomalen Genen [42-45] könnten ebenfalls eine Rolle in dem pathophysiologischen Prozess spielen, der vom zusätzlichen X-Chromosom zu neurobiologischen Störungen und den nachfolgenden psychiatrischen Störungen führt. Mehrere X-chromosomal gebundene Gene wurden als Kandidatengene genannt [46]. Diese Studien befassten sich mit grundlegenden wissenschaftlichen Fragen zur Biologie der Geschlechtschromosomen. Sie ergaben mehrere neue Kandidatengene, die in künftigen Studien untersucht werden sollten, da einige von ihnen mit psychischen Störungen in Verbindung gebracht werden.

Beiträge der Autoren. M.O., C.T.R.M.S. und T.A.M.J.v.A. hatten die Idee für die Studie und trugen zum Studiendesign bei. T.A.M.J.v.A. sicherte die Finanzierung der Studie. M.O. und B.C.M.C. sammelten die Daten. M.O. und M.D. führten die statistischen Analysen durch und verfassten das Manuskript. Alle Autoren trugen zum Entwurf bei und genehmigten das endgültige Manuskript zur Einreichung.

Erklärung zur Finanzierung. Diese Forschungsarbeit erhielt keine spezifischen Zuschüsse von kommerziellen oder gemeinnützigen Einrichtungen.

Interessenkonflikte. Die Autoren geben keine an.

Ethische Standards. Die Autoren versichern, dass alle Verfahren, die zu dieser Arbeit beitragen, den ethischen Standards der zuständigen nationalen und institutionellen Ausschüsse für Experimente am Menschen und der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1975 in der 2008 überarbeiteten Fassung entsprechen. Alle Verfahren mit menschlichen Probanden wurden von der medizinischen Ethikkommission der **MUMCp** und der Universität Maastricht genehmigt (NL46871.068.14/METC143051). Vor Beginn der Datenerhebung wurde von allen Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt, nachdem sie über das Studienverfahren aufgeklärt worden waren.

Referenzen

- [1] Freillinger 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;176:2284-91. doi:10.1002/ajmg.a.40477.

- [2] Besterman AD, Moreno-De-Luca D, Nurnberger Jr JI. Die Genetik des 21. Jahrhunderts in der psychiatrischen Facharztausbildung: Wie kommen wir dahin? *JAMA Psychiatry*. 2019;76:231–2. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3872.
- [3] Sullivan PF, Owen MJ. Erweiterung der klinisch-psychiatrischen Wissensbasis über pathogene Kopienzahlvariationen. *Am J Psychiatry*. 2020;177:204–9. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19040335.
- [4] Cederlof M, Ohlsson Gotby A, Larsson H, Serlachius E, Boman M, Langstrom N, et al. Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *J Psychiatr Res*. 2014;48:128–30. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.10.001.
- [5] Otter M, Crins PML, Campforts BCM, 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] Otter M, Schrandt-Stumpel CT, Didden R, Curfs LM. Der psychiatrische Phänotyp beim Triple-X-Syndrom: neue Hypothesen anhand von zwei Fällen. *Dev Neurorehabil*. 2012;15:233–8. doi:10.3109/17518423.2012.655799.
- [7] Jacobs PA, Baikie AG, Brown WM, Macgregor TN, Maclean N, Harnden DG. Beweise für die Existenz der menschlichen "Superfrau". *Lancet*. 1959; 2:423–5. doi:10.1016/s0140-6736(59)90415-5.
- [8] Olanders S. Andere psychiatrische Befunde. In: Frauen mit überzähligen X-Chromosomen; eine Studie von 39 psychiatrischen Fällen, Göteborg, Schweden: University of Göteborg; 1975, S. 91–104.
- [9] Polani PE. Abnormale Geschlechtschromosomen, Verhalten und psychische Störungen. In: Tanner JM, editor. *Developments in psychiatric research essays based on the sir Geoffrey Vickers lectures of the mental Health Foundation (formerly mental Health Research Fund)*, London: Mental Health Foundation; 1977, S. 89–128.
- [10] Otter M, Schrandt-Stumpel CTRM, Curfs LM. Das Triple-X-Syndrom: ein Überblick über die Literatur. *Eur J Hum Genet*. 2010;18:265–71. doi:10.1038/ejhg.2009.109.
- [11] Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. Die Komorbiditätslandschaft des 47,XXX-Syndroms: eine landesweite epidemiologische Studie. *Genet Med*. 2022; 24:475–87. doi:10.1016/j.gim.2021.10.012.
- [12] Serrarens C, Otter M, Campforts BCM, Stumpel C, Jansma H, van Amelsvoort T, et al. Veränderte subkortikale und kortikale Gehirnmorphologie bei erwachsenen Frauen mit 47,XXX: eine 7-Tesla-Magnetresonanztomographie-Studie. *J Neurodev Disord*. 2022;14:14. doi:10.1186/s11689-022-09425-1.
- [13] Otter M, Campforts B, Stumpel CTRM, Van Amelsvoort T, Vingerhoets C, Drukker M. Neuropsychologische Befunde bei Erwachsenen mit Triple X Syndrom. *Preprints*, 2022. doi:10.20944/preprints202206.0108.v1.
- [14] Schalbroeck R, Termorshuizen F, Visser E, van Amelsvoort T, Selten JP. Risiko einer nicht-affektiven psychotischen Störung oder bipolaren Störung bei Autismus-Spektrum-Störung: eine registergestützte Längsschnittstudie in den Niederlanden. *Psychol Med*. 2019;49:2543–50. doi:10.1017/S0033291718003483.
- [15] van der Linden K, Simons C, Viechtbauer W, Ottenheim E, van Amelsvoort T, Marcelis M. A momentary assessment study on emotional and biological stress in adult males and females with autism spectrum disorder. *Sci Rep*. 2021;11:14160. doi:10.1038/s41598-021-93159-y.
- [16] Velthorst E, Levine SZ, Henquet C, de Haan L, van Os J, Myin-Germeys I, et al. To cut a short test even shorter: reliability and validity of a brief assessment of intellectual ability in schizophrenia--a control-case family study. *Cogn Neuropsychiatry*. 2013;18:574–93. doi:10.1080/13546805.2012.731390.
- [17] Overbeek T, Schruers K, Griez E. Mini international neuropsychiatric interview; Niederländische Version 5.0.0; DSM-IV. Maastricht: Universität Maastricht; 1999.
- [18] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 20):22–33; quiz 4–57.
- [19] Tenneij NH, Koot HM. Eine vorläufige Untersuchung über die Nützlichkeit der Adult Behavior Checklist bei der Beurteilung von Psychopathologie bei Menschen mit niedrigerem IQ. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2007;20:391–400. doi:10.1111/j.1468-3148.2007.00383.x.
- [20] Amerikanische Psychiatrische Vereinigung. Diagnostisches und statistisches Handbuch der psychischen Störungen: DSM-IV. Washington, DC: Amerikanische Psychiatrische Vereinigung; 1994.

- [21] Van der Ploeg HM. Handleiding bij de ZelfBeoordelingsVragenlijst: een Nederlandstalige bewerking van de Spielberger state-trait anxiety inventory STAI-DY. Amsterdam: Swets: Test Publishers; 2000.
- [22] Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Handbuch für das State-Trait-Angstinventar. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
- [23] Spielberger CD. State-trait anxiety inventory: bibliography. 2nd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1989.
- [24] Bender R, Lange S. Andere Mehrfachtestverfahren als das Bonferroni-Verfahren verdienen eine breitere Anwendung. *BMJ*. 1999;318:600–1. doi:10.1136/bmj.318.7183.600a.
- [25] Mankiw C, Park MTM, Reardon PK, Fish AM, Clasen LS, Greenstein D, et al. Allometric analysis detects brain size-independent effects of sex and sex chromosome complement on human cerebellar organization. *J Neurosci*. 2017;37:5221–31. doi:10.1523/JNEUROSCI.2158-16.2017.
- [26] van Rijn S. A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47,XXY, 47,XXX, 47,YYY). *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32:79–84. doi:10.1097/YCO.0000000000000471.
- [27] Wilson AC, King J, Bishop DVM. Autism und soziale Ängste bei Kindern mit Geschlechtschromosomen-Trisomien: eine Beobachtungsstudie. *Wellcome Open Res*. 2019;4:32. doi:10.12688/wellcomeopenres.15095.2.
- [28] Green T, Flash S, Reiss AL. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei psychiatrischen Störungen: Was wir von Aneuploidien der Geschlechtschromosomen lernen können. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44:9–21. doi:10.1038/s41386-018-0153-2.
- [29] Skuse D, Printzlau F, Wolstencroft J. Geschlechtschromosomale Aneuploidien. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:355–76. doi:10.1016/B978-0-444-63233-3.00024-5.
- [30] Gadsboll K, Petersen OB, Gatinois V, Strange H, Jacobsson B, Wapner R, et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: a graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99: 722–30. doi:10.1111/aogs.13841.
- [31] Nielsen J, Wohler M. Geschlechtschromosomenanomalien bei 34.910 neugeborenen Kindern: Ergebnisse einer 13-jährigen Inzidenzstudie in Aarhus, Dänemark. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1990;26:209–23.
- [32] Rosenberg M. Society and the adolescent self-image. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1965.
- [33] Daemen M, van Amelsvoort T, Group I, Reininghaus U. Self-esteem and psychosis in daily life: an experience sampling study. *J Psychopathol Clin Sci*. 2022;131:182–97. doi:10.1037/abn0000722.
- [34] Turecki G, Brent DA. Suizid und suizidales Verhalten. *Lancet*. 2016;387: 1227–39. doi:10.1016/S0140-6736(15)00234-2.
- [35] DeLisi LE, Maurizio AM, Svetina C, Ardekani B, Szulc K, Nierenberg J, et al. Das Klinefelter-Syndrom (XXY) als genetisches Modell für psychotische Störungen. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;135B:15–23. doi:10.1002/ajmg.b.30163.
- [36] Isvoranu AM, Ziermans T, Schirmbeck F, Borsboom D, Geurts HM, de Haan L, et al. Autistic symptoms and social functioning in psychosis: a network approach. *Schizophr Bull*. 2022;48:273–82. doi:10.1093/schbul/sbab084.
- [37] Leibovitz Z, Lerman-Sagie T, Haddad L. Fetal brain development: regulating processes and related malformations. *Life (Basel)*. 2022;12:809. doi: 10.3390/life12060809.
- [38] Robinson A, Lubs HA, Nielsen J, Sorensen K. Summary of clinical findings: profiles of children with 47,XXY, 47,XXX and 47,XYY karyotypes. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1979;15:261–6.
- [39] Reardon PK, Clasen L, Giedd JN, Blumenthal J, Lerch JP, Chakravarty MM, et al. An Allometric analysis of sex and sex chromosome dosage effects on subcortical anatomy in humans. *J Neurosci*. 2016;36:2438–48. doi:10.1523/JNEUROSCI.3195-15.2016.
- [40] Carrel L, Willard HF. Das X-Inaktivierungsprofil zeigt eine große Variabilität in der X-gebundenen Genexpression bei Frauen. *Nature*. 2005;434:400–4. doi:10.1038/nature03479.
- [41] Bache WK, DeLisi LE. Die Geschlechtschromosomen-Hypothese der Schizophrenie: lebendig, tot oder vergessen? Ein Kommentar und Überblick. *Mol Neuropsychiatry*. 2018;4:83–9. doi:10.1159/000491489.
- [42] Raznahan A, Parikshak NN, Chandran V, Blumenthal JD, Clasen LS, Alexander-Bloch AF, et al. Sex-chromosome dosage effects on gene expression in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:7398–403. doi:10.1073/pnas.1802889115.

- [43] Nielsen MM, Trolle C, Vang S, Hornshøj H, Skakkebaek A, Hedegaard J, et al. Epigenetic and transcriptomic consequences of excess X-chromosome material in 47,XXX syndrome—a comparison with Turner syndrome and 46,XX females. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184:279–93. doi:10.1002/ajmg.c.31799.
- [44] Fang H, Distèche CM, Berletch JB. X-Inaktivierung und Escape: epigenetische und strukturelle Merkmale. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:219. doi:10.3389/fcell.2019.00219.
- [45] Penrose LS. Fingerabdruckmuster und die Geschlechtschromosomen. *Lancet.* 1967; 1:298–300. doi:10.1016/s0140-6736(67)91237-8.
- [46] Zhang X, Yang J, Li Y, Ma X, Li R. Anomalien der Geschlechtschromosomen und psychiatrische Erkrankungen. *Oncotarget.* 2017;8:3969–79. doi:10.18632/oncotar-get.13962.
- [47] Bardy C, Greenberg Z, Perry SW, Licinio J. Kapitel 12-Personalisierte Psychiatrie mit menschlichen iPSCs und neuronaler Reprogrammierung. In: Baune BT, Herausgeber. *Personalisierte Psychiatrie.* San Diego: Academic Press; 2020. p. 127–46.