

Bedankt voor het downloaden van dit artikel. De artikelen uit de (online) tijdschriften van Boom uitgevers zijn auteursrechtelijk beschermd. U kunt er natuurlijk uit citeren (voorzien van een bronvermelding) maar voor reproductie in welke vorm dan ook moet toestemming aan de uitgever worden gevraagd.

Boom

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Auteursrecht ten aanzien van tekst- en datamining en machinelearning is nadrukkelijk voorbehouden.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (postbus 3060, 2130 KB, www.reprorecht.nl) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912.

Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bijvoorbeeld een (digitale) leeromgeving of een reader in het onderwijs (op grond van artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot Stichting Uitgeversorganisatie voor Onderwijslicenties (Postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.stichting-uvo.nl).

No part of this article may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher. No part of this publication may be reproduced in the context of text and data mining for any other purpose which is not expressly permitted by law without permission of the publisher.

Kwetsbaarheden in de cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling bij jonge kinderen (1-7 jaar) met X- en Y-chromosoomvariaties (Klinefelter syndroom, Trisomie X en 47,XYY)¹

- ▶ Sophie van Rijn
- ▶ Kimberly Kuiper
- ▶ Nienke Bouw
- ▶ Evelien Urbanus
- ▶ Hanna Swaab

Samenvatting — Onderzoek naar geslachtschromosomale trisomieën (SCT) kan inzicht geven in de ontwikkelingsprocessen onderliggend aan risico op psychopathologie, omdat het extra X- of Y-chromosoom impact heeft op de maturatie van het brein. De TRIXY Early Childhood Study is een van de eerste studies naar de cognitieve en gedragsontwikkeling van jonge kinderen met SCT, in de leeftijd van een tot zeven jaar. De studie heeft een longitudinale opzet waarbinnen cross-sectionele vergelijkingen zijn verricht. Dit artikel vat de belangrijkste bevindingen samen van publicaties van de TRIXY Early Childhood Study, met een focus op vroege gedragskenmerken zoals autisme (ASS), ADHD en communicatiestoornissen, evenals onderliggende neurocognitieve processen zoals taalontwikkeling, executieve functies, emotieregulatie en sociale cognitie. Bij 208 kinderen (106 met SCT en 102 zonder SCT) werden kindkenmerken gemeten via observaties, vragenlijsten, neurocognitieve prestatietests, eyetracking en fysiologische (hartslag)reacties. De studie toont aan dat kinderen met SCT al vroeg gedragsproblemen

¹ Dit reviewartikel is een Nederlandstalige bewerking van de volgende Engelstalige publicatie: Van Rijn, S., Kuiper, K., Bouw, N., Urbanus, E., & Swaab, H. (2023). Neurocognitive and behavioral development in young children (1-7 years) with sex chromosome trisomy. *Endocrine Connections*, 12(5). <https://doi.org/10.1530/ec-22-0494>.

en cognitieve kwetsbaarheden kunnen vertonen, met aanwijzingen voor 'growing into deficit'. Deze inzichten bieden handvatten voor gerichte diagnostiek en psycho-educatie, en vormen de basis voor preventieve, gerichte interventies waarmee kinderen tijdig ondersteund kunnen worden.

Introductie en achtergrond

Ongeveer 1 op de 650 tot 1000 kinderen wordt geboren met een extra X- of Y-chromosoom, wat resulteert in een 47,XXY-, 47,XXX- of 47,XYY-chromosomaal patroon. Ondanks dat deze 'sex chromosome trisomies' (SCT) bij de meest voorkomende chromosoomduplicaties horen, is er nog weinig bekend over de neurocognitieve en gedragsmatige kenmerken die voorkomen bij SCT, met name bij kinderen. Het grootste deel van de studies (ongeveer 75%) richt zich op de lichamelijke kenmerken van SCT, terwijl slechts 25% gericht is op het gedrag en de cognitieve ontwikkeling (Peters e.a., 2011). Dit is opvallend omdat een groot aantal genen op de X-chromosomen geassocieerd is met intellectueel functioneren (Zechner e.a., 2001) en omdat de X- en Y-chromosomen van invloed zijn op de grootte van hersengebieden die betrokken zijn bij adaptieve functies die van belang zijn voor het dagelijks functioneren (Raznahan e.a., 2016).

Toch neemt de belangstelling voor onderzoek naar SCT toe, mede door het groeiende inzicht dat aandoeningen zoals SCT ons kunnen helpen de rol van neurocognitieve mechanismen in het ontstaan van psychopathologie beter te begrijpen. Er wordt verondersteld dat deze zogenaamde genetische bottom-upbenadering een waardevolle aanvulling kan zijn op de meer traditionele, top-downbenadering, waarbij ontwikkelingsuitkomsten onderzocht worden op basis van gedragsmatige classificaties van psychopathologie (Reiss e.a., 2000). Een voordeel van het bestuderen van een genetisch syndroom zoals SCT is dat deze aandoening al vroeg in het leven kan worden vastgesteld. Dit biedt kansen om vroege ontwikkelingsverschillen te onderzoeken en met deze kennis in handen mogelijke interventies tijdig in te zetten.

De TRIXY Early Childhood Study is een langlopend onderzoek dat zich richt op het vroegtijdig in kaart brengen van ontwikkelingsrisico's bij jonge kinderen met SCT in de leeftijd van een tot zeven jaar. De studie heeft een longitudinale opzet, waarbinnen cross-sectionele vergelijkingen zijn verricht. Uit eerder onderzoek bij adolescenten en volwassenen met SCT is gebleken dat zij een verhoogd risico hebben op sociale problemen, gedragsstoornissen en psychische klachten (Van Rijn, 2019). Een van de doelen van de TRIXY-studie is daarom het identificeren van vroege teke-

nen en symptomen bij jonge kinderen met SCT, zoals kenmerken van ADHD, autismespectrumstoornissen (ASS) en communicatiestoornissen. Daarbij ligt de focus niet alleen op zichtbare gedragsproblemen, maar ook op de onderliggende neurocognitieve mechanismen die deze problemen veroorzaken. Neurocognitieve afwijkingen kunnen namelijk vroegtijdige voorspellers zijn van latere gedragsproblemen en daardoor helpen bij het opsporen van kinderen die een verhoogd risico lopen op ontwikkelingsproblemen. Dit maakt het mogelijk om op tijd passende ondersteuning te bieden. Belangrijke aandachtsgebieden waren taal en communicatie, sociale cognitie, emotieregulatie en executieve functies. Deze gebieden zijn gekozen omdat eerdere studies bij adolescenten en volwassenen met SCT hebben aangetoond dat juist deze functies kwetsbaar lijken te zijn (Urbanus e.a., 2020b; Van Rijn, 2019).

De TRIXY Early Childhood Study is uitgevoerd vanuit het TRIXY Expertise Centrum aan de Universiteit Leiden, in samenwerking met internationale partners zoals de Extraordinary Kids Clinic in het Children's Hospital Colorado, Denver, Verenigde Staten. In totaal zijn 106 kinderen met SCT tussen de 1 en 7 jaar oud betrokken bij het onderzoek (waarvan 48 uit Nederland/België en 58 uit de Verenigde Staten), die via verschillende kanalen zijn geworven, waaronder klinische genetica-afdelingen, kinderartsen en belangenorganisaties. Om representativiteit van de onderzoeksresultaten te onderzoeken werden aanmeldingen als volgt geclassificeerd: a) actieve prospectieve opvolging (51%), deze groep omvatte gezinnen die actief werden gevolgd na een prenatale diagnose, b) informatiezoekende gezinnen (31%), deze groep omvatte gezinnen die actief op zoek waren naar meer informatie over SCT zonder hulpvraag en zonder specifieke zorgen over het gedrag van hun kind, en c) klinisch verwezen gezinnen (18%), deze groep omvatte gezinnen die professionele hulp zochten op basis van specifieke zorgen over de ontwikkeling van hun kind. De kinderen zijn gediagnosticeerd op basis van karyotypering, waarbij meer dan 80% van hun cellen een SCT-patroon vertoont. De groep bestaat uit kinderen met verschillende SCT-varianten (XXX, XXY, XYY), zowel prenatiaal (67%) als postnataal (33%) gediagnosticeerd. Deze variatie maakt het mogelijk om te onderzoeken of bepaalde subgroepen van kinderen met SCT verschillende risicoprofielen hebben.

Naast de SCT-groep is een controlegroep van 102 leeftijdsgematchte kinderen zonder SCT betrokken bij het onderzoek. Kinderen met een geschiedenis van traumatisch hersenletsel, ernstig gehoor- of gezichtsverlies, neurologische aandoeningen of kleurenblindheid werden uitgesloten. Het onderzoek had een longitudinaal karakter, waarbij de kinderen zowel bij de start van het onderzoek als twaalf maanden later

werden beoordeeld. Er werd gebruikgemaakt van neurocognitieve taken, eyetracking en hartslagmetingen. Een SCT-subgroep kreeg na afloop een neurocognitieve training, gevolgd door een evaluatie na de interventie.

In dit overzicht vatten we de belangrijkste bevindingen van de TRIXY Early Childhood Study samen op basis van gepubliceerde artikelen. We richten ons op: 1) het algemene gedragsprofiel van jonge kinderen met SCT en de specifieke domeinen van neurocognitief en gedragsfunctioneren: 2) taal en communicatie, 3) executieve functies en symptomen van ADHD, 4) sociaal-emotioneel functioneren en symptomen van ASS, en 5) interventie gericht op sociale cognitie.

1. Het gedragsprofiel van jonge kinderen met SCT

Het sociaal-emotionele gedrag van kinderen werd gemeten met behulp van twee vragenlijsten: de Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach & Rescorla, 2000) en de Ages-and-Stages Social-Emotional Questionnaire (ASQ-SE-2) (Squires e.a., 2015). Bij vergelijking van kinderen met SCT en kinderen zonder SCT (in de leeftijd van een tot vijf jaar) bleek dat kinderen met SCT vaker gedragsproblemen hadden. Er was echter grote variatie binnen de SCT-groep: sommige kinderen hadden geen problemen, terwijl andere gedragsproblemen op klinisch niveau vertoonden. Vergeleken met de controlegroep scoorden kinderen met SCT vaker in de risicocategorie voor sociaal-emotionele problemen (40%), stemmingsproblemen (11%), angstproblemen (16%) en pervasieve ontwikkelingsproblemen (38%) (Urbanus e.a., 2020a). Wanneer het gedrag in verschillende leeftijdsgroepen werd bekeken, kwamen leeftijdsgebonden patronen naar voren. Bij kinderen van een jaar oud met SCT waren al sociaal-emotionele problemen zichtbaar, en deze bleven bestaan in de leeftijd van een tot vijf jaar. Stemnings- en pervasieve ontwikkelingsproblemen werden vaker dan gemiddeld gezien bij kinderen van drie jaar oud en namen toe bij vier- en vijfjarigen. Aandachtsproblemen en opstandigheid kwamen ook vaker dan gemiddeld voor bij vier- en vijfjarigen.

Samengevat, kinderen met SCT hebben een verhoogd risico op een breed scala aan gedragsproblemen, zelfs op jonge leeftijd. Als we groepen kinderen van verschillende leeftijden met elkaar vergelijken, zien we dat de risico's groter worden naarmate kinderen ouder zijn. De ontwikkelingsrisico's lijken vooral te liggen op het gebied van sociaal gedrag, dat het meest kwetsbaar bleek te zijn op alle leeftijden.

2. Taal en communicatie bij jonge kinderen met SCT

De taal- en communicatieve vaardigheden van kinderen werden onderzocht op het gebied van structurele taal en pragmatische taal. Structurele

taal omvat de vorm (fonologie, morfologie, syntax) en inhoud (semantiek) van taal. Pragmatische taal verwijst naar het passend gebruik van taal binnen sociale contexten, zoals beurtwisseling in een gesprek, het begrijpen van non-verbale signalen en het aanpassen van taal aan de situatie. Er werd gebruikgemaakt van verschillende tests, waaronder de Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley, 2006), Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF) preschool-edition (Wiig e.a., 2004), Peabody Picture Vocabulary Test (Dunn & Dunn, 1997), en de MacArthur-Bates Communicative Development Inventories (Fenson e.a., 1993).

Uit de resultaten bleek dat kinderen met SCT al op jonge leeftijd minder woorden begrijpen en gebruiken dan hun leeftijdsgenoten zonder SCT (Urbanus e.a., 2022). Bij kinderen van drie tot vier jaar waren de receptieve taalvaardigheden (het begrijpen van taal) vergelijkbaar met die van de controlegroep, maar de expressieve taalvaardigheden (de uitingen van taal) waren zwakker. Bij kinderen van vijf tot zes jaar waren zowel receptieve als expressieve taalvaardigheden zwakker.

Op het gebied van pragmatische taal (het effectief gebruiken van taal in sociale situaties) hadden kinderen met SCT tussen de drie en zeven jaar meer moeite met non-verbale communicatie, het opbouwen en zo nodig aanpassen van gesprekken, en het beurtelings geven en ontvangen van informatie. Verder onderzoek toonde aan dat zwakke taal- en communicatievaardigheden (zowel structurele als pragmatische) bij jonge kinderen met SCT voorspellend waren voor de mate van gedragsproblemen één jaar later (Urbanus e.a., 2023). Kinderen met zwakkere taalvaardigheden aan het begin van het onderzoek hadden een jaar later meer kans op aandachtsproblemen, pervasieve ontwikkelingsproblemen en sociaal-emotionele problemen. Zwakkere pragmatische taalvaardigheden waren daarnaast ook voorspellend voor stemmingsproblemen en oppositioneel gedrag.

Samengevat, kinderen met SCT hebben vaak problemen met taal en communicatie vanaf jonge leeftijd. Deze problemen zijn niet beperkt tot het begrijpen en produceren van woorden, maar hebben ook betrekking op pragmatische taalvaardigheden, zoals het voeren van gesprekken en het interpreteren van non-verbale signalen. In het onderzoek bleken deze in het bijzonder belangrijk te zijn voor het voorspellen van latere gedragsproblemen bij de kinderen met SCT.

3. Executieve functies en ADHD-symptomen bij jonge kinderen met SCT

Een belangrijk onderzoeksgebied betreft de regulatie van denkprocessen en gedrag, en de mate waarin kinderen impulsen kunnen beheersen om

hun doelen te bereiken en adequaat te reageren op hun omgeving. Verschillende onderling verbonden vaardigheden zijn hierbij cruciaal. Kinderen moeten bijvoorbeeld controle kunnen uitoefenen over hun gedrag, en in staat zijn om flexibel te reageren op wat de situatie vraagt. Uit de TRIXY Early Childhood Study blijkt dat jonge kinderen met SCT op verschillende fronten moeite hebben met executieve functies – de cognitieve vaardigheden die cruciaal zijn voor het reguleren van emoties, denken en gedrag. Hieronder vallen vaardigheden zoals het onderdrukken van impulsen, werkgeheugen en flexibiliteit in denken. Ons onderzoek toonde aan dat kinderen met SCT vanaf drie jaar een verhoogd risico hebben op problemen met deze executieve functies, en dat deze problemen groter waren bij kinderen die ouder zijn (Kuiper e.a., 2022), en zich uitstrekken naar bredere executieve vaardigheden zoals planning, werkgeheugen, en flexibiliteit. Het is belangrijk op te merken dat deze executieve functioneringsproblemen ook voorkwamen bij kinderen met een gemiddeld intelligentieniveau.

Tot slot onderzochten we of de regulatieproblemen bij jonge kinderen met SCT al vroeg wijzen op ADHD-symptomen. Door gebruik te maken van een meetinstrument (de SWAN-vragenlijst (Swanson e.a., 2012)) dat type en ernst van ADHD-symptomen vastlegt, ontdekten we dat ADHD-gedragingen vaker voorkomen bij kinderen met SCT, al vanaf een jaar oud (Kuiper e.a., 2021). Vooral problemen met aandacht (onoplettendheid) kwamen veel voor en namen toe naarmate de kinderen ouder werden (van een tot zeven jaar). Dit patroon was duidelijker in de SCT-groep dan bij kinderen zonder SCT. Jongens met een extra Y-chromosoom (47,XXY) vertoonden daarnaast ook meer hyperactiviteit en impulsiviteit dan kinderen met een extra X-chromosoom.

Samengevat, kinderen met SCT hebben op jonge leeftijd moeite met (ontluikende) executieve functies en laten ADHD-symptomen zien, met name onoplettendheid. Deze kwetsbaarheden lijken ernstiger bij oudere kinderen en hebben gevolgen voor hun cognitieve en sociale ontwikkeling.

4. Sociaal-emotioneel functioneren en autismesymptomen bij jonge kinderen met SCT

Het onderzoek was ook gericht op het domein van de sociale cognitie, emotieregulatie, sociaal gedrag en symptomen van een autismespectrumstoornis (ASS) bij kinderen met SCT (Bouw, Swaab, Tartaglia, Cordeiro, & Van Rijn, 2022a; Bouw, Swaab, Tartaglia, Jansen, & Van Rijn, 2022). Uit onze resultaten van gestructureerde spelobservaties van kinderen van een tot zeven jaar bleek dat er al op jonge leeftijd kwetsbaarheden waren in de sociale vaardigheden. Dit kwam tot uiting in moeilijkheden bij het reage-

ren op en initiëren van sociale interacties en in hun sociaal-emotionele ontwikkeling. We zagen ook dat kinderen met SCT tijdens gestructureerde speelsituaties vaker sociaal teruggetrokken gedrag lieten zien, vooral als de sociale interactie intensiever werd. Dit suggereert dat de hoeveelheid sociale input uit de omgeving invloed heeft op hoe kinderen met SCT zich staande kunnen houden in sociale situaties. We onderzochten ook in hoeverre deze vroege sociale problemen verband houden met ASS-symptomen, gemeten met de Social Responsiveness Scale (SRS, second edition) (Constantino & Gruber, 2012). De resultaten toonden aan dat kinderen met SCT meer ASS-kenmerken hadden, vooral op het gebied van sociale interactie en communicatie, vergeleken met leeftijdsgenootjes. In onze groep bleek 22% van de kinderen met SCT in het risicogebied te scoren voor een ASS-diagnose. Vooral gedeelde aandacht (joint attention) op een- tot tweejarige leeftijd – een belangrijke fase in de vroege sociale ontwikkeling – voorspelde ernstiger sociale beperkingen en ASS-symptomen een jaar later (Bouw, Swaab, Tartaglia, Jansen, & Van Rijn, 2022).

Om te begrijpen hoe SCT de sociaal-emotionele ontwikkeling beïnvloedt, onderzochten we emotieregulatievaardigheden en sociaalcognitieve vaardigheden bij jonge kinderen met SCT. Emotieregulatie verwijst naar het passend emotioneel kunnen reageren; niet te heftig of te vlak. Emotieregulatievaardigheden zijn zichtbaar in emotionele reactiviteit – de mate waarin kinderen emotioneel reageren op prikkels uit de omgeving. Onze resultaten laten zien dat kinderen met SCT (een tot zeven jaar) minder fysiologische activiteit (hartslagverhoging) genereren wanneer ze geconfronteerd worden met stressvolle gebeurtenissen, zoals een robot die een dreigend geluid maakt en op hen afkomt, in vergelijking met hun leeftijdsgenoten (Kuiper e.a., 2023b). Opvallend was ook dat, wanneer kinderen met SCT wel spanning ervoeren, ze langer nodig hadden om hiervan te herstellen dan de controlegroep. Daarnaast bleek dat fysiologische reacties (zoals een verhoogde hartslag, wat op spanning duidt) bij kinderen met SCT onvoldoende gekoppeld was met hun gedragsreacties, wat betekent dat de lichamelijke respons van spanning niet zo goed af te lezen was in de gedragsexpressie en gezichtsexpressie van kinderen.

Kinderen met SCT lieten tevens minder variatie in hun gedragsreacties zien tijdens stress (Kuiper e.a., 2023a). In situaties waarin kinderen een obstakel moesten overwinnen (bijvoorbeeld een favoriet spelgoed dat buiten bereik was gelegd), lieten kinderen met SCT ook minder effectieve copingstrategieën zien om het probleem op te lossen. Bij oudere kinderen zagen we vaker dat ze vasthielden aan strategieën die niet effectief waren, terwijl hun leeftijdsgenoten sneller overstapten naar meer constructieve oplossingen (Kuiper e.a., 2023a).

Onderzoek naar sociaalcognitieve vaardigheden liet zien dat kinderen met SCT moeite hadden met het begrijpen van emoties aan de hand van gezichtsuitdrukkingen en het interpreteren van de gedachten en gevoelens van anderen (Theory of Mind), zoals gemeten met de The Developmental Neuropsychological Assessment II (NEPSY-II) (Bouw, Swaab, Tartaglia, & Van Rijn, 2022; Korkman e.a., 2007). Met behulp van eye-tracking vonden we dat kinderen met SCT minder gericht waren op gezichten en ogen en moeite hadden met het volgen van blikken en aanwijzingen van anderen (Bouw, Swaab, Tartaglia, Cordeiro, & Van Rijn, 2022b). Deze bevindingen suggereren dat sociale problemen bij kinderen met SCT kunnen voortkomen uit een andere manier van het waarnemen en verwerken van sociale informatie, al vanaf jonge leeftijd.

Samenvattend laten onze bevindingen zien dat SCT al vroeg in de ontwikkeling zorgt voor kwetsbaarheden in sociaal gedrag en onderliggende emotionele en sociale cognitieve processen. Kinderen met SCT hebben vanaf jonge leeftijd moeite met het reguleren van emoties, tekorten in de sociale communicatie en trekken zich vaker terug in sociale situaties. Deze problemen lijken te worden veroorzaakt door veranderingen in hoe zij emoties en sociale informatie waarnemen en verwerken, zoals het ervaren van emoties, het herkennen van emotionele gezichtsuitdrukkingen van anderen en het begrijpen van de gedachten en gevoelens van anderen. Onze resultaten benadrukken het belang van vroege monitoring en het in beeld brengen van emoties en sociale cognitie in de diagnostiek bij kinderen met SCT.

5. Interventie gericht op sociale cognitie

Tot nu toe is er nog geen onderzoek gedaan naar de effecten van vroege neurocognitieve training bij SCT. Daarom onderzochten we de effecten van een vierweekse ouder gemedieerde computertraining die gericht is op het verbeteren van sociale cognitie, namelijk het herkennen van emoties via gezichtsuitdrukkingen bij kinderen (Golan e.a., 2010). Dit programma liet positieve resultaten zien bij kinderen van vier tot acht jaar met SCT: de kinderen scoorden na afloop van de training significant beter in het herkennen van emoties (Bouw, Swaab, & Van Rijn, 2022), wat aangeeft dat er wellicht mogelijkheden zijn om de sociaalcognitieve ontwikkeling positief te beïnvloeden, bijvoorbeeld door kinderen te helpen bij het beter herkennen van gezichtsuitdrukkingen.

Discussie en conclusies

De bevindingen van deze review suggereren dat vroege tekenen van neurocognitieve beperkingen en symptomen van psychopathologie kunnen worden geïdentificeerd bij jonge kinderen met SCT. De impact van het extra geslachtschromosoom op neurocognitieve ontwikkeling manifesteert zich in alle relevante ontwikkelingsdomeinen, waaronder taal, communicatie, emoties, sociale cognitie, emotieregulatie en executieve functies. Deze effecten zijn daarnaast variabel: sommige domeinen vertonen sterkere afwijkingen dan andere en zijn afhankelijk van de rol van rijping (namelijk leeftijd).

Deze review biedt ook het eerste bewijs voor vroege symptomen van psychopathologie, zoals Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), autismespectrumstoornis (ASS) en communicatieproblemen, bij kinderen van een tot zeven jaar. Een belangrijk doel van de TRIXY Early Childhood Study was het identificeren van vroege neurocognitieve kwetsbaarheden, omdat deze fungeren als markers voor kinderen met een risicovolle ontwikkeling, en specifieke handvatten kunnen opleveren voor vroege ondersteuning en (preventieve) maatwerkinterventie.

Hoewel de gemiddelde scores verschillen tussen kinderen met SCT en controles en er in het algemeen gemiddeld tot grote effectgroottes werden gevonden, is het belangrijk om te benadrukken dat slechts een subgroep van kinderen met SCT scores in het klinische bereikte. Desondanks is het voor alle kinderen met SCT belangrijk om de ontwikkeling goed te monitoren, ook omdat de bevindingen van de TRIXY Early Childhood Study een 'growing into deficit'-fenomeen suggereren: neurocognitieve moeilijkheden bij kinderen met SCT die al vanaf een jaar oud aanwezig waren, worden duidelijker zichtbaar naarmate kinderen ouder zijn. Dit kan erop wijzen dat toenemende problemen ontstaan en meer prominent worden naarmate de leeftijd vordert, in relatie tot de toenemende eisen vanuit de omgeving. Een mogelijke verklaring voor dit fenomeen is dat neurocognitieve functies op verschillende en latere ontwikkelingsstadia naar voren komen, afhankelijk van de fase van het rijpingsproces van de hersenen. Hierdoor wordt het effect van de genetische variatie (namelijk het extra X- of Y-chromosoom) pas later in de ontwikkeling merkbaar (Rourke e.a., 1983). Het is belangrijk op te merken dat de meeste studies die in deze review worden besproken, de rol van leeftijd cross-sectioneel onderzochten; longitudinale studies zijn nodig om verdere helderheid te verschaffen over de ontwikkelingspaden van kinderen met SCT.

Een ander belangrijk resultaat van de TRIXY-studie was dat neurocognitieve vaardigheden als handvatten kunnen dienen in het vormgeven

van individuele profielen als basis voor vroege ondersteuning en interventie (indien gewenst) bij kinderen met SCT. Niet alleen toonden de resultaten een voorspellende waarde van neurocognitieve beperkingen (op het gebied van taal, communicatie en sociale cognitie) met betrekking tot latere psychopathologie, maar onze resultaten bieden ook het eerste bewijs voor de effectiviteit van neurocognitieve training (op het gebied van sociale cognitie). Deze veelbelovende resultaten suggereren dat er mogelijkheden zijn om de ontwikkeling van sociale cognitie bij kinderen met een extra X- of Y-chromosoom positief te ondersteunen.

De studies die in deze review worden gerapporteerd controleerden voor wervingsconditie in hun analyse en vonden geen significante invloed van wervingsbias tussen a) actieve prospectieve opvolging (51%), b) informatievozoekende gezinnen (31%), en c) klinisch verwezen gezinnen (18%). Ook was er, enkele uitzonderingen daargelaten waarin de postnatale groep ongunstiger uitkomsten liet zien, geen systematisch verschil tussen prenataal (67%) en postnataal (33%) gediagnosticeerde kinderen. Dit suggereert dat de cognitieve en gedragsfenotypes van de kinderen met SCT relatief robuust zijn.

Wat betreft de specifieke karyotypen, 47,XXX, 47,XXY en 47,XYY, vonden de meeste studies die in deze review zijn opgenomen, geen significante verschillen tussen de specifieke karyotypen wat betreft neurocognitieve en gedragsuitkomsten. De algemene afwezigheid van significante verschillen suggereert dat kinderen met 47,XXX-, 47,XXY- en 47,XYY-karyotypen aanzienlijke overeenkomsten kunnen vertonen in hun neurocognitieve en gedragsuitkomsten, wat overeenkomt met bevindingen in neuro-imagingstudies die een convergent effect van de X- en Y-chromosomen op de hersenstructuur aantonen (Raznahan e.a., 2016). Niettemin vertoonden jongens met een extra Y-chromosoom in onze steekproef op sommige aspecten een iets meer aangedaan profiel. Het moet echter worden opgemerkt dat de groep jongens met 47,XYY relatief klein was in vergelijking met de andere twee karyotypegroepen, en resultaten die de vergelijking van kinderen met 47,XYY en de andere groepen omvatten, moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Binnen de TRIXY Early Childhood Study werden enkele kinderen behandeld met testosteronsupplementen. Binnen de TRIXY Early Childhood Study hebben we de uitkomsten niet geanalyseerd gesegmenteerd naar testosteronbehandeling, omdat de behandeling uitsluitend werd verstrekt op basis van individuele klinische evaluatie van symptomen, afhankelijk van variërende klinische richtlijnen, en daarom niet geschikt was voor wetenschappelijke analyse.

Wat betreft klinische zorg hebben de resultaten van de TRIXY Early Childhood Study potentieel belangrijke klinische implicaties. Voor professionals die werken in een klinische setting met kinderen met SCT is het van belang om zich bewust te zijn van de variatie in neurocognitief en gedragsfenotype, en de ontwikkelingsdynamiek daarin. Vanaf jonge leeftijd kunnen kwetsbaarheden in neurocognitieve functies (inclusief taal, emotieregulatie, executieve functies, sociale cognitie) deel uitmaken van het cognitieve profiel van een individu, ook bij een gemiddelde intelligentie. In de praktijk kan het bijvoorbeeld opvallen dat kinderen met SCT niet kunnen voldoen aan leeftijds- en geslachtsspecifieke normen op cognitieve tests of als emotioneel 'jong' worden beschouwd, zelfs al vanaf de kleuterleeftijd. Het is belangrijk dat professionals er alert op zijn dat kinderen met SCT ook lichte beperkingen kunnen hebben op veel verschillende domeinen (bijvoorbeeld een minder goed ontwikkeld vocabulaire, zwakkere motorische vaardigheden, frequente woede-uitbarstingen) die bij typisch ontwikkelende leeftijdsgenoten als mogelijk niet klinisch relevant worden beschouwd. Onze resultaten wijzen echter uit dat een 'wacht-en-kijk'-aanpak mogelijk niet geschikt is voor deze groep kinderen, aangezien veel kinderen met SCT een voortdurend of verhoogd risico op ontwikkelingsvertragingen vertonen. Het identificeren van risico's op beperkingen in specifieke gebieden van neurocognitieve functies kan leiden tot gerichte richtlijnen over welke functies tijdens de behandeling ondersteuning nodig hebben. Zo zou logopedie overwogen moeten worden voor kinderen met voornamelijk taalvertragingen. Bovendien suggereren deze bevindingen dat neurocognitieve training een waardevol onderdeel zou kunnen zijn van opvoedondersteuning voor kinderen met SCT. Het is echter cruciaal om niet alleen te focussen op deze specifieke neurocognitieve functies, maar ook op de sociale, emotionele en gedragsontwikkeling in relatie tot de sociale context waarin een kind met SCT opgroeit, zoals gezin en school. Het is hierbij belangrijk niet uitsluitend oog te hebben voor classificatie van ADHD of ASS, maar juist ook een meer dimensionele aanpak te hanteren, wat mogelijk maakt om symptomen te analyseren zonder te strak vast te houden aan een specifieke classificatie, waardoor individuele variatie en symptoomoverlap beter in kaart gebracht kunnen worden. Genetische syndromen hebben vaak een breed en heterogeen profiel; een symptoomgerichte benadering gericht op specifieke cognitieve en gedragsmatige kenmerken (ongeacht classificatie) biedt de mogelijkheid tot meer maatwerk waarbij behandelingen beter afgestemd kunnen worden op individuele profielen.

Het onderzoeksgebied van SCT heeft behoefte aan meer longitudinale studies om de ontwikkelingspaden van individuen met SCT van vroege

kindertijd naar schoolleeftijd, adolescentie en volwassenheid goed in kaart te brengen. Daarnaast is het van belang dat we meer zicht krijgen op de rol van omgevingsfactoren in de variabiliteit van uitkomsten bij SCT-onderzoeken, waaronder gezins- en ouderfactoren, die ook als beschermende factoren kunnen fungeren. Wat betreft de verdere ontwikkeling van klinische zorg voor deze doelgroep, is het belangrijk om te onderzoeken welke interventies effectief zijn in het minimaliseren van de ontwikkelingsimpact van SCT.

De belangrijkste conclusie is dat (een subset van) kinderen met een extra X- of Y-chromosoom vanaf een zeer jonge leeftijd kwetsbaar zijn op tal van belangrijke ontwikkelingsdomeinen, waaronder taal/communicatie, sociale cognitie en emotionele en gedragsregulatie. Verhoogde symptomen van ontwikkelingsstoornissen worden aangetroffen bij jonge kinderen met SCT in vergelijking met typisch ontwikkelende leeftijdsgenoten. Onze bevindingen uit de TRIXY Early Childhood Study behoren tot de eerste die aantonen dat individuele verschillen tussen kinderen met SCT al in de vroege kindertijd bestaan en dat deze verschillen voorspellend kunnen zijn voor toekomstige gedragsproblemen en symptomen van psychopathologie. Deze bevindingen bieden ondersteuning voor het idee dat neurocognitieve functies fungeren als onderliggende bouwstenen voor de ontwikkeling en dat deze risicomarkers ingezet kunnen worden in vroege maatwerkinterventies, met het doel de ontwikkeling zo goed mogelijk te ondersteunen en optimale kansen te genereren voor een goede kwaliteit van leven in de volwassenheid.

Dankbetuiging

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt met een subsidie van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (Vidi beurs 016.165.397 aan Sophie van Rijn). De TRIXY Early Childhood Study werd mogelijk gemaakt door de samenwerking en uitgebreide inspanning van meerdere internationale onderzoekscentra. Het is te danken aan alle medische centra, onderzoekers en patiëntenorganisaties die betrokken waren, dat meer dan honderd gezinnen met jonge kinderen met een extra X- of Y-chromosoom deel uitmaakten van de studie. Wij bedanken graag alle kinderen en ouders die meegedaan hebben aan het onderzoek.

Sophie van Rijn, universitair hoofddocent Neuropedagogiek en Ontwikkelingsstoornissen Universiteit Leiden; TRIXY Expertisecentrum, Leiden Universitair Behandel- en Expertise Centrum (LUBEC); Leiden

Institute for Brain and Cognition, Universiteit Leiden, e-mail: srijn@fsw.leidenuniv.nl.

Kimberly Kuiper, klinisch neuropsycholoog, orthopedagoog-generalist

Neuropedagogiek en Ontwikkelingsstoornissen, Universiteit Leiden; TRIXY Expertisecentrum, Leiden Universitair Behandel- en Expertise Centrum (LUBEC); Leiden Institute for Brain and Cognition, Universiteit Leiden.

Nienke Bouw, orthopedagoog in opleiding tot gezondheidszorgpsycholoog,

post-doc onderzoeker TRIXY Expertisecentrum, Leiden Universitair Behandel- en Expertise Centrum (LUBEC); Kind- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Erasmus MC Sophia kindziekenhuis, Rotterdam.

Evelien Urbanus, universitair docent TRIXY Expertisecentrum, Leiden

Universitair Behandel- en Expertise Centrum (LUBEC); Klinische Neuropsychologie, Vrije Universiteit Amsterdam.

Hanna Swaab, hoogleraar Neuropedagogiek en Ontwikkelingsstoornissen,

Universiteit Leiden; TRIXY Expertisecentrum, Leiden Universitair Behandel- en Expertise Centrum (LUBEC); Leiden Institute for Brain and Cognition, Universiteit Leiden.

Literatuur

Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2000). *Manual for the ASEBA preschool forms and profiles*. University of Vermont Department of Psychiatry.

Bayley, N. (2006). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition*. Harcourt Assessment.

Bouw, N., Swaab, H., Tartaglia, N., Cordeiro, L., & Van Rijn, S. (2022a). Early social behavior in young children with sex chromosome trisomies (XXX, XXY, XYY): Profiles of observed social interactions and social impairments associated with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05553-8>.

Bouw, N., Swaab, H., Tartaglia, N., Cordeiro, L., & Van Rijn, S. (2022b). The impact of sex chromosome trisomies (XXX, XXY, XYY) on gaze towards faces and affect recognition: A cross-sectional eye tracking study. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 14(1), Article 44. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09453-x>.

Bouw, N., Swaab, H., Tartaglia, N., Jansen, A. C., & Van Rijn, S. (2022). Early impact of X- and Y-chromosome variations (XXX,

XXY, XYY) on social communication and social emotional development in 1-2-year-old children. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 188(7), 1943-1953. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62720>.

Bouw, N., Swaab, H., Tartaglia, N., & Van Rijn, S. (2022). The impact of sex chromosome trisomies (XXX, XXY, XYY) on early social cognition: Social orienting, joint attention, and Theory of Mind. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 37(1), 63-77. <https://doi.org/10.1093/arclin/acab042>.

Bouw, N., Swaab, H., & Van Rijn, S. (2022). Early preventive intervention for young children with sex chromosome trisomies (XXX, XXY, XYY): Supporting social cognitive development using a neurocognitive training program targeting facial emotion understanding. *Frontiers in Psychiatry*, 13, Article 807793. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.807793>.

Constantino, J. N., & Gruber, C. P. (2012). *Social Responsiveness Scale, Second Edition (SRS-2) [manual]*. Western Psychological Services.

Dunn, L. M., & Dunn, L. M. (1997). *Peabody Picture Vocabulary Test – Third Edition Manual*. American Guidance Service.

- Fenson, L., Dale, P. S., Reznick, J. S., Thal, D., Bates, E., Hartung, J. P., Pethick, S., & Reilly, J. S. (1993). *MacArthur Communicative Development Inventories: User's guide and technical manual*. Singular Publishing Group, Inc.
- Golan, O., Ashwin, E., Granader, Y., McClintock, S., Day, K., Leggett, V., & Baron-Cohen, S. (2010). Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: An intervention using animated vehicles with real emotional faces. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(3), 269-279. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0862-9>.
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2007). *The Developmental Neuropsychological Assessment II (NEPSY-II)*. Harcourt Assessment.
- Kuiper, K., Swaab, H., Tartaglia, N., & Van Rijn, S. (2021). Early developmental impact of sex chromosome trisomies on attention deficit-hyperactivity disorder symptomology in young children. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185(12), 3664-3674. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62418>.
- Kuiper, K., Swaab, H., Tartaglia, N., & Van Rijn, S. (2023a). (Not) getting what you want: Frustration and emotion regulation in children with sex chromosome trisomies. *Endocrine Connections*, 12(6). <https://doi.org/10.1530/ec-22-0442>.
- Kuiper, K. C., Swaab, H., Tartaglia, N., Cordeiro, L., & Van Rijn, S. (2023b). Emotional reactivity and expressivity in young children with sex chromosome trisomies: Evidence from psychophysiological and observational data. *Child Neuropsychology*, 29(4), 569-587. <https://doi.org/10.1080/09297049.2022.2102161>.
- Kuiper, K. C., Swaab, H., Tartaglia, N., Van Buggenhout, G., Wouters, C., & Van Rijn, S. (2022). The developmental impact of sex chromosome trisomies on emerging executive functions in young children: Evidence from neurocognitive tests and daily life skills. *Genes Brain and Behavior*, 21(6), Article e12811. <https://doi.org/10.1111/gbb.12811>.
- Pieters, J. J., Kooper, A. J., Van Kessel, A. G., Braat, D. D., & Smits, A. P. (2011). Incidental prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidies: Health, behavior, and fertility. *ISRN Obstetrics and Gynecology*, 2011, 807106. <https://doi.org/10.5402/2011/807106>.
- Raznahan, A., Lee, N. R., Greenstein, D., Wallace, G. L., Blumenthal, J. D., Clasen, L. S., & Giedd, J. N. (2016). Globally divergent but locally convergent X- and Y-chromosome influences on cortical development. *Cerebral Cortex*, 26(1), 70-79. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu174>.
- Reiss, A. L., Eliez, S., Schmitt, J. E., Patwardhan, A., & Haberecht, M. (2000). Brain imaging in neurogenetic conditions: Realizing the potential of behavioral neurogenetics research. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6(3), 186-197. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10982496.
- Rourke, B. P., Bakker, D. J., Fisk, J. L., & Strang, J. D. (1983). *Child neuropsychology*. Guilford Press.
- Squires, J., Bricker, D., & Twombly, E. (2015). *Ages & stages questionnaires®: Social-emotional second edition (ASQ®:SE-2): A parent-completed child monitoring system for social emotional behaviors*. Paul H. Brookes Publishing Co., Inc.
- Swanson, J. M., Schuck, S., Porter, M. M., Carlson, C., Hartman, C. A., Sergeant, J. A., Clevenger, W., Wasdell, M., McCleary, R., Lakes, K., & Wigal, T. (2012). Categorical and dimensional definitions and evaluations of symptoms of ADHD: History of the SNAP and the SWAN rating scales. *International Journal of Educational Psychological Assessment*, 10(1), 51-70.
- Urbanus, E., Swaab, H., Tartaglia, N., Boada, R., & Van Rijn, S. (2022). A cross-sectional study of early language abilities in children with sex chromosome trisomy (XXY, XXX, XYY) aged 1-6 years. *Child Neuropsychology*, 28(2), 171-196. <https://doi.org/10.1080/09297049.2021.1960959>.
- Urbanus, E., Swaab, H., Tartaglia, N., Cordeiro, L., & Van Rijn, S. (2020a). The behavioral profile of children aged 1-5 years with sex chromosome trisomy (47,XXX, 47,XXY, 47,XYY). *American Jour-*

- nal of Medical Genetics Part C-Seminars in Medical Genetics*, 184(2), 444-455. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31788>.
- Urbanus, E., Swaab, H., Tartaglia, N., Stumpel, C., & Van Rijn, S. (2023). Structural and pragmatic language in young children with sex chromosome trisomy (XXX, XXY, XYY): Predictive value for neurobehavioral problems one year later. *Clinical Neuropsychologist*, 37(3), 650-675. <https://doi.org/10.1080/13854046.2022.2067078>.
- Urbanus, E., Van Rijn, S., & Swaab, H. (2020b). A review of neurocognitive functioning of children with sex chromosome trisomies: Identifying targets for early intervention. *CLINICAL GENETICS*, 97(1), 156-167. <https://doi.org/10.1111/cge.13586>.
- Van Rijn, S. (2019). A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47,XXY, 47,XXX, 47, XYY). *Current Opinion in Psychiatry*, 32(2), 79-84. <https://doi.org/10.1097/ycp.0000000000000471>.
- Wiig, E. H., Secord, W. A., & Semel, E. (2004). *Clinical evaluation of language fundamentals—Preschool, second edition (CELF Preschool-2)*. The Psychological Corporation/A Harcourt Assessment Company.
- Zechner, U., Wilda, M., Kehrer-Sawatzki, H., Vogel, W., Fundele, R., & Hameister, H. (2001). A high density of X-linked genes for general cognitive ability: A run-away process shaping human evolution? *Trends in Genetics*, 17(12), 697-701. [https://doi.org/S0168-9525\(01\)02446-5](https://doi.org/S0168-9525(01)02446-5) [pii].