

Neurodevelopmental Impact of Sex Chromosome Trisomy in Young Children: The Regulation of Emotion, Cognition, and Behavior

Kimberly C. Kuiper

Nederlandse samenvatting en discussie

Een op de 650 tot 1000 kinderen wordt geboren met een genetische aandoening bekend als een geslachtschromosomale trisomie (sex chromosomal trisomy: SCT). Door een spontane deelfout tijdens de vroege celdeling hebben deze kinderen niet twee maar drie geslachtschromosomen (Leggett et al., 2010). Ten gevolge van het derde geslachtschromosoom ontstaan de volgende karyotypes: 47,XXX (ook bekend als Trisomie X), 47,XXY (ook bekend als het syndroom van Klinefelter) en 47,XYY (geen andere naamgeving). Individuen met SCT hebben vaker last van gedragsproblemen en problemen op het sociale en emotionele vlak (Geschwind et al., 2000; Ross et al., 2012; Tartaglia et al., 2010; van Rijn et al., 2008). Dit kan zich uiten in sociaal verlegen en teruggetrokken gedrag, moeite met vriendschappen maken en onderhouden, en moeite met concentreren en leren. Voor sommige individuen zijn deze problemen in het dagelijkse functioneren dermate belemmerend dat het gedrag ook te classificeren valt binnen psychiatrische diagnoses (zoals beschreven in de DSM-5 (Association, 2013). Ook bestaat een aanzienlijk verhoogd risico, ongeveer 25%, op het ontwikkelen van psychiatrische beelden (van Rijn, 2019), waaronder affectieve stoornissen, sociale-communicatieve stoornissen, maar ook neurobiologische ontwikkelingsstoornissen, zoals aandacht deficiëntie-/hyperactiviteit stoornis (ADHD) en autisme spectrum stoornis (ASS). Dit betekent dat er een duidelijke impact wordt ervaren van het extra X of Y chromosoom op de mentale gezondheid en het dagelijkse functioneren, die vanaf de kinderleeftijd aanwezig kan zijn.

Om goed te begrijpen wat de invloed is van een extra geslachtschromosoom op de ontwikkeling van kinderen en adolescenten en hoe het bijdraagt aan uitkomsten in het dagelijkse leven, kan wetenschappelijk onderzoek met een neurocognitieve focus uitkomst bieden door inzicht te geven in hoe verschillen in informatieverwerking bijdragen aan psychopathologie. In andere woorden, of variaties in neurocognitief

functioneren de verbindende en onderliggende schakels kunnen zijn tussen genen, de hersenen en het gedrag. Belangrijke studies die aanleiding geven tot deze hypothese laten bijvoorbeeld zien dat een aanzienlijk deel van de genen op de X chromosoom betrokken zijn bij de ontwikkeling en het functioneren van de hersenen (Zechner et al., 2001). Daarnaast zijn er structurele en functionele verschillen in de hersenen van individuen met SCT gevonden die verschillen met de gemiddelde populatie (Steinman et al., 2009; Warling et al., 2020). Verder zijn er al neurocognitieve tekorten gevonden bij zowel adolescenten en volwassenen met SCT, onder andere op het gebied van de intelligentie, taal, executieve functies, en sociale cognitie (voor een review, zie van Rijn, 2019). Studies die de (vroege) kindertijd voor de leeftijd van 8 jaar onderzoeken zijn daarentegen schaars (Urbanus, van Rijn, et al., 2020). Echter, het onderzoeken van deze periode is van essentieel belang, omdat veel neurocognitieve functies beginnen te ontwikkelen in de vroege kindertijd. Afwijkingen van een typische neurocognitieve ontwikkeling zouden als risico-signalen kunnen duiden in de ontwikkeling van kinderen met SCT en daarmee mogelijk wijzen op een suboptimaal rijpingsproces van het brein (Urbanus, van Rijn, et al., 2020). Het doel van het huidige proefschrift was daarom om vroege ontwikkelingsrisico's bij jonge kinderen met SCT te onderzoeken, met een specifieke focus op juist die neurocognitieve vaardigheden die essentieel zijn voor adequate afstemming van sociaal en emotioneel gedrag, namelijk *zelfregulatie*. Het kunnen reguleren van gedachten, emoties en gedrag in een sociale context is van vitaal belang als het aankomt op de capaciteit van een individu om zich staande houden in het dagelijkse leven. Dit maakt dat zelfregulatie een interessante neurocognitieve kandidaat is om te onderzoeken in relatie tot psychopathologie. Met deze kennis kunnen we een beter begrip ontwikkelen van neurobiologische ontwikkelingspaden die kunnen leiden naar latere psychopathologie en mogelijke specifieke aangrijpingspunten identificeren voor vroege, en mogelijk preventieve, interventies.

Het bestuderen van de vroege ontwikkeling van kinderen met SCT wordt met de dag relevanter. Doordat er wereldwijd steeds meer niet-invasieve screening tijdens de zwangerschap wordt uitgevoerd als standaard onderdeel in prenatale zorg, is de verwachting dat het aantal kinderen dat prenataal gediagnosticeerd wordt met SCT zal toenemen (Samango-Sprouse et al., 2017). Dit heeft twee belangrijke implicaties. Allereerst, het benadrukt het belang voor meer recente kennis over de ontwikkeling van kinderen met SCT om de klinische zorg van deze groep te verbeteren. Deze kennis is nodig om professionals en ouders te informeren over alle mogelijke ontwikkelingsrisico's die kunnen horen bij SCT en ondersteunt bij het ontwikkelen van

(neurocognitieve) interventies. Ten tweede, het geeft de unieke mogelijkheid om prospectief kinderen met SCT te onderzoeken vóórdat eventuele ernstige ontwikkelingsproblemen of achterstanden ontstaan. De groep kinderen met (prenataal gediagnosticeerde) SCT kunnen dan tegelijkertijd fungeren als een “natuurlijk” high-risk model. Deze kennis draagt daarmee vervolgens bij aan een beter begrip van meer algemene relaties tussen vroege neurocognitieve vaardigheden en latere psychopathologie, ook voor kinderen zonder SCT.

Hoewel de impact van SCT op de somatische ontwikkeling de afgelopen tien jaar veel wetenschappelijke aandacht heeft gekregen (Pieters et al., 2011) blijft het domein van het gedrag en de neurocognitieve ontwikkeling van (jonge) kinderen met SCT behoorlijk onderbelicht (Urbanus, van Rijn, et al., 2020). Om de vroege ontwikkeling beter te begrijpen en te leren hoe verschillen in gedrag en neurocognitief functioneren bijdragen aan latere psychopathologie is de TRIXY Studie (TRIXY Early Childhood Study) in het leven geroepen. Door uitgebreide internationale én nationale samenwerking is het binnen de TRIXY studie gelukt om een uniek groep jonge kinderen met SCT ($n > 100$) binnen een specifieke leeftijdsrange (1 tot 7 jaar) te includeren, wat in eerdere studies nooit eerder gelukt is. Door de grootte van deze groep was het mogelijk om een brede range van mogelijke ontwikkelingsuitkomsten in deze populatie mee te nemen en deze groep kinderen te vergeleken met leeftijdsgenoten die zich ogenschijnlijk typisch ontwikkelen (c.q. controles). Het globale doel van de TRIXY studie was om juist die gedrag en neurocognitieve mechanismes te onderzoeken die enerzijds belangrijke vaardigheden zijn binnen de typische vroege kinderonwikkeling, maar ook reeds als belangrijke kwetsbare domeinen zijn gedefinieerd bij oudere kinderen en volwassenen met SCT.

De studies die worden beschreven in dit proefschrift richten zich specifiek op één van deze kwetsbare domeinen, namelijk die van *zelfregulatie*. Zelfregulatie verwijst naar een samenhangende set van vaardigheden die nodig zijn om onze emoties, gedachten, impulsen en gedrag te reguleren. Verschillende aspecten van zelfregulatie ontwikkelen zich in een versneld tempo in de vroege kindertijd (Blair & Diamond, 2008), onder andere door het rijpingsproces van het brein (Posner & Rothbart, 2000). Dit benadrukt zowel het nut als relevantie van het onderzoeken van (voorlopers van) neurocognitieve vaardigheden in de vroege kindertijd. Daarnaast is zelfregulatie geïdentificeerd als een belangrijke transdiagnostische factor in het ontwikkelen (en in stand houden) van psychopathologie in de algemene populatie (Romer et al., 2021) en hangt het samen met dagelijkse functioneren en kwaliteit van leven (Blair & Diamond, 2008). Zij die in staat zijn

om hun emoties, gedachten en gedrag op een adequate manier vorm te geven kunnen zich gemakkelijker aanpassen in het dagelijkse (veelal sociale) leven, terwijl dit laatste nu juist vaak een uitdaging is voor mensen met SCT. Het overkoepelende doel van dit proefschrift was om een beter neurocognitief begrip te ontwikkelen van vroege zelfregulatie vaardigheden van jonge kinderen met SCT door gebruik te maken van een diverse en uitgebreide aanpak. Zo zijn er voor dit proefschrift sensitieve en directe metingen van zelfregulatie gebruikt die zich niet alleen limiteerden tot wat geobserveerd of getoetst kon worden in het gedrag of de neurocognitie, maar ook metingen die meer fundamentele processen zoals fysiologische reacties in kaart konden brengen, wat in dit proefschrift geduid wordt als *arousal*. Deze metingen samen maken het mogelijk om (verschillen in) processen ten behoeve van de informatieverwerking in kaart te brengen en te onderzoeken hoe zij bijdragen aan het vormgeven van gedrag om adequaat in het dagelijkse leven te kunnen functioneren.

Dit proefschrift richtte zich op hoe kinderen met SCT hun emoties, gedachten en gedrag reguleren, in termen van gedragsregulatie (geduid als symptomen van ADHD), cognitieve regulatie (geduid als executieve functies), en emotieregulatie (geduid als *arousal*, expressie in het gezicht, en coping gedrag) in een belangrijke periode van de ontwikkeling. De totale groep waarover in dit proefschrift wordt geschreven bestond uit 107 kinderen met SCT, tussen de 12 maanden en 7 jaar oud, die zijn vergeleken met 102 typisch ontwikkelende kinderen. Kinderen met SCT werden geïncludeerd met de hulp van onder andere afdelingen klinische genetica aangesloten bij Universitair Medisch Centra, kinderartsen en patiëntenverenigingen, zowel in Nederland als in Denver (Verenigde Staten). De SCT groep bestond uiteindelijk uit 33 meisjes met 47,XXX, 50 jongens met 47,XXY, en 24 jongens met 47,XYY. Als onderdeel van de longitudinale opzet van de studie werden de kinderen of thuis of op de universiteit gezien voor verschillende metingen bestaande uit een baseline meting en een follow-up meting 12 maanden later (waarbij een subgroep nog een aanvullende 1-maand follow-up meting ontving na een interventie periode). De studies beschreven in deze proefschrift bevatten alleen data van de baseline meting. Tijdens de metingen werden verschillende aspecten van zelfregulatie gemeten die in te delen zijn op verschillende niveaus. Op het niveau van gedrag werden ouders gevraagd een vragenlijst in te vullen over aandachts- en gedragsproblemen (ADHD-symptomen) en werd het gedrag van kinderen geobserveerd in termen van emotieregulatie strategieën en emotionele expressie. Op het niveau van neurocognitief functioneren zijn prestaties op neurocognitieve testen (executieve functies) verzameld tezamen met vragenlijsten ingevuld door ouders over executieve

functies in dagelijkse situaties. Op het niveau van de psychofysiologie is er hartslagdata verzameld van kinderen als een indicator voor verhoogde fysiologische activiteit (ofwel arousal) tijdens emotioneel-beladen situaties. Door steeds de leeftijd van kinderen in ogenschouw te nemen werd er geprobeerd inzicht te krijgen in het ontwikkelingsbeloop van zelfregulatie.

Alles samengenomen laten de resultaten van deze proefschrift zien dat kinderen met SCT een significant risico lopen op problemen in de zelfregulatie die bovendien meer duidelijk worden naarmate kinderen ouder zijn. Vroege signalen van problemen met zelfregulatie werden gevonden op het gedragsniveau, zoals een verhoogd aantal symptomen van aandachtsproblemen (zoals passend bij ADHD-symptomen) bij kinderen met SCT (**Hoofdstuk 2**). Hoewel deze problemen al aanwezig kunnen zijn op 1-jarige leeftijd laten oudere kinderen met SCT ernstigere aandachtsproblemen zien. Om gedrag, gedachten en emoties goed bij te kunnen sturen, zijn essentiële neurocognitieve vaardigheden nodig, zoals de executieve functies. Echter, kinderen met SCT hebben vaker minder sterk ontwikkelde executieve functies waarop zij kunnen leunen, zelfs als zij wel beschikken over een gemiddelde intelligentie (**Hoofdstuk 3**). Ook hier werd gevonden dat oudere kinderen met SCT over het algemeen ernstiger en meer diverse problemen op het gebied van executieve functies ervaren in vergelijking met jongere kinderen of controles. Onderdeel van adequate zelfregulatie zijn ook die vaardigheden die betrokken zijn bij het verwerken en reguleren van emoties. Op fysiologisch niveau hebben kinderen met SCT vaker een afgezwakte arousal reactie (geduid in hartslag) in een stress-oproepende situatie en hebben zij meer tijd nodig om van deze situatie te herstellen dan kinderen uit de controle groep (**Hoofdstuk 4**). Daarnaast is hun mate van arousal minder voorspellend voor een passende emotionele reactie: de overlap tussen arousal en expressie is significant lager dan bij controles. Aanvullend werd gevonden dat wanneer kinderen met SCT worden geconfronteerd met een taak die frustratie oproept, zij over het algemeen minder copinggedrag tot hun beschikking hebben dan controles en dat zij, hoe ouder de kinderen zijn, langer gebruik maken van copingstrategieën die geduid kunnen worden als "emotioneel jong" (**Hoofdstuk 5**). Samenvattend laten deze studies zien dat SCT een significante impact kan hebben op de vroege ontwikkeling van zelfregulatie bij jonge kinderen. Niettemin, resultaten van de gehele TRIXY studie laten daarnaast zien dat zelfregulatie niet het enige kwetsbare domein in ontwikkeling is bij kinderen met SCT (**Hoofdstuk 6**), maar dat ook andere belangrijke domeinen in de vroege ontwikkeling, zoals taal, communicatie en sociale cognitie, aangedaan kunnen zijn.

Hieronder worden de belangrijkste resultaten in meer detail uiteengezet waarop een algemene discussie van de resultaten volgt met daarin de belangrijkste implicaties en aanwijzingen voor vervolgonderzoek. Afsluitend wordt een overkoepelende samenvatting gegeven.

Belangrijkste Bevindingen

Regulatie van Aandacht en Gedrag (ADHD-Symptomen)

De studie in **Hoofdstuk 2** beschrijft in welke mate jonge kinderen met SCT in staat zijn om hun gedrag in het dagelijkse leven te reguleren, waarbij psychiatrische gedragskenmerken (symptomen van ADHD) zijn onderzocht. Een makkelijk afleesbare marker van beperkte zelfregulatie in vroege kindertijd ziet men namelijk terug in gedrag dat zo kenmerkend is voor ADHD: een neurobiologische ontwikkelingsstoornis die gekenmerkt wordt door ernstige symptomen van onoplettendheid, hyperactiviteit en impulsiviteit die het dagelijkse functioneren en de ontwikkeling van een individu duidelijk belemmeren (DSM-5: (Association, 2013)). Door ADHD niet te benaderen als een alles-of-niets fenomeen (ofwel kinderen met SCT te classificeren als wel of geen ADHD-hebbend), maar eerder als een continue maat van zelfregulatie problemen te zien, onderzochten wij de variatie in en ernst van ADHD-symptomen om inzicht te geven in hoe vroege regulatie problemen bij deze groep tot uiting komt. We gebruikten een sensitieve, bekende en veelal gebruikte vragenlijst (de SWAN-rating scale) om de volle breedte aan gedrag in termen van ADHD-symptomen in kaart te brengen zoals gerapporteerd door ouders in het dagelijkse leven.

De resultaten lieten zien dat over het algemeen het aantal ADHD-symptomen in de SCT groep hoger lag dan bij de controles over de gehele leeftijdsrange (1 tot 7 jaar) met een medium effect grootte. Meer specifiek werd gevonden dat kinderen met SCT over het algemeen meer problemen hadden op het domein van onoplettendheid (met een groot effect) wat duidt op significante moeilijkheden met het reguleren van de aandacht. Verschillen met de controle groep waren al aanwezig binnen de leeftijdsgroep van 1 tot 2-jarigen, maar ook duidelijk zichtbaar binnen de 3 tot 4-jarigen en de 5 tot 6-jarigen. Daarnaast namen problemen in de aandachtregulatie toe naarmate de kinderen met SCT ouder waren, terwijl dit effect bij de controlegroep niet zichtbaar was en de ADHD-symptomen ongeveer over de leeftijden heen gelijk bleven. Vanuit klinisch oogpunt had 24% van de kinderen met SCT scores in de klinische range, wat aangeeft dat deze subgroep kinderen met SCT meer ernstige ADHD-symptomen hadden en dus een verhoogd risico hadden op een ADHD-classificatie. Over de verschillende karyotypes

heen werden nauwelijks verschillen gevonden, hoewel jongens met een extra Y chromosoom wel ernstigere en bredere problemen lieten zien. Naast de problemen in de aandachtsregulatie werd bij deze groep namelijk ook significant meer problemen met hyperactiviteit en impulsiviteit gezien, die niet bij de andere twee karyotype groepen (jongens met een extra X of meisjes met een extra X) werd gezien. Hoe kinderen (en hun ouders) betrokken waren geraakt in de studie of in welk land ze gezien werden (Nederland/Belgie versus Verenigde Staten) had geen impact op de gevonden resultaten, wat een indicatie is voor de robuustheid van deze resultaten.

Deze resultaten indiceren dat problemen in de zelfregulatie al vroeg in de ontwikkeling van kinderen met SCT kunnen voorkomen, wat mogelijk duidt op een significant neurobiologisch ontwikkelingsrisico vanaf de geboorte. Gegeven het feit dat een significant deel van de genen op de geslachtschromosomen betrokken zijn bij de hersenontwikkeling (Zechner et al., 2001) is dit verhoogde risico op gedragsproblemen mogelijk een van de eerste tekenen dat de genetische opmaak van een kind de hersenontwikkeling heeft beïnvloedt en meer specifiek, die hersengebieden heeft beïnvloedt die betrokken zijn bij zelfregulatie. Het resultaat van een verhoogde risico op zelfregulatieproblemen (geduid als ADHD-symptomen) komt overeen met wat eerder is gevonden bij oudere kinderen, adolescenten en volwassenen met SCT (van Rijn, 2019). In deze populaties worden significant meer ADHD-symptomen opgemerkt ten opzichte van de gemiddelde populatie, met schattingen die liggen op de 35% voor 47,XXY (range tussen de 27 en 42%); 49% voor 47,XXX (range tussen de 27 en 52%); en 69% voor 47,XYY (range tussen de 62 en 76%), waarbij symptomen op het gebied van onoplettendheid het meest vaak voorkomen.

Cognitieve Regulatie (Executieve Functies)

De studie beschreven in **Hoofdstuk 3** was gericht op de ontwikkeling van neurocognitieve vaardigheden essentieel voor zelfregulatie: de executieve functies. In de vroege kindertijd begint de vaardigheid om doelgericht en doelbewust gedrag te vertonen te groeien, o.a. door de opkomende ontwikkeling van executieve functies in deze periode. Executieve functies zijn verschillende samenhangende neurocognitieve vaardigheden die essentieel zijn om te kunnen leren en om te gaan met de uitdagingen in het dagelijkse leven (Diamond, 2013). Daarmee zijn deze vaardigheden essentieel in relatie tot goede zelfregulatie. Er zijn meerdere executieve functies te identificeren, waaronder aandacht, impulscontrole (inhibitie), meta-cognitie, flexibiliteit, werkgeheugen, planning, en vloeiendheid (Anderson, 2001).

Om de ontwikkeling van opkomende executieve functies bij kinderen met SCT te onderzoeken hebben we de prestaties op verschillende executieve functie taken en de door ouders gerapporteerde executieve functie problemen in dagelijkse leven van kinderen met SCT vergeleken met controles. De resultaten toonden aan dat executieve functie problemen significant vaker voorkomen bij SCT dan bij controles en al aanwezig kunnen zijn vanaf 3 jaar oud. Specifieke problemen werden gevonden op het gebied van verbale executieve functies en werkgeheugen (met medium effect groottes). Daarnaast werden er bredere en ernstigere problemen met executieve functies gevonden bij de oudere groep kinderen met SCT (in de leeftijd van 5 en 6 jaar oud). Kinderen in deze leeftijdsgroep lieten bijvoorbeeld meer problemen zien met globale executieve functies, verbale vloeiendheid, cognitieve flexibiliteit, emotionele controle, werkgeheugen en planning en organisatie (met medium tot groot effect). Naast deze algemene groepseffecten werden specifieke leeftijdseffecten voor sommige executieve functies gevonden. Bijvoorbeeld: waar oudere kinderen in de controlegroep verbetering lieten zien in hun vermogen om te kunnen plannen en organiseren vergeleken met jongere kinderen, bleven kinderen met SCT moeite houden met deze vaardigheden, ongeacht hun leeftijd. Tot slot bleek dat problemen met executieve functies aanwezig konden zijn bij verschillende niveaus van cognitief functioneren (gemeten als intelligentie). Concluderend, deze resultaten laten zien dat problemen met executieve functies onderdeel kunnen zijn van het neurocognitieve profiel van kinderen met SCT en niet alleen bij kinderen met een lagere intelligentie.

Eerder studies lieten zien dat problemen met executieve functies aanwezig kunnen zijn bij schoolgaande kinderen, adolescenten en volwassenen met SCT (Janusz et al., 2020; Lee et al., 2015; Ross et al., 2008, 2009; Samango-Sprouse et al., 2018; van Rijn & Swaab, 2015). De huidige studie is de allereerste studie die heeft aangetoond dat er een zeer vroeg ontwikkelingsrisico op dit gebied is bij kinderen met SCT en dat problemen in de executieve functies al aanwezig kunnen zijn vanaf 3-jarige leeftijd. Het feit dat kinderen met SCT een verhoogd risico lopen op problemen in de executieve functies geeft aan dat zij al vanaf een vroege leeftijd problemen kunnen ervaren met het bijsturen en organiseren van doelgericht en probleemoplossend gedrag. De impact hiervan op de ontwikkeling van deze kinderen is aanzienlijk, gezien voorlopers van executieve functies van vitaal belang zijn voor schoolgereedheid (Blair & Razza, 2007), academisch succes (Gathercole et al., 2004) en het algemene emotioneel welbevinden (Kusche et al., 1993). De huidige resultaten laten zien dat opkomende executieve functies een belangrijke rol kunnen spelen in het verklaren van het verhoogde risico op probleemgedrag en

psychopathologie bij deze populatie. Dit wordt verder ondersteund door andere studies die laten zien dat executieve functie problemen bij kinderen met SCT samenhangen met sociaal-emotionele en gedragsproblemen (Skakkebæk et al., 2017), psychotische symptomen (Sophie Van Rijn et al., 2009) en neurobiologische ontwikkelingsstoornissen, zoals ADHD-symptomen (Lee et al., 2011) en ASS-symptomen (Sophie van Rijn, Swaab, et al., 2012).

Emotieregulatie (Arousal, Expressie en Coping Strategieën)

Om gedrag adequaat te kunnen reguleren hebben kinderen naast cognitieve vaardigheden ook vaardigheden nodig die helpen bij het verwerken van emotionele informatie en het reguleren van emoties. Gedrag wordt mede aangestuurd door emoties (emoties als kompas) én emoties vragen om regulatie (zodat het niet teveel noch te weinig is). Bij de totstandkoming van emoties en het reguleren ervan zijn dan ook meerdere biologische, cognitieve en gedragssystemen betrokken. Deze systemen kunnen worden onderzocht door veranderingen in het fysiologische systeem alsook gedragsresponses als indicatoren van deze systemen te meten (Tracy, 2014). De studies die worden beschreven in **Hoofdstuk 4 en 5** onderzochten de interactie tussen de reactiviteit van het autonome zenuwstelsel (waarbij fysiologische veranderingen in hartslag werden gemeten, geduid als arousal) en het gedragsrepertoire van kinderen met SCT in verschillende emotie-oproepende situaties.

De studie beschreven in **Hoofdstuk 4** onderzocht hoe kinderen met SCT emoties verwerken tijdens een stress-opwekkende situatie (= een speelgoed robot die onverwacht het kind benaderd en harde geluiden maakt) door het meten van zowel de fysiologische reactiviteit (arousal aan de hand van hartslagdata) als gedragsobservaties (namelijk expressie van negatieve emoties in het gezicht). Door beide aspecten te meten met sensitieve en objectieve technieken werden met deze studie individuele verschillen in emotieverwerking bij kinderen met SCT geïdentificeerd. Allereerst werden er verschillen gevonden in de patronen van reactiviteit en responsiviteit bij kinderen met SCT. Kinderen met SCT lieten een significant lagere arousal reactie zien (in hartslag) op de stress-opwekkende situatie dan kinderen uit de controle groep. Dit suggereert dat kinderen met SCT een meer afgevlakte reactie lieten zien ten aanzien van stress dan de controles. Daarnaast lieten de resultaten zien dat wanneer de stress-veroorzakende factor werd weggehaald, kinderen met SCT alsnog meer tijd nodig hadden om te herstellen van deze situatie dan de controles. Ter vergelijking, de controles lieten een directe fysiologische reactie zien ter reactie op de stressende factor, maar waren ook

direct hersteld naar baseline toen de stress-veroorzakende factor werd weggehaald. Naast dit verschil in fysiologische reactiviteit werd ook een verschil gevonden tussen de controles en de kinderen met SCT in de mate van emotionele expressie tijdens de stressvolle situatie. Kinderen met SCT lieten significant minder uiting zien in hun gezichtsexpressie (bijvoorbeeld het vertrekken van de mond) of hun gedrag (bijvoorbeeld huilen) dan controles. Daarnaast was er een minder sterke relatie tussen de fysiologische reactie en de emotionele expressie: ofwel, een sterke fysiologische reactie was niet direct gelinkt aan meer emotionele expressie, een samenhang die wel gevonden werd bij controles.

Aanvullend op hoe kinderen met SCT emotionele situaties verwerken bekeek de studie in **Hoofdstuk 5** wat jonge kinderen met SCT expliciet doen om hun emoties te reguleren: 'Hoe organiseren zij hun gedrag wanneer zij worden geconfronteerd met uitdagingen?' en 'In hoeverre zijn deze kinderen in staat om hun gedrag dusdanig aan te passen zodat zij hun doelen kunnen behalen, ondanks oplopende emoties?' Onderzocht werd welke strategieën kinderen met SCT inzetten tijdens een frustratie-opwekkende situatie (= een afgesloten doos met een gewild speelgoed). De resultaten lieten zien dat hoewel kinderen met SCT fysiologisch gezien net zo gefrustreerd raakten van de situatie als controles (aangetoond in vergelijkbare stijging van de hartslag), zij echter significant minder regulatie lieten zien ter reactie op de situatie. Gestructureerde gedragsobservaties toonden significante verschillen met name op het gebied van constructieve emotieregulatie strategieën. Ofwel, kinderen met SCT lieten minder probleemoplossend gedrag zien ter reactie op de frustratie-opwekkende situatie dan controles. Een interessant ontwikkelingseffect werd hierbij ook gevonden: hoewel kinderen in de controlegroep met toenemende leeftijd steeds minder gebruik maken van vermijdende strategieën (= een emotieregulatie strategie die vaker gezien wordt bij jonge kinderen), blijven kinderen met SCT langer leunen op deze strategieën. Deze resultaten laten zien dat kinderen met SCT meer moeite hebben met het reguleren van hun emoties vergeleken met leeftijdsgenoten, een minder breed repertoire aan gedrag tot hun beschikking hebben en daarnaast langer blijven leunen op emotioneel gezien jongere regulatie strategieën naarmate leeftijd toeneemt.

De resultaten van de studies beschreven in **Hoofdstuk 4 en 5** laten zien dat afwijkingen in het verwerken en reguleren van emoties al vanaf een jonge leeftijd onderdeel kan zijn van de ontwikkeling van jonge kinderen met SCT. Tot dus ver zijn er geen enkele andere studies beschreven die deze zelfregulatieprocessen zo vroeg in het leven van kinderen met SCT hebben onderzocht. Door innovatieve, state-of-the-art en

sensitieve technieken te combineren werd inzicht verkregen in de fundamentele werkingsmechanismen op het gebied van emoties waarnemen, verwerken en reguleren bij jonge kinderen met SCT. Dit is met name interessant gegeven het feit dat deze processen normaliter uitdagend zijn om te onderzoeken bij jonge kinderen (Bölte et al., 2016). Zij hebben namelijk de cognitieve en taalvaardigheden nog niet volledig ontwikkeld, terwijl die juist essentieel zijn om bijvoorbeeld de meer traditionele taken met pen en papier te beantwoorden. Ook helpen deze technieken inzicht te verschaffen in processen die veelal onbewust verlopen en daardoor eveneens moeilijk over te rapporteren zijn.

De resultaten van de huidige studies dragen bij aan de bestaande literatuur over emotieregulatieproblemen bij individuen met SCT. Eerdere studies hebben zich vooral gericht op gedragsmetingen of informatie uit vragenlijsten en hebben laten zien dat ineffektieve emotieregulatiestrategieën vaker voorkomen bij adolescenten en volwassenen met SCT. Vaker dan gemiddeld wordt gezien dat zij last hebben van emotionele uitbarstingen, meer depressieve symptomen en verhoogde angst symptomen (Tartaglia et al., 2010; van Rijn & Swaab, 2015). De resultaten uit de onderzoeken binnen dit proefschrift komen overeen met andere studies die afwijkingen aantoonde in emotionele expressie (waaronder het overmatig delen van negatieve emoties richting anderen (van Rijn et al., 2008)), het reguleren van oplopende emoties (van Rijn & Swaab, 2020) en het identificeren en verbaliseren van de eigen emoties (Van Rijn et al., 2006). Daarentegen, slechts drie andere studies hebben fysiologische maten van emotionele reactiviteit meegenomen en lieten daarbij tegenstrijdige resultaten zien. Een van de drie studies liet zien dat mannen met 47,XXY meer fysiologische arousal hadden ter reactie op een emotie-opwekkende video (van Rijn, Barendse, et al., 2014), de tweede toonde vergelijkbare levels van fysiologische arousal in reactie op sensorische stimuli (Bizzell et al., 2020) en de derde vond een afgevlakte arousal reactie in reactie op sociaal-uitdagende video's (Urbanus et al., n.d.). De verschillen in uitkomsten ontstaan mogelijk door verschillen in aard van de stimuli (bijvoorbeeld sociaal, niet-sociaal, neutraal) en de context waarin de arousal is gemeten (Stifter et al., 1989). Deze tegenstrijdige resultaten benadrukken dus vooral het belang van verder onderzoek naar emotie verwerking bij kinderen met SCT.

Neurocognitieve Bouwstenen in Vroege Kindertijd (TRIXY Studie)

Om een zo volledig mogelijk beeld te krijgen van het vroege ontwikkelingsprofiel van kinderen met SCT is het belangrijk om hun ontwikkeling in een zo breed mogelijk

perspectief te plaatsen en het onderzoek niet alleen te richten op één specifiek domein. Vele andere factoren dragen bij aan de ontwikkeling van kinderen, waaronder taal, communicatie en sociale cognitie. De review beschreven in **Hoofdstuk 6** had als doel een overzicht te geven van eventuele ontwikkelingsrisico's bij SCT op deze vaardigheden en beschrijft de collectieve resultaten van de gehele TRIXY studie. Waar de huidige (experimentele) studies uit dit proefschrift aantonen dat verschillende aspecten van zelfregulatie moeizamer kunnen zijn bij kinderen met SCT, laten de resultaten van de review zien dat dit niet het enige kwetsbare domein in ontwikkeling is. De resultaten van de gehele TRIXY studie laten zien dat naast de zelfregulatieproblemen, ook problemen in de taal, communicatie en sociale cognitie onderdeel kunnen zijn van het gedrag- en neurocognitieve profiel van jonge kinderen met SCT. Daarbij laat de review ook het mogelijke nut en de bruikbaarheid zien van het identificeren van neurocognitieve problemen, zoals sociale cognitie, waarmee een vroege, preventieve interactie kan worden opgezet dat als doel heeft de ontwikkeling van deze groep kinderen zo positief mogelijk te stimuleren. De resultaten voortkomend uit een pilotstudie naar deze interventie ogen hoopvol.

Belangrijke Conclusies

Samenvattend laten de studies in dit proefschrift zien dat kinderen met SCT kwetsbaar zijn in hun vaardigheid om zichzelf te reguleren. Door een neurocognitieve blik toe te passen op het onderzoeken van de vroege ontwikkeling van kinderen met SCT en gebruik te maken van sensitieve state-of-the-art methodieken werd aangetoond dat het hebben van een extra X of Y chromosoom de ontwikkeling van deze kinderen kan beïnvloeden op meerdere domeinen van functioneren. Zo werd niet alleen een afwijkende psychofysiologische reactie (waaronder een meer afgevlakte arousal reactie) gevonden, maar ook problematiek op het gebied van cognitieve vaardigheden die essentieel zijn voor goede zelfregulatie, namelijk de executieve functies. Daarbovenop bleek dat problemen in de zelfregulatie zichtbaar waren in zowel gedrag als emoties, waaronder verschillen in de vaardigheid om de aandacht te reguleren (geduid in hogere mate van ADHD-symptomen), inefficiënt gebruik van emotieregulatie strategieën en verminderde emotionele expressiviteit. Wat bovendien interessant is, is dat er bij de meeste studies leeftijd als factor een belangrijke rol speelde in de uiting van kwetsbaarheden. Kinderen met SCT konden al vanaf 12 maanden oud verschillen van hun typische ontwikkelende leeftijdsgenoten, maar naarmate kinderen ouder waren, waren de verschillen vaak ernstiger en op meerdere domeinen aanwezig. Hoewel de

groep kinderen met SCT die is onderzocht binnen deze studie vrij divers was, als het gaat om karyotype (47,XXX; 47,XXY; 47,XYY) in combinatie met de reden om mee te doen aan de studie en het tijdstip van diagnose (prenataal of postnataal), droegen deze factoren niet tot nauwelijks bij aan het verhoogde risico op ontwikkelingsproblematiek. Verschillen op neurocognitief functioneren tussen de kinderen met SCT en de kinderen uit de controlegroep bleken behoorlijk robuust.

Tezamen laten deze studies duidelijk zien dat het vermogen om zichzelf te kunnen reguleren moeilijk kan zijn voor kinderen met SCT, al vanaf een vrij jonge leeftijd. Meer specifiek, zelfregulatie geduid als meer ADHD-symptomen, meer executieve functie problemen en emotieregulatie problemen, zijn duidelijk kwetsbare gebieden in de ontwikkeling van kinderen met SCT. Omdat de vaardigheid tot zelfregulatie van significant belang is voor sociaal en emotioneel functioneren en het zich kunnen aanpassen aan dagelijkse uitdagingen (Blair & Diamond, 2008), kan zelfregulatie als een belangrijk onderliggend mechanisme worden gezien dat zou kunnen bijdragen aan psychopathologie bij SCT. Om te illustreren hoe vroege zelfregulatie vaardigheden mogelijk kunnen bijdragen aan latere sociale, emotionele, en gedragsproblemen wordt hierbij een overzicht van de lessen die zijn geleerd gegeven, alsook hypothesen over hoe deze vroege vaardigheden mogelijk interacteren en al dan niet de ontwikkeling van jonge kinderen met SCT beïnvloeden.

Allereerst, de meer afgezwakte fysiologische reactiviteit zoals gevonden in deze studie (**Hoofdstuk 4**) suggereert dat kinderen met SCT meer moeite hebben om te vertrouwen op hun biologische systeem om situaties aan te duiden als emotioneel relevant. In andere woorden: zij hebben dus meer moeite om emoties als kompas te gebruiken voor het aan- en bijsturen van hun gedrag. Als een gevolg hiervan kunnen kinderen met SCT relevante situaties niet herkennen en daarmee mogelijkheden interactie met hun omgeving mislopen (Gross, 2013). Dit is van essentieel belang in de vroege kindertijd omdat kinderen door middel van interacties met hun omgeving leren over emoties (Beeghly & Tronick, 2011). Zij leren door het doormaken van emotionele situaties, dat emoties kunnen opkomen maar ook dat emoties effectief en succesvol gereguleerd kunnen worden, al dan niet met de hulp van hun belangrijke opvoeders (Beeghly & Tronick, 2011). Uit deze studie bleek dat kinderen met SCT op neurocognitief gebied minder sterk ontwikkelde executieve functies hebben dan hun gemiddelde leeftijdsgenoten (**Hoofdstuk 3**), wat aangeeft dat deze kinderen meer moeite hebben met het aan- en bijsturen van hun gedachten, emoties en gedrag om een doelgerichte en adaptieve reactie vorm te geven. In andere woorden, zij hebben dus moeite om hun

gedrag op een dergelijke en adaptieve manier te organiseren zodat zij de juiste keuzes kunnen maken als het gaat om het nastreven van de eigen doelen alsook rekening te houden met de gevolgen voor een ander. Dit is met name relevant als het gaat om toekomstige ontwikkeling, gezien executieve functies bij jonge kinderen belangrijke voorspellers en voorlopers zijn van sociale vaardigheden (Hughes & Leekam, 2004). Daarmee zijn kinderen met SCT dus mogelijk dubbel kwetsbaar: ze hebben niet alleen meer moeite om te vertrouwen op hun interne kompas (= emotionele reactiviteit, het arousal mechanisme), maar ook hun cognitieve vaardigheden om emotionele ervaringen, gedachten en gedrag adequaat bij te sturen zijn minder sterk ontwikkeld. Het is dus goed voor te stellen dat problemen in het gedrag het gevolg kunnen zijn van o.a. deze minder sterk ontwikkelende vaardigheden, waaronder minder adequaat gebruik maken van effectieve emotieregulatie strategieën (**Hoofdstuk 5**), verminderde emotionele expressie (**Hoofdstuk 4**) en een verhoogd risico op psychopathologie, waaronder ADHD-symptomen (**Hoofdstuk 2**).

Het verkregen resultaat dat zelfregulatie niet het enige kwetsbare domein is in de ontwikkeling van kinderen met SCT, maar dat zij ook problemen kunnen hebben op het gebied van taal, communicatie en sociale cognitie, al vanaf 12 maanden oud (**Hoofdstuk 6**) suggereert dat de impact van het extra X en Y chromosoom mogelijk te maken heeft met een suboptimale hersenontwikkeling en een breed probleem in de rijping van de hersenen bij kinderen met SCT. Dit is niet geheel verrassend, vooral niet als je rekening houdt met het feit dat een significant deel van de genen op het X chromosoom betrokken is bij hersenontwikkeling en diens functioneren (Zechner et al., 2001). De kwetsbaarheid in het neurocognitieve functioneren bij kinderen met SCT zal ongetwijfeld lijden tot een significante impact op het dagelijkse functioneren en de verdere ontwikkeling, mogelijk des te meer als meerdere functies tegelijkertijd aangedaan zijn. Ter illustratie, het is goed voor te stellen dat kinderen met SCT die meer moeite hebben met het interpreteren van emotionele expressie bij anderen (= de vaardigheid om emoties te herkennen, onderdeel van sociale cognitie), moeite ervaren met het begrijpen van sociale signalen en daarmee de interacties met anderen. Dit wordt nog uitdagender als zij daar bovenop moeite hebben met het richten van hun aandacht op de belangrijke signalen. Wordt dit gecombineerd met een beperkte gedragsopties die ingezet kunnen worden (bijv. beperkte emotieregulatie strategieën, beperkte taalvaardigheden), dan is het goed voor te stellen dat de samenleving, die veelal sociaal ingericht is, een vrij ingewikkelde en uitdagende omgeving is om in op te groeien.

Implicaties voor de Klinische Praktijk

De huidige studies dragen significant bij aan het vergroten van de kennis als het gaat om de vroege ontwikkeling van jonge kinderen met SCT. Daarbovenop wijzen de resultaten erop dat er verschillende risico's zijn op verschillende niveaus van functioneren die gebruikt kunnen worden om interventies vorm te geven. Specifiek gerelateerd aan de resultaten omtrent zelfregulatie bleek uit deze studie dat 1) emoties als intern kompas bij kinderen met SCT minder goed werkt, 2) dat deze interne reactie minder sterk samenhangt met wat je in gedrag bij deze kinderen zal zien (minder expressie of regulatie), 3) kinderen met SCT meer moeite hebben met het cognitief bijsturen van hun emoties, gedachten en gedrag (top-down regulatie) en 4) dat kinderen met SCT langer gebruik lijken te maken van inefficiënte, emotioneel jonge regulatie strategieën in emotionele situaties. Professionals die veelal werken met kinderen met SCT doen er goed aan zich bewust te zijn van de ontwikkeling van vaardigheden betreffende zelfregulatie en de kwetsbaarheden die deze kinderen kunnen hebben en hier rekening mee houden bijvoorbeeld binnen psycho-educatie of interventies. Ouders en professionals kunnen 1) helpen bij het alert maken op emotioneel relevante situaties alsook het verbaliseren van emoties (= als zijnde een extern kompas), 2) inzien dat de uiting van emoties of bepaalde gedrag niet perse overeen hoeft te komen met de interne emotionele reactie van een kind, 3) helpen bij het verbeteren van de cognitieve vaardigheden, waaronder executieve functies en taal, die kunnen bijdragen aan het vormgeven van een adaptieve emotionele reactie (= helpen bij top-down regulatie), en 4) helpen bij het aanleren en vormgeven van alternatieve regulatiestrategieën waardoor deze kinderen beter in staat zijn om te gaan met emotioneel-uitdagende situaties. De resultaten van deze studies illustreren het nut van een neurocognitieve perspectief bij SCT, zowel wetenschappelijk als klinisch gezien.

De kennis uit dit proefschrift is daarnaast ook essentieel voor het verbeteren van (prenatale) genetische counseling en ondersteuning als het gaat om diagnostiek en behandeling. De verwachting is dat het aantal prenatale diagnoses van SCT zal gaan stijgen door de wereldwijde toename in NIPT-gebruik (Samango-Sprouse et al., 2017). De resultaten uit deze studie leveren een belangrijke bijdrage aan de kennis over de ontwikkeling van kinderen met SCT. Mede omdat het helpt om ouders en professionals goed te informeren over de volledige range van mogelijke uitkomsten en bijbehorende gevolgen die geassocieerd zijn met het hebben van een extra X of Y chromosoom. Voor de kinderen die al gediagnosticeerd zijn geven de huidige resultaten aan dat een ontwikkelingsperspectief van essentieel belang is bij diagnostiek en behandeling.

Hoewel de resultaten in deze studie lieten zien dat kinderen met SCT significant neurocognitieve tekorten kunnen hebben op verschillende momenten in tijd op *groepsniveau*, kan het cognitieve profiel van het individuele kind nog steeds anders uitpakken en variëren, zelfs van tijd tot tijd. Ofwel, het hebben van een genetische variatie wil niet per definitie zeggen noch voorspellen hoe de toekomst er voor een individueel kind met SCT uit ziet. Daarnaast laten onze studies ook zien dat, waar kinderen met SCT op sommige momenten in hun ontwikkeling nog een leeftijdsadequaat profiel laten zien (en nog geen duidelijke afwijkingen), zij op een later moment meer afwijkend kunnen ontwikkelen, omdat de eisen vanuit de omgeving groter worden, ookwel bekend als "growing into deficit" (Rourke et al., 1983)). Daarom is het belangrijk om (herhaalde) individuele neuropsychologische diagnostiek uit te voeren waarbij aandacht is voor de kwetsbare gebieden, waaronder zelfregulatie, executieve functies, taal, communicatie en sociale cognitie. Kinderen met SCT zouden bij voorkeur standaard op cruciale momenten in de ontwikkeling (bijv. overgangsmomenten) gezien worden voor diagnostiek, buiten het moment waarop problemen zich voordoen en een verklaring voor het gedrag nodig is. Als clinicus is het belangrijk om bewust te zijn van zowel de variabiliteit in uitkomsten als het verhoogde risico op neurocognitieve problemen, ook wanneer het intelligentieniveau zich binnen het beneden gemiddelde of het gemiddelde gebied bevindt. Door dit bewustzijn is het mogelijk om evidence-based interventies in te zetten die specifiek kunnen worden aangepast aan het neurocognitieve profiel van het kind met diens sterke en zwakke vaardigheden. Idealiter worden er in deze interventies ook de somatische, psychologische en omgevingsfactoren (bijv. school en gezin) meegenomen. Dit benadrukt direct ook het belang van interdisciplinaire zorg rondom deze groep kinderen, waarbij professionals als neurologen, endocrinologen, fysiotherapeut, ergotherapeuten, kinderartsen, logopedist, (neuro)psychologen en orthopedagogen aansluiten (Tartaglia et al., 2015). In Nederland bestaat een dergelijke samenwerking al, genaamd het TRIXY Expertisecentrum gesitueerd in Leiden (www.trixyexpertisecentrum.nl). Binnen dit expertisecentrum wordt de diagnostiek en behandeling van kinderen en volwassenen met SCT vormgegeven door de samenwerking van verschillende disciplines. Zij spannen zich collectief in om zowel de zorg als de wetenschappelijke kennis rondom deze populatie te verbeteren.

Suggesties voor Toekomstig Onderzoek

In toekomstig onderzoek is het belangrijk om de ontwikkelingspaden van vroege kindertijd naar schoolleeftijd, adolescentie en volwassenheid bij SCT nader te

onderzoeken met een specifieke focus op de voorspellende waarde van vroege neurocognitieve tekorten op latere psychopathologie alsook de effectiviteit van vroege preventieve interventie en het effect op het dagelijkse functioneren. Het is van cruciaal belang dat toekomstig onderzoek een longitudinale aanpak hanteert om de leeftijdseffecten die in het huidige cross-sectionele onderzoek zijn gevonden te bevestigen. Op het gebied van vroege interventies is er tot op heden slechts één neurocognitieve training (Transporters) onderzocht bij kinderen met SCT, met hoopvolle resultaten (Nienke Bouw, Swaab, & van Rijn, 2022). Deze studie liet zien dat een intensieve ouder-kind training gericht op het herkennen van emoties kan leiden tot verbetering in sociaal-cognitieve vaardigheden. Toekomstig onderzoek zou zich verder moeten verdiepen in overige neurocognitieve trainingen en diens werkzame elementen, die kunnen bijdragen aan het minimaliseren van de impact van het extra geslachtschromosoom op de ontwikkeling. Er zou gedacht kunnen worden aan het bestuderen van de effectiviteit van bestaande interventies gericht op specifieke neurocognitieve vaardigheden binnen de SCT populatie (zoals de Transporters interventie gebruikt in de studie van (Nienke Bouw, Swaab, & van Rijn, 2022)), maar ook op het ontwikkelen van brede neurocognitieve trainingen die specifiek zijn gemaakt voor de SCT populatie (zoals de sociale zelf-management training van (Martin et al., 2020)).

Naast het interventies is aan te raden om toekomstig onderzoek ook te richten op het onderzoeken van de onderliggende dynamiek tussen de verschillende neurocognitieve kwetsbaarheden bij kinderen met SCT. Het zou bijvoorbeeld interessant kunnen zijn om te onderzoeken of er sprake is van een cumulatief risico op ontwikkelingsproblemen (ofwel of meerdere risicofactoren samen een ernstiger beeld geven) of dat juist de interactie tussen verschillende vaardigheden meer van wezenlijk belang is. Een cumulatief risicomodel zou de methodiek kunnen bieden om te onderzoeken hoe verschillende risicofactoren bijdragen aan uitkomsten in het dagelijkse leven (Appleyard et al., 2005) en daarmee aanknopingspunten bieden met betrekking tot de timing van vroege en/of preventieve interventies.

Tot slot, met het oog op het verbeteren van de zorg is het ook belangrijk om naast de risicofactoren tevens de beschermende factoren op zowel kind- als gezinsniveau duidelijker in kaart te brengen. Bijvoorbeeld, dit proefschrift toont duidelijke kwetsbaarheden aan op het gebied van de emotiecontrole en -regulatie bij kinderen met SCT. Echter, onderzoek bij typisch ontwikkelende kinderen laat duidelijk zien dat veel gezinsfactoren meespelen bij het ontwikkelen van emotieregulatie (A. S. Morris et al.,

2007). Enkele voorbeelden hiervan zijn de opvoedingsvaardigheden en het opvoedgedrag dat gerelateerd is aan emoties. Ouders reageren door hun opvoedingsvaardigheden op een bepaalde manier op de emoties van hun kind waarmee zij zowel direct als indirect de emotieregulatie van hun kind beïnvloeden. Deze reacties kunnen positief zijn (ofwel validerend, belonend) maar ook negatief (ofwel straffend, ontkennend of bagatelliserend t.a.v. emoties). Daarnaast kunnen ouderlijke kenmerken zoals hun eigen emotieregulatie vaardigheden, mentale gezondheid, en familiale (psychische) belasting bijdragen aan vroege emotieregulatie bij kinderen (A. S. Morris et al., 2007). Zo is bijvoorbeeld gevonden dat de emotieregulatie vaardigheden van een kind een mediator is tussen opvoedgedrag van hun ouders en externaliserend probleemgedrag bij de gemiddelde populatie (Eisenberg, Gershoff, et al., 2001). Het zou interessant zijn om te onderzoeken hoe opvoeding en gezinsfactoren (positief) interacteren met de neurocognitieve profielen en andere kenmerken van kinderen met SCT en hoe dit eventueel bijdraagt aan de ontwikkelingspaden richting psychopathologie.

Samenvatting van de Belangrijkste Bevindingen

In dit proefschrift werden meerdere neurocognitieve en gedragscomponenten van zelfregulatie prospectief onderzocht binnen een uniek groot internationaal cohort van jonge kinderen met SCT tijdens een kritische periode van ontwikkeling (1 tot 7 jaar oud). De neurocognitieve gedachtegang volgend, dat problemen in de informatieverwerking kunnen bijdragen aan het ontstaan van probleemgedrag (c.q. psychopathologie), richtte dit proefschrift zich op drie belangrijke elementen van zelfregulatie: gedragsregulatie, cognitieve regulatie (geduid als executief functioneren) en emotieregulatie.

- Door sensitieve en innovatieve technieken, zoals de reactiviteit van het autonome zenuwstelsel, te combineren met gestructureerde gedragsobservaties en cognitieve tests konden op verschillende niveaus van zelfregulatie specifieke kwetsbaarheden bij kinderen met SCT worden geïdentificeerd. Deze bevindingen zijn essentieel om richting te geven aan de klinische zorg om bijvoorbeeld vroege diagnostiek en behandeling te verbeteren, maar ook belangrijk in het verbeteren van (prenatale) genetische counseling over het ontwikkelingsprofiel van deze kinderen.
- Op gedragsniveau hebben kinderen met SCT meer symptomen van ADHD, zoals onoplettendheid in het dagelijkse leven, in vergelijking met typisch

ontwikkende leeftijdsgenoten. Hoewel niet alle kinderen met SCT voldoen aan de volledige diagnostische criteria van ADHD, laten veel van deze kinderen ADHD-overeenkomstig gedrag zien gedurende hun kindertijd. Op cognitief niveau laten kinderen met SCT meer problemen zien in het bijsturen van hun gedachten en hun gedrag, geduid als executieve functie problemen. Specifieke kwetsbaarheden zijn gevonden op het gebied van werkgeheugen, cognitieve flexibiliteit, verbale vloeiendheid en planning. Andere executieve functie gebieden lijken intact, zoals inhibitie (impulscontrole) en zelfcontrole. Op emotioneel niveau werd gevonden dat meerdere processen die betrokken zijn bij emoties, zoals reactiviteit, responsiviteit, expressiviteit en regulatie, anders verlopen bij kinderen met SCT. Wanneer zij worden geconfronteerd met een emotioneel-uitdagende situatie laten kinderen met SCT een minder sensitief arousal systeem zien (terugggevonden als een afgezwakte fysiologische reactie), hebben zij minder emotionele expressie dan leeftijdsgenoten en hebben zij een beperkter repertoire aan regulatiestrategieën tot hun beschikking die anders helpend zouden zijn in het omgaan met deze emotionele uitdagingen.

- Emotionele reacties van kinderen met SCT die in het dagelijkse leven geobserveerd kunnen worden (bijvoorbeeld gezichtsuitdrukkingen of lichamelijke reacties) komen niet altijd direct overeen met het arousal niveau van het kind. De samenhang tussen datgeen wat aan dan buitenkant getoond wordt (= de externe reactie, zoals uiting van emoties) en datgeen wat in de binnenwereld beleeft wordt (= de intern reactie, zoals fysiologische reacties als hartslag) is significant minder sterk bij kinderen met SCT, vergeleken met controles. Het is belangrijk dat ouders en professionals die werken met kinderen met SCT zich bewust zijn van potentiële discrepanties tussen deze twee werelden en dat dit mogelijk een andere aanpak vraagt in het stimuleren van emotieregulatie vaardigheden bij deze kinderen.
- Door de vroege ontwikkeling van kinderen met SCT te onderzoeken is duidelijk geworden dat moeilijkheden in zelfregulatie al aanwezig kunnen zijn vanaf 12 maanden oud. Daarbij is in deze studie aangetoond dat met toenemende leeftijd problemen in de zelfregulatie ook kunnen toenemen. Dit benadrukt het belang van een ontwikkelingsgericht perspectief wanneer men deze genetische populatie onderzoekt, in wetenschappelijke én klinische setting. Het is mogelijk dat kinderen met SCT op bepaalde leeftijden een leeftijdsadequate ontwikkeling laten zien, maar dat zij op een later moment toch duidelijke

ontwikkelingsproblemen kunnen ervaren. Herhaalde monitoring van de (neurocognitieve) ontwikkeling zou standaard onderdeel moeten uitmaken van de klinische zorg bij kinderen met SCT.

- Een neurocognitieve aanpak die zoekt naar onderliggende verklarende mechanismes kan helpend zijn in het beter begrijpen van (probleem)gedrag alsook duiden op individuele verschillen in functioneren bij kinderen met SCT. De impact van het extra geslachtschromosoom op de ontwikkeling is hoogstwaarschijnlijk geassocieerd met een suboptimale hersenontwikkeling en een breed rijpingsproces van de hersenen, waardoor het functioneren van de hersenen bij kinderen met SCT verstoord kan raken. Dit kan geduid worden in neurocognitieve problemen en daarmee bijdragen aan cognitieve, sociaal-emotioneel en gedragsproblemen.

Concluderend: hoewel het hebben van een extra X of Y chromosoom niet direct kan voorspellen wat de individuele uitkomst zal zijn op cognitief, sociaal-emotioneel en gedrag gebied, zijn kinderen met SCT als groep duidelijk kwetsbaar voor problemen in de zelfregulatie die kunnen toenemen naarmate kinderen ouder zijn. Een ontwikkelingsgerichte, neurocognitieve aanpak is essentieel om enerzijds onze kennis over genen-hersenen-gedrag paden beter te begrijpen en anderzijds de klinisch zorg van diagnostiek en behandeling te verbeteren. Zelfregulatie als vaardigheid kan (naast andere neurocognitieve functies) dienen als een bruikbaar doelwit voor vroege, gepersonaliseerde interventie, waarmee mogelijk het risico op latere psychopathologie kan worden verminderd en de kwaliteit van leven van kinderen met SCT kan doen toenemen.