



Universiteit
Leiden
The Netherlands

X marks the spot: Structural and functional brain mapping in a genetically defined group at high risk of autism symptoms (47,XXY), and a comparison with idiopathic autism spectrum disorder

Goddard, M.N.

Citation

Goddard, M. N. (2015, November 11). *X marks the spot: Structural and functional brain mapping in a genetically defined group at high risk of autism symptoms (47,XXY), and a comparison with idiopathic autism spectrum disorder*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/36118>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/36118>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/36118> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Goddard, Marcia Naomi

Title: X marks the spot : structural and functional brain mapping in a genetically defined group at high risk of autism symptoms (47,XXY), and a comparison with idiopathic autism spectrum disorder

Issue Date: 2015-11-11



Chapter 7

Nederlandse samenvatting en discussie

Adequaat ontwikkelde sociale vaardigheden zijn essentieel om succesvol om te kunnen gaan met de complexiteit van interpersoonlijke communicatie. Ogenschijnlijk triviale vaardigheden als kunnen praten over koetjes en kalfjes in sociale situaties kunnen sociale cohesie, het aangaan van banden met andere mensen, aanzienlijk vergroten (Coupland, 2003). Er is grote individuele variabiliteit in sociale vaardigheden en bepaalde klinische aandoeningen beperken de sociale ontwikkeling dusdanig, dat interventie noodzakelijk is. Autismespectrumstoornis (ASS) is het meest sprekende voorbeeld van een aandoening die gepaard gaat met sociale disfunctie. Bepaalde genetische aandoeningen kunnen echter ook leiden tot sociale disfunctie. Het syndroom van Klinefelter (47,XXY) is een genetische aandoening die alleen voorkomt bij mannen. Het wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een extra X chromosoom en is geassocieerd met een variërende mate van cognitieve, sociale en gedragsproblemen (Boada, Janusz, Hutaff-Lee, & Tartaglia, 2009; Visootsak & Graham, 2009). Mannen met 47,XXY hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van symptomen van psychose, bipolaire stoornis, ADHD en autisme (Cederlof et al., 2014). Het bestuderen van het neurale fenotype van 47,XXY kan leiden tot essentiële inzichten in de mechanismen onderliggend aan de grote verscheidenheid aan cognitieve, sociale en gedragsproblemen geassocieerd met deze aandoening. Tot op heden richtten alle neuroimaging studies zich op volwassen mannen met 47,XXY. Het bestuderen van kinderen en adolescenten met deze aandoening kan echter bijdragen aan het bepalen van het neurale fenotype op jonge leeftijd.

Vanuit een gen-hersen-gedragsperspectief is het mogelijk dat het extra X chromosoom waar sprake van is bij 47,XXY leidt tot overexpressie van X-gerelateerde genen. Deze overexpressie kan leiden tot disregulatie van genetische mechanismen. Veel X-gerelateerde genen zijn betrokken bij de hersenontwikkeling, waardoor een extra X chromosoom substantiële invloed kan hebben op de structurele en functionele opmaak van de hersenen. Daarnaast lijkt de hersenontwikkeling gemoduleerd te worden door het daadwerkelijk aanwezige aantal X chromosomen, specifiek in hersenregio's verantwoordelijk voor adaptief sociaal functioneren (Raznahan et al., 2014; Vawter, Harvey, & DeLisi, 2007). Deze afwijkende opmaak kan de cognitieve ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Door deze impact op hoe binnenkomende informatie verwerkt wordt, kunnen cognitieve beperkingen leiden tot problemen in het verwerken van, en reageren op, informatie uit de omgeving. Dit betekent dat verstoringen in genetische mechanismen, via de hersenen en cognitie, kunnen leiden tot problemen in observeerbaar gedrag. Omdat ASS gediagnosticeerd wordt op basis van gedragscriteria, is het goed mogelijk dat mensen met deze diagnose sociale problemen ontwikkelen als gevolg van verschillende onderliggende genetische en neurale disfuncties. Genetische aandoeningen daarentegen, worden gekenmerkt door een relatief homogeen

endofenotype, met aanzienlijke variatie in gedragsmatige gevolgen. Het bestuderen van genetische aandoeningen als 47,XXY kan daarom ook helpen bij het blootleggen van verschillende paden naar sociale disfunctie die moeilijker bloot te leggen zijn door het bestuderen van idiopathische ASS, als gevolg van variabiliteit in de (endo)fenotypen (Motttron, Belleville, Rouleau, & Collignon, 2014; Muhle, Trentacoste, & Rapin, 2004). Recent onderzoek wijst inderdaad op mogelijke subtiele verschillen tussen individuen met idiopathische ASS en individuen met ASS geassocieerd met 47,XXY, in het cluster van symptomen en de onderliggende cognitieve mechanismen (Bruining et al., 2010; Van Rijn et al., 2014; Van Rijn, Stockmann, Van Buggenhout, Van Ravenswaaij-Arts, & Swaab, 2014). Om deze reden was dit proefschrift gericht op onderzoeken of individuen met 47,XXY en autistische symptomatologie ook verschillen van individuen met idiopathische ASS in de neurale mechanismen onderliggend aan hun cognitieve en gedragsproblemen.

In dit proefschrift hebben wij MRI gebruikt om exploratief het volume van de grijze stof, de integriteit van de witte stof, taakgerelateerde hersenactivatie en intrinsieke functionele hersenconnectiviteit te onderzoeken in individuen met 47,XXY in vergelijking met normaal ontwikkelende individuen. Het doel was inzicht te verkrijgen in de mechanismen die bijdragen aan cognitieve en gedragsproblemen specifiek voor 47,XXY. Daarnaast hebben wij overeenkomsten en verschillen in neurale paden naar sociale disfunctie onderzocht. Omdat de meeste neuroimaging studies tot op heden zich richtten op volwassen mannen met 47,XXY en slechts een handvol pediatrische neuroimaging studies uitgevoerd zijn binnen deze populatie, bestond ons sample uit jongens in de leeftijd van negen tot achttien jaar. Dit maakte het mogelijk net neurale fenotype op vroege leeftijd te bepalen, wat mogelijkheden biedt ten aanzien van vroege interventie, wanneer de omstandigheden optimaler zijn in termen van neurale plasticiteit.

Opbouw van het proefschrift

In dit proefschrift worden achtereenvolgens de structuur van de grijze stof, integriteit van de witte stof, taakgerelateerde hersenactivatie en intrinsieke (resting-state) functionele connectiviteit van jongens met 47,XXY, jongens met ASS en normaal ontwikkelende jongens met elkaar vergeleken.

Hoofdstuk 2 is gericht op het volume van grijze stof regio's die geassocieerd zijn met sociale informatieverwerking, gebruik makend van voxel-based morphometry. De regio's in kwestie waren de superieure temporale cortex, amygdala, orbitofrontale cortex, insulaire cortex en mediale frontale cortex. **Hoofdstuk 3** beschrijft onderzoek naar de integriteit van de witte stof, op basis van tract-based spatial statistics. In deze studie hebben wij gekeken naar fractional anisotropy (een weergave van de mate waarin witte stofvezels in een specifieke richting liggen), radial diffusivity (een indicatie van de mate van

myelinisatie), axial diffusivity (een indicatie van de integriteit van de axonen) en mean diffusivity (de gemiddelde diffusie van water binnen de witte stofvezels). Samengenomen geven deze metingen een kwantificatie van de integriteit van de witte stof. **Hoofdstuk 4** is gericht op taakgerichte hersenactivatie, ofwel functionele MRI (fMRI). Gekozen is voor een sociaal-cognitieve informatieverwerkingstaak, waarbij twee aspecten van dit cognitieve domein werden aangeboord: het herkennen/matchen van gezichtsuitdrukkingen en het toekennen van een verbaal label aan gezichtsuitdrukkingen. Eerstgenoemde omvat relatief basale sociaal-cognitieve vaardigheden, terwijl laatstgenoemde een beroep doet op complexere informatieverwerking. In **hoofdstuk 5** ten slotte, wordt onderzoek naar intrinsieke (resting-state) functionele connectiviteit beschreven. Hiervoor is gebruik gemaakt van resting-state fMRI (RS-fMRI). Het voordeel aan RS-fMRI ten opzichte van taakgerichte fMRI, is dat het functioneren van hersennetwerken in rust geëvalueerd wordt. Men voert tijdens de scan geen cognitieve taak uit. Om deze reden kunnen resultaten uit analyse van deze hersenscans onafhankelijk van taakprestatie geïnterpreteerd worden. Dit maakt het mogelijk uitspraken te doen over potentiële verschillen in functionele connectiviteit van hersenregio's, die onderliggend kunnen zijn aan eerdergenoemde cognitieve problemen.

Onderzoeksbevindingen

Zoals beschreven in **hoofdstuk 2**, bleken jongens met 47,XXY significant minder grijze stof te hebben in de rechter superieure temporale gyrus (STG) dan normaal ontwikkelende jongens. Daarnaast hadden zij, zowel in vergelijking met normaal ontwikkelende jongens, als jongens met ASS, minder grijze stof in de linker en rechter insulaire cortices en linker orbitofrontale cortex (OFC). In het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 3** vonden wij verminderde witte stof/axonale integriteit in het corpus callosum in jongens met 47,XXY in vergelijking met normaal ontwikkelende jongens. Daarnaast hadden jongens met 47,XXY verminderde axonale integriteit in de rechter inferieure fronto-occipitale fasciculus in vergelijking met jongens met ASS. Tegen de verwachtingen in, bleken jongens met 47,XXY echter verminderde radial diffusivity en dus *toegenomen* myelinisatie te hebben in de linker anteriore corona radiata en het sagittale striatum in vergelijking met normaal ontwikkelende jongens. Uit het onderzoek naar taakgerelateerde hersenactivatie (**hoofdstuk 4**) bleek dat de drie groepen jongens vergelijkbare activatiepatronen lieten zien wanneer het gaat om het herkennen van gezichtsuitdrukkingen. Wanneer gezichtsuitdrukkingen gelabeld moesten worden, lieten jongens met 47,XXY echter verhoogde activatie in de mediale frontale gyrus zien (inclusief het gebied van Broca) ten opzichte van zowel controles als jongens met ASS. Jongens met ASS daarentegen, lieten verhoogde activatie in de amygdala zien tijdens het labelen van gezichtsuitdrukkingen. De intrinsieke functionele connectiviteit (**hoofdstuk 5**) ten slotte, bleek bij jongens met 47,XXY verhoogd te zijn in de verbinding tussen de rechter precuneus/cingulate gyrus en het frontopariëtale hersennetwerk, in

vergelijking met normaal ontwikkelende jongens. In vergelijking met jongens met ASS lieten zij echter verminderde intrinsieke functionele connectiviteit zien tussen de linker precentrale gyrus/mediale frontale gyrus en het auditieve hersennetwerk.

Afwijkende neurale mechanismen betrokken bij hogere orde cognitieve functies in 47,XXY

Het is inmiddels algemeen geaccepteerd dat de frontaalkwab een belangrijke rol speelt in hogere-orde cognitieve processen betrokken bij bewuste redenering en doelgericht, probleemoplossend vermogen (Ardila, 2008). De toegenomen activatie in de mediale frontale regio's tijdens sociale informatieverwerking die gevonden werd in jongens met 47,XXY, kan impliceren dat zij redenering (i.e. hogere-orde cognitieve functies) gebruiken in plaats van 'sociale intuïtie' bij het nemen van sociale beslissingen. De taakeisen in onze studie werden echter bewust tot een minimum beperkt, omdat wij hersenactivatie gerelateerd aan taakcomplexiteit zoveel mogelijk wilden vermijden en wij uitsluitend geïnteresseerd waren in activatie gerelateerd aan sociaal-cognitieve informatieverwerking. Verschillende onderzoeken rapporteren echter beperkingen in hogere-orde cognitieve processen in 47,XXY (Boada et al., 2009; Boone et al., 2001; Lee et al., 2011; Van Rijn & Swaab, in press). Het is daarom mogelijk dat een dergelijke strategie niet werkt in complexere sociale situaties. Dit kan een van de redenen zijn dat individuen met 47,XXY moeite hebben met het identificeren en interpreteren van gezichtsuitdrukkingen (Van Rijn et al., 2014)

Afwijkende neurale mechanismen betrokken bij sociale informatieverwerkingsproblemen in 47,XXY

Verschillende hersenregio's zijn betrokken bij het neurale netwerk voor sociale informatieverwerking. De OFC is bijvoorbeeld belangrijk voor emotieregulatie, het nemen van beslissingen en sociale informatieverwerking, waaronder het herkennen van mentale staten (i.e. theory of mind) en het verwerken van gezichtsuitdrukkingen (Baron-Cohen et al., 1994; Noonan, Sallet, Rudebeck, Buckley, & Rushworth, 2010; Rolls, 2004; Rolls & Grabenhorst, 2008). Conclusies over cognitieve en gedragsproblemen gebaseerd op structurele hersenafwijkingen kunnen alleen onder voorbehoud getrokken worden. Het is echter mogelijk dat verminderd volume van de OFC een van de anatomische grondslagen is van de sociale en cognitieve problemen geassocieerd met 47,XXY, zoals beperkingen in theory of mind en de herkenning van gezichtsuitdrukkingen (Van Rijn, Swaab, Aleman, & Kahn, 2006). De OFC is anatomisch verbonden met een gebied naast de frontaalkwab, de insulaire cortex (Jakab, Molnar, Bogner, Beres, & Berenyi, 2012). De bilaterale insulaire cortices zijn eveneens significant kleiner in jongens met 47,XXY, een bevinding die overeenkomt met onderzoek naar volwassen mannen met 47,XXY (Bryant et al.,

2011; Shen et al., 2004; Skakkebaek et al., 2013). Deze regio wordt in verband gebracht met herkenning van, en reactie op, emotionele stimuli en interne emotionele staten, evenals het nemen van sociale beslissingen (Adolphs, 2003; Sanfey, Rilling, Aronson, Nystrom, & Cohen, 2003). Mannen met 47,XXY laten verminderde neurale activatie zien in de insulaire cortex tijdens het nemen van sociale beslissingen (Van Rijn et al., 2012). Onze bevindingen suggereren dat de socio-emotionele beperkingen gevonden in 47,XXY mogelijk gemedieerd worden door bilaterale afnames in het volume van de insulaire cortex in 47,XXY, die al aanwezig zijn in de kindertijd en mogelijk ook impact hebben op het functioneren van deze hersenregio. Andere studies wijzen uit dat individuen met 47,XXY moeite hebben met het identificeren en verwoorden van emotionele staten, ze laten verhoogde emotionele reactiviteit zien in termen van psychofysiologische responsen en hun emotionele staten hebben grotere invloed op de beslissingen die ze nemen (Van Rijn, Barendse, Van Goozen, & Swaab, 2014; Van Rijn et al., 2006). Onze MRI bevindingen impliceren dat afwijkingen in de OFC en insulaire cortices onderdeel kunnen zijn van het mechanisme onderliggend aan tekorten in emotieregulatie in 47,XXY.

De STG wordt in verband gebracht met het verwerken van gezichts-informatie, zoals gezichtsuitdrukkingen en kijkrichting. Beperkingen in het verwerken van gezichtsuitdrukkingen worden gevonden in zowel kinderen als volwassenen met 47,XXY en zij zijn minder gericht op andermans ogen (Van Rijn et al., 2014; Van Rijn et al., 2014; Van Rijn et al., 2006; Van Rijn et al., 2012). Deze problemen worden mogelijk gemedieerd door verminderd volume van de STG dat gevonden werd in ons sample. De toegenomen functionele connectiviteit in rust tussen het frontopariëtale netwerk en de rechter precuneus/cingulate gyrus kan echter impliceren dat ook sprake is van globalere afwijkingen in hersenfunctioneren. De precuneus is betrokken bij emotioneel bewustzijn (Van der Velde et al., 2013) en de cingulate gyrus is een kernstructuur in het limbisch systeem, ook wel ons 'emotionele epicentrum' genoemd (Kotter & Meyer, 1992). Verhoogde intrinsieke functionele hersenconnectiviteit tussen deze gebieden en het frontopariëtale netwerk, dat vooral geassocieerd wordt met taalfuncties (Smith et al., 2009), kan wijzen op een compensatiemechanisme voor de verbinding tussen taal en emotie. Dit compensatiemechanisme zou hypothetisch gesproken kunnen bestaan uit processen lijkend op neurale compensatie. Dit is een term die gebruikt wordt om hersenactivatie in individuen met hersenpathologie te beschrijven, in regio's die niet gebruikt worden door individuen met intacte hersenen, met als doel het (onbewust) verbeteren van de cognitieve prestatie (Stern, 2009). Gebaseerd op onze bevindingen, is onze hypothese dat dit compensatiemechanisme in 47,XXY ontoereikend kan zijn, wat leidt tot een problematische verbinding tussen taal en emotie. Dit kan de taal- en emotieverwerkingsproblemen zoals alexithymie en moeite met het labelen van emoties, die behoren tot de meest gerapporteerde beperkingen in 47,XXY, mogelijk (deels) verklaren (Boada et al., 2009; Boone et al., 2001; Van Rijn et al., 2006).

Afwijkende neurale mechanismen betrokken bij taalverwerkingsproblemen in 47,XXY

De toegenomen intrinsieke functionele hersenconnectiviteit tussen het frontopariëtale (taal)netwerk en de precuneus/cingulate gyrus, kan een reflectie zijn van een ineffectief neurale compensatiemechanisme voor de verbinding tussen taal en emotie. Onderzoek in normaal ontwikkelende individuen suggereert dat het taalvermogen invloed heeft op emotieverwerkingsvaardigheden (Cutting & Dunn, 1999; Jablonka, Ginsburg, & Dor, 2012; Lindquist, Barrett, Bliss-Moreau, & Russell, 2006). Dit leidt tot de hypothese dat beperkingen in het taalvermogen in 47,XXY mogelijk bijdragen aan beperkingen in emotieverwerking. In onze fMRI studie gericht op de neurale mechanismen onderliggend aan het labelen van gezichtsuitdrukkingen vertoonde een deel van Broca's gebied, een kerngebied voor taalverwerking (Davis et al., 2008), toegenomen activatie in jongens met 47,XXY tijdens het labelen van prototypische gezichtsuitdrukkingen van emoties. Deze bevinding geeft extra ondersteuning aan de hypothese van een disfunctioneel neurale mechanisme onderliggend aan problemen in de connectie tussen taal- en emotieverwerking. Broca's gebied is doorgaans actief in de linkerhemisfeer, aangezien deze hemisfeer meestal dominant is voor taal. In onze fMRI studie werd de toegenomen activatie gevonden in Broca's gebied in de rechterhemisfeer. Een eerdere fMRI studie in volwassen mannen met 47,XXY rapporteerde echter ook toegenomen activatie in taalgebieden in de rechterhemisfeer tijdens een taalverwerkingstaak. Dit suggereert dat individuen met 47,XXY mogelijk minder hemisferische specialisatie hebben voor taal (Van Rijn et al., 2008).

Hoewel de bevinding van verminderde witte stof integriteit in 47,XXY niet gelijk staat aan schade aan deze vezelbanen, impliceert het wel verminderde efficiëntie van neurale connecties. In de normale ontwikkeling is het corpus callosum betrokken bij taalfuncties (Bloom & Hynd, 2005; Van der Knaap & Van der Ham, 2011). Laesies in het corpus callosum worden ook geassocieerd met alexithymie, een term die gebruikt wordt om problemen met het identificeren en verwoorden van emoties aan te duiden, wat duidt op problemen in zowel taal- als emotieverwerking (Sifneos, 1973). Alexithymie is een probleem dat gerapporteerd wordt in 47,XXY (Van Rijn et al., 2006). Verminderde integriteit van vezelbanen in het corpus callosum kan daarom nog een onderdeel zijn van het mechanisme onderliggend aan de gebrekkige connectie tussen taal en emotie in 47,XXY.

Verminderd volume van de grijze stof in de STG draagt mogelijk niet alleen bij aan de sociale problemen geassocieerd met 47,XXY, maar ook aan de beperkingen in het taalvermogen. Wernicke's gebied en Heschl's gyri zijn verantwoordelijk voor respectievelijk spraak- en auditieve verwerking (Da Costa et al., 2011; Wise et al., 2001). Zij zijn onderdeel van het Wernicke-Geschwind

model van taalverwerking en liggen in de STG, wat de STG een kerngebied maakt binnen dit model. Het Wernicke-Geschwind model van taalverwerking bestaat uit Broca's gebied, Wernicke's gebied, de superieure temporale sulcus, inferieure pariëtale lobule, mediale temporale gyrus en de fasciculus arcuatus die deze gebieden met elkaar verbindt (Dick, Bernal, & Tremblay, 2014). Hoewel dit klassieke model tegenwoordig te simplistisch geacht wordt, vormt het nog steeds de basis van waaruit taalverwerking in het brein bestudeerd wordt. Daarnaast bevatten hedendaagse modellen van taalverwerking ook superieure temporale gebieden (Dick et al., 2014). De verminderde hemisferische specialisatie voor taal in de STG gerapporteerd door Van Rijn et al. (2008) is mogelijk een functionele consequentie van anatomische afwijkingen in STG ontwikkeling in 47,XXY. Het corpus callosum faciliteert daarnaast mogelijk taalverwerking door middel van interhemisferische communicatie tussen de linker en rechter plana temporale, waar de STG onderdeel van is (Bloom & Hynd, 2005; Van der Knaap & Van der Ham, 2011). Deze bevindingen leiden tot de hypothese dat structurele afwijkingen in de STG en het corpus callosum mogelijk onderdeel zijn van het anatomische mechanisme onderliggend aan taalverwerkingsproblemen in 47,XXY.

Toegenomen myelinisatie in 47,XXY

De bevinding dat jongens met 47,XXY verminderde radial diffusivity hebben in de linker anteriore corona radiata en het sagittale striatum, heeft mogelijk belangrijke implicaties. Verminderde radial diffusivity wordt geassocieerd met toegenomen myelinisatie van witte stof (Alexander, Lee, Lazar, & Field, 2007), waardoor neuronen informatie sneller kunnen doorgeven, wat neurale communicatie verbetert. Doorgaans worden klinische aandoeningen geassocieerd met verminderde integriteit van de myeline, maar in ons 47,XXY sample lijkt dit effect omgekeerd te zijn. Hoewel speculatief, geven wij twee mogelijke verklaringen voor deze onverwachte bevinding. De eerste heeft betrekking op het gebruik van steroïde hormonen. Jongens en mannen met 47,XXY ondergaan vaak testosteronbehandeling ter verlichting van de symptomen geassocieerd met deze aandoening (e.g. verminderde haargroei in het gezicht en de schaamstreek). Dergelijke hormonen bevorderen myelinisatie in het brein (Peper, Van den Heuvel, Mandl, Hulshoff Pol, & Van Honk, 2011). In ons sample ondergingen vier van de negen participanten testosteronbehandeling op het moment van de studie. Als onze bevinding van toegenomen myelinisatie inderdaad het gevolg is van testosteronbehandeling, dan zou dit een belangrijke beschermende factor zijn die mogelijk neurale communicatie in 47,XXY zou kunnen verbeteren. Een al relatief kleine sample size maakte dat wij onze 47,XXY groep niet konden opsplitsen in jongens die testosteronbehandeling ontvingen en jongens die deze behandeling niet ontvingen. Het is echter belangrijk toekomstig onderzoek te richten op de impact van behandeling op myelinisatie. Een tweede mogelijke verklaring voor toegenomen myelinisatie in 47,XXY komt voort uit de bevinding dat het gen

voor de myeline proteolipide eiwit op het X chromosoom ligt (Willard & Riordan, 1985). Er wordt gesuggereerd dat het patroon van gen-inactivatie een van de mechanismen is waardoor het extra X chromosoom fenotypische ontwikkeling in 47,XXY beïnvloedt (Skakkebaek et al., 2014). Het is mogelijk dat de extra X die aanwezig is bij deze aandoening, het functioneren van de myeline proteolipide eiwit beïnvloedt. Eerder onderzoek (Hodes, 2000) suggereert dat extra kopieën van dit eiwit kunnen leiden tot ernstige somatische aandoeningen. Het is daarom onwaarschijnlijk dat de toegenomen myelinisatie komt doordat dit eiwit simpelweg ontsnapt aan inactivatie. Muisstudies wijzen er echter op dat dit gen mogelijk deels kan ontsnappen aan inactivatie, wat hypothetisch kan leiden tot overexpressie. Deze resultaten demonstreren de waarde van interdisciplinair onderzoek (e.g. neurowetenschappen en klinische genetica) om het mogelijke effect van het extra X chromosoom op het functioneren van dit eiwit verder te verkennen. Deze verklaringen zijn op dit moment echter erg speculatief. Meer onderzoek is noodzakelijk om de exacte oorsprong van toegenomen myelinisatie in 47,XXY te bepalen.

47,XXY versus idiopathische ASS

Met uitzondering van verminderd grijze stofvolume in de bilaterale insulare cortices in 47,XXY, hebben alle verschillen in hersenstructuur en –functie tussen onze 47,XXY- en ASS-groepen betrekking op de frontaalkwab. Anatomisch hebben jongens met 47,XXY minder grijze stof in de linker OFC en zij hebben verminderde axonale integriteit in de rechter inferiore fronto-occipitale fasciculus, een vezelbundel die de frontaalkwab verbindt met de temporaal- en occipitaalkwabben (Martino, Vergani, Robles, & Duffau, 2010). Functioneel laten jongens met 47,XXY verminderde intrinsieke hersenconnectiviteit zien tussen het auditieve hersennetwerk en de linker precentrale gyrus/mediale frontale gyrus. Tijdens sociaal-cognitieve informatieverwerking, hebben jongens met 47,XXY toegenomen hersenactivatie in de rechter mediale frontale gyrus.

Dit is de eerste keer dat hersenstructuur en –functie in deze populaties zijn vergeleken. Meer onderzoek is nodig om solide hypothesen te genereren die kunnen verklaren waarom de verschillen zich voornamelijk in de frontaalkwab bevinden. Deze resultaten suggereren echter wel dat verminderde intrinsieke functionele connectiviteit tussen verschillende corticale gebieden een kenmerk is dat niet specifiek is voor idiopathische ASS (Di Martino et al., 2014), aangezien onze 47,XXY-groep nog sterker verlaagde intrinsieke functionele connectiviteit lieten zien dan de idiopathische ASS-groep. Hypoconnectiviteit van corticale regio's zou daarom mogelijk een gedeeld kenmerk van 47,XXY en idiopathische ASD kunnen zijn, wat suggereert dat het een cruciale rol kan hebben in sociale disfunctie. Het zou symptoomspecifiek in tegenstelling tot stoornisspecifiek kunnen zijn. Het is echter een belangrijke bevinding dat jongens met 47,XXY een substantiële toename in activatie in frontale gebieden laten zien ten opzichte van jongens met ASS, wanneer zij een sociaal-cognitieve taak uitvoeren. Dit kan

wederom een vorm van neurale compensatie in 47,XXY impliceren, die verschilt van idiopathische ASS. In ons onderzoek lieten jongens met ASS ook toegenomen activatie tijdens sociaal-cognitieve informatieverwerking zien, maar in een ander gebied (i.e. mediale frontale gyrus in 47,XXY, versus amygdala in ASS). De amygdala is onderdeel van een 'sociaal brein' netwerk en sterk betrokken bij het automatisch screenen van emotionele relevantie, waaronder gezichtsuitdrukkingen, in de normale ontwikkeling. Dit kan betekenen dat jongens met idiopathische ASS meer leunen op 'sociale intuïtie'. De uitgesproken beperkingen op dit gebied waar bij ASS sprake van is, suggereren echter dat deze vorm van neurale compensatie ontoereikend is. Op gedragsniveau kunnen beide groepen dus overeenkomstige sociale problemen ervaren, maar onze bevindingen wijzen op duidelijke verschillen in de onderliggende neurale compensatiemechanismen. De bilaterale afnames in het volume van de insulaire cortex en OFC in 47,XXY ten opzichte van normaal ontwikkelende jongens, waren ook aanwezig in vergelijking met jongens met idiopathische ASS. Deze hersengebieden zijn belangrijk voor het bewustzijn van interne emotionele staten, evenals de regulatie van deze staten. Dit kan betekenen dat sociale disfunctie in individuen met 47,XXY meer beïnvloed wordt door verstoorde emotieregulatie (i.e. problemen met het monitoren van de eigen, interne, emotionele staat en deze gebruiken als sociaal kompas) dan in individuen met idiopathische ASS.

Deze bevindingen impliceren uitgesproken verschillen in neurale structuur en functie tussen 47,XXY en ASS. Naast verschillen in de cognitieve en gedragscomponenten van de gen-hersen-gedraghypothese van sociale disfunctie, lijkt de hersencomponent ook aanzienlijk te verschillen. Jongens met 47,XXY in ons sample konden echter niet onderscheiden worden van jongens met idiopathische ASS op basis van gedragsmaten voor autismesymptomen. Er lijken dus verschillende paden naar sociale disfunctie te zijn, waaronder heterogeniteit in onderliggende neurale mechanismen. Kennis over de exacte aard van deze verschillen draagt bij aan het specificeren van de gedragsproblemen en heeft belangrijke wetenschappelijke en klinische implicaties, waar we ons nu op zullen richten.

Wetenschappelijke en klinische implicaties

Het huidige proefschrift markeert de eerste keer dat de structurele en functionele architectuur van het brein onderzocht zijn op verschillende domeinen, met verscheidene MRI technieken, in één sample van kinderen/adolescenten met 47,XXY. Het was eveneens de eerste keer dat hersenstructuur en -functie van jongens met 47,XXY, een hoog-risico groep voor autismesymptomen, vergeleken werden met die van jongens met idiopathische ASS. De resultaten leiden tot interessante en belangrijke suggesties voor toekomstig onderzoek. De aanwezigheid van een extra X chromosoom in 47,XXY, dan wel de hormonale gevolgen van deze aandoening, lijken een

significante impact te hebben op hersenontwikkeling. Deze factoren dragen mogelijk samen bij aan het verhoogde risico op problemen in 47,XXY in de hogere orde cognitieve functies, sociaal-emotionele informatieverwerking en taalverwerking. Deze neurale paden naar sociale disfunctie verschillen van die in idiopathische ASS, vooral op het gebied van frontaalfuncties en emotieregulatie.

Toekomstig onderzoek op dit gebied zou zich moeten richten op replicatie van onze bevindingen in grotere samples met verschillende leeftijdscategorieën, evenals verdere specificatie van de exacte gen-hersen-gedragrelaties in 47,XXY. MRI biedt buitengewoon perspectief voor het onderzoeken van deze mechanismen, vooral wanneer het gecombineerd wordt met andere neurobiologische, cognitieve en gedragsmaten. De functionele MRI taak in onze studie was bijvoorbeeld gericht op het decoderen van gezichtsuitdrukkingen. Het toevoegen van neurofysiologische maten zoals eye tracking, wat gebruikt wordt om data te verzamelen met betrekking tot de aandachtsfocus van de participant, maakt het mogelijk te bepalen of de toegenomen frontale activatie in 47,XXY in onze studie top-down (i.e. de binnenkomende informatie wordt op een andere manier verwerkt in het brein) of bottom-up (i.e. hersenactivatie verschilt, omdat de binnenkomende informatie anders is, als gevolg van een afwijkende aandachtsfocus) is. Eye tracking heeft bijvoorbeeld aangetoond dat volwassen mannen met 47,XXY minder fixeren op de oogregio van gezichten dan normaal ontwikkelende mannen wanneer zij gezichtsuitdrukkingen moeten decoderen (Van Rijn, in press). Dergelijke studies kunnen buitengewoon nuttig zijn voor het specificeren van de exacte afwijkingen in sociaal-cognitieve informatieverwerking in 47,XXY

Dit proefschrift biedt ook perspectief voor interventiestudies. De resultaten suggereren het bestaan van verschillende paden naar sociale disfunctie, wat blijkt uit de verschillen tussen jongens met 47,XXY en jongens met idiopathische ASS. Dit zou kunnen betekenen dat deze groepen ook differentieel gevoelig zijn voor behandeling. Onderzoek naar de ontwikkeling van behandeling op maat voor sociale disfunctie, gericht op het vergroten van behandel-effecten, kan baat hebben bij kennis over verschillen in deze neurale mechanismen. Een specifiek relevant onderzoeksgebied in deze context is real time fMRI neurofeedback. Deze techniek is gericht op het aanpassen van gedrag door het aanpassen van hersenfunctioneren. Real time informatie over veranderingen in neurale activatie wordt voor een participant in beeld gebracht tijdens meerdere trainingssessies, met als doel het faciliteren van zelfregulatie van deze activatie. Het idee is dat dit veranderingen teweegbrengt in hersenfunctioneren, die op hun beurt kunnen leiden tot veranderingen in cognitie en/of gedrag (Stoekel et al., 2014). Meer onderzoek is noodzakelijk om de effectiviteit van deze interventie in het beïnvloeden van gedrag door het beïnvloeden van hersenactivatie te bepalen. Real time fMRI neurofeedback kan echter mogelijk de weerbaarheid verhogen van individuen met een hoog risico op sociale disfunctie, door het corrigeren van reeds bekende disfuncties in neurale

activatiepatronen vóór ernstige ontwikkelingsproblematiek zich manifesteert. In 47,XXY zouden potentiële gebieden voor behandeling bijvoorbeeld hersenregio's kunnen zijn waarvan bekend is dat zij bijdragen aan taal- en emotieverwerking in de normale ontwikkeling. Hiermee kan getracht worden het huidige, ineffectieve neurale compensatiemechanisme aan te passen. Omgekeerd zou real time fMRI neurofeedback voor individuen met een formele psychiatrische diagnose als ASS gebruikt kunnen worden om neurale systemen onderliggend aan sociale disfunctie op een directe manier aan te pakken, om gedragsproblemen te verminderen (Stoeckel et al., 2014). De eerste onderzoeken naar deze potentiële next generation therapeutische toepassing hebben tot positieve resultaten geleid in mensen met smetvrees, niet alleen in het veranderen van de functionele architectuur van het brein, maar ook in het veroorzaken van gedragsveranderingen die aanhielden tot meerdere dagen na de trainingssessies (Robineau et al., 2014; Scheinost et al., 2013). In het huidige proefschrift hebben wij verschillen geïdentificeerd in de specifieke neurale systemen die bijdragen aan sociale disfunctie. Ons werk kan daarom een waardevolle bron van informatie zijn en stimuleert hopelijk onderzoek naar real time fMRI neurofeedback voor sociale disfunctie, door het identificeren van potentiële targetgebieden voor behandeling.

Vanuit een klinisch perspectief kan het huidige proefschrift helpen bij het creëren van bewustzijn onder klinici van het bestaan van grote individuele variabiliteit, niet alleen in de gedragsymptomen van sociale disfunctie of autisme, maar ook in de mechanismen onderliggend aan deze symptomen. Dit kan de selectie van behandelstrategieën beïnvloeden. Onze resultaten suggereren bijvoorbeeld dat individuen met 47,XXY een meer rationale aanpak gebruiken bij sociaal-cognitieve informatieverwerking (waarbij de frontaalgebieden substantieel meer activatie laten zien). Clinici kunnen deze informatie gebruiken om te bepalen hoe zij interventies het best kunnen implementeren bij jongens en mannen met 47,XXY. Sociale vaardigheidstraining voor mensen met 47,XXY zou zich bijvoorbeeld meer kunnen richten op verklaringen voor *waarom* bepaalde gedragingen gepast zijn sociale situaties en minder op het oefenen van sociale situaties middels rollenspellen. Daarnaast kan de wetenschap dat emotieregulatiebeperkingen mogelijk gemedieerd worden door bilaterale afnames in insulaire cortexvolume klinici ervan bewust maken dat emotieregulatieproblemen in jongens en mannen met 47,XXY in etiologie verschillen van individuen met idiopathische ASS. Dit kan vervolgens impliceren dat zij een andersoortige behandeling nodig hebben die zich meer richt op het identificeren en monitoren van de eigen, interne emotionele staat. Ten slotte suggereren onze bevindingen dat afwijkingen in de ontwikkeling van hersenstructuur en -functie in 47,XXY al aanwezig zijn in de kindertijd. Dit betekent dat interventies gericht op het voorkomen en verbeteren van gedragsproblemen in individuen met 47,XXY mogelijk het meest effectief zijn wanneer deze voor aanvang van de adolescentie worden geïmplementeerd.

Limitaties

Hoewel alle gerapporteerde resultaten uit onze onderzoeken significant en methodologisch verantwoord waren, was sprake van enkele onvermijdelijke limitaties. Een deel van de (f)MRI data was van onvoldoende kwaliteit om te includeren in analyses, als gevolg van beweging van de participant en andere artefacten. Dit resulteerde in relatieve kleine samples, wat geleid kan hebben tot een gebrek aan power om subtielere verschillen in neurale structuur en/of functie te detecteren. Daarnaast maakte het correlationele analyse van cognitieve en (f)MRI data onmogelijk. De (f)MRI data gebruikt in de analyses was echter grondig gecontroleerd en van goede kwaliteit, wat de gerapporteerde resultaten betrouwbaarder maakt. Daarnaast waren de jongens met idiopathische ASS in ons sample gemiddeld relatief hoogfunctionerend, een limitatie die inherent is aan imagingonderzoek als gevolg van de eisen geassocieerd met deelname (e.g. erg stil moeten liggen in een kleine ruimte). Ten slotte werden autismesymptomen in jongens met 47,XXY vastgesteld door middel van de Social Responsiveness Scale (Constantino & Gruber, 2005). Hoewel dit meetinstrument hoge correlaties heeft met het Autism Diagnostic Interview-Revised (Constantino et al., 2003; Lord, Rutter, & Le Couteur, 1994), is geen formeel diagnostisch onderzoek verricht bij onze 47,XXY participanten.

Slotbeschouwing

Het huidige proefschrift verschaft inzicht in de neurale mechanismen onderliggend aan cognitieve en gedragsproblemen in 47,XXY en verschillen in deze mechanismen tussen individuen met 47,XXY (geassocieerd met een verhoogd risico op autismeproblematiek) en individuen met idiopathische ASS. Individuen met 47,XXY hebben kenmerkende afwijkingen in hersenstructuur en -functie geassocieerd met hogere-orde cognitieve functies, sociaal-emotionele informatieverwerking en taalverwerking. Hoewel jongens met 47,XXY aanzienlijke overlap vertonen met jongens met idiopathische ASS in autismesymptomen, is sprake van specifieke verschillen in de onderliggende neurale mechanismen die zich lijken te centreren rondom de frontaalkwab en insulaire cortices. Gen-hersen-gedragrelaties zijn buitengewoon complex en het ontwarren van individuele aspecten van deze relaties vereist een substantiële hoeveelheid aanvullend onderzoek. Het is onze hoop dat de hypothesen gegenereerd op basis van onze resultaten richting geeft aan toekomstige studies binnen deze populaties.

Referenties

- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 165-178.
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3), 316-329. doi: DOI 10.1016/j.nurt.2007.05.011
- Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*, 68(1), 92-99. doi: DOI 10.1016/j.bandc.2008.03.003
- Baron-Cohen, S., Ring, H., Moriarty, J., Schmitz, B., Costa, D., & Ell, P. (1994). Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *British Journal of Psychiatry*, 165(5), 640-649.
- Bloom, J. S., & Hynd, G. W. (2005). The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: Excitation or inhibition? *Neuropsychology Review*, 15(2), 59-71. doi: 10.1007/s11065-005-6252-y
- Boada, R., Janusz, J., Hutaff-Lee, C., & Tartaglia, N. (2009). The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: A review of the literature including genetic and hormonal factors. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(4), 284-294.
- Boone, K. B., Swerdloff, R. S., Miller, B. L., Geschwind, D. H., Razani, J., Lee, A., . . . Paul, L. (2001). Neuropsychological profiles of adults with Klinefelter syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(4), 446-456.
- Bruining, H., de Sonneville, L., Swaab, H., de Jonge, M., Kas, M., van Engeland, H., & Vorstman, J. (2010). Dissecting the clinical heterogeneity of autism spectrum disorders through defined genotypes. *PloS one*, 5(5), e10887. doi: 10.1371/journal.pone.0010887
- Bryant, D. M., Hoeft, F., Lai, S., Lackey, J., Roeltgen, D., Ross, J., & Reiss, A. L. (2011). Neuroanatomical phenotype of Klinefelter syndrome in childhood: A voxel-based morphometry study. *Journal of Neuroscience*, 31(18), 6654-6660.
- Cederlof, M., Gotby, A. O., Larsson, H., Serlachius, E., Boman, M., Langstrom, N., . . . Lichtenstein, P. (2014). Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *Journal of Psychiatric Research*, 48(1), 128-130. doi: DOI 10.1016/j.jpsychires.2013.10.001
- Constantino, J. N., Davis, S. A., Todd, R. D., Schindler, M. K., Gross, M. M., Brophy, S. L., . . . Reich, W. (2003). Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: Comparison of the social responsiveness scale with the Autism Diagnostic Interview-Revised. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(4), 427-433.
- Constantino, J. N., & Gruber, C. P. (2005). *The Social Responsiveness Scale*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Coupland, J. (2003). Small talk: Social functions. *Research on Language and Social Interaction*, 36(1), 1-6. doi: Doi 10.1207/S15327973rlsi3601_1
- Cutting, A. L., & Dunn, J. (1999). Theory of mind, emotion understanding, language, and family background: Individual differences and interrelations. *Child Development*, 70(4), 853-865.
- Da Costa, S., van der Zwaag, W., Marques, J. P., Frackowiak, R. S., Clarke, S., & Saenz, M. (2011). Human primary auditory cortex follows the shape of Heschl's gyrus. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society For Neuroscience*, 31(40), 14067-14075.
- Davis, C., Kleinman, J. T., Newhart, M., Gingis, L., Pawlak, M., & Hillis, A. E. (2008). Speech and language functions that require a functioning Broca's area. *Brain and Language*, 105(1), 50-58.
- Di Martino, A., Yan, C. G., Li, Q., Denio, E., Castellanos, F. X., Alaerts, K., . . . Milham, M. P. (2014). The autism brain imaging data exchange: Towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Molecular Psychiatry*, 19(6), 659-667. doi: Doi 10.1038/Mp.2013.78
- Dick, A. S., Bernal, B., & Tremblay, P. (2014). The language connectome: New pathways, new concepts. *Neuroscientist*, 20(5), 453-467. doi: 10.1177/1073858413513502
- Jablonka, E., Ginsburg, S., & Dor, D. (2012). The co-evolution of language and emotions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1599), 2152-2159. doi: 10.1098/rstb.2012.0117
- Jakab, A., Molnar, P. P., Bogner, P., Beres, M., & Berenyi, E. L. (2012). Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insula. *Brain Topography*, 25(3), 264-271. doi: DOI 10.1007/s10548-011-0205-y

- Kotter, R., & Meyer, N. (1992). The limbic system: A review of its empirical foundation. *Behavioural Brain Research*, 52(2), 105-127.
- Lee, N. R., Wallace, G. L., Clasen, L. S., Lenroot, R. K., Blumenthal, J. D., White, S. L., . . . Giedd, J. N. (2011). Executive Function in Young Males with Klinefelter (XXY) Syndrome with and without Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(3), 522-530. doi: 10.1017/s1355617711000312
- Lindquist, K. A., Barrett, L. F., Bliss-Moreau, E., & Russell, J. A. (2006). Language and the perception of emotion. *Emotion*, 6(1), 125-138. doi: 10.1037/1528-3542.6.1.125
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(5), 659-685.
- Martino, J., Vergani, F., Robles, S. G., & Duffau, H. (2010). New insights into the anatomic dissection of the temporal stem with special emphasis on the inferior fronto-occipital fasciculus: Implications in surgical approach to left mesiotemporal and temporoinsular structures. *Neurosurgery*, 66(3), 4-12. doi: Doi 10.1227/01.Neu.0000348564.28415.Fa
- Mottron, L., Belleville, S., Rouleau, G. A., & Collignon, O. (2014). Linking neocortical, cognitive, and genetic variability in autism with alterations of brain plasticity: The trigger-threshold-target model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 47, 735-752. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.07.012
- Muhle, R., Trentacoste, S. V., & Rapin, I. (2004). The genetics of autism. *Pediatrics*, 113(5), e472-486.
- Noonan, M. P., Sallet, J., Rudebeck, P. H., Buckley, M. J., & Rushworth, M. F. (2010). Does the medial orbitofrontal cortex have a role in social valuation? *European Journal of Neuroscience*, 31(12), 2341-2351. doi: DOI 10.1111/j.1460-9568.2010.07271.x
- Peper, J. S., Van den Heuvel, M. P., Mandl, R. C., Hulshoff Pol, H. E., & Van Honk, J. (2011). Sex steroids and connectivity in the human brain: A review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*, 36(8), 1101-1113. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.05.004
- Raznahan, A., Lee, N. R., Greenstein, D., Wallace, G. L., Blumenthal, J. D., Clasen, L. S., & Giedd, J. N. (2014). Globally Divergent but Locally Convergent X- and Y-Chromosome Influences on Cortical Development. *Cerebral Cortex*. doi: 10.1093/cercor/bhu174
- Robineau, F., Rieger, S. W., Mermoud, C., Pichon, S., Koush, Y., Van De Ville, D., . . . Scharnowski, F. (2014). Self-regulation of inter-hemispheric visual cortex balance through real-time fMRI neurofeedback training. *Neuroimage*, 100, 1-14. doi: DOI 10.1016/j.neuroimage.2014.05.072
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55(1), 11-29. doi: 10.1016/S0278-2626(03)00277-X
- Rolls, E. T., & Grabenhorst, F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: From affect to decision-making. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 216-244. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.09.001
- Sanfey, A. G., Rilling, J. K., Aronson, J. A., Nystrom, L. E., & Cohen, J. D. (2003). The neural basis of economic decision-making in the ultimatum game. *Science*, 300(5626), 1755 - 1758.
- Scheinost, D., Stoica, T., Saks, J., Papademetris, X., Constable, R. T., Pittenger, C., & Hampson, M. (2013). Orbitofrontal cortex neurofeedback produces lasting changes in contamination anxiety and resting-state connectivity. *Transl Psychiatry*, 3, e250. doi: 10.1038/tp.2013.24
- Shen, D., Liu, D., Liu, H., Clasen, L., Giedd, J., & Davatzikos, C. (2004). Automated morphometric study of brain variation in XXY males. *Neuroimage*, 23(2), 648-653.
- Sifneos, P. E. (1973). The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 22(2), 255-262.
- Skakkebaek, A., Bojesen, A., Kristensen, M. K., Cohen, A., Hougaard, D. M., Hertz, J. M., . . . Gravholt, C. H. (2014). Neuropsychology and brain morphology in Klinefelter syndrome: The impact of genetics. *Andrology*, 2(4), 632-640. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00229.x
- Skakkebaek, A., Gravholt, C. H., Rasmussen, P. M., Bojesen, A., Jensen, J. S., Fedder, J., . . . Wallentin, M. (2013). Neuroanatomical correlates of Klinefelter syndrome studied in relation to the neuropsychological profile. *Neuroimage Clin*, 4, 1-9. doi: 10.1016/j.nicl.2013.10.013

- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., . . . Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(31), 13040-13045. doi: 10.1073/pnas.0905267106
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2015-2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stoeckel, L. E., Garrison, K. A., Ghosh, S., Wighton, P., Hanlon, C. A., Gilman, J. M., . . . Evins, A. E. (2014). Optimizing real time fMRI neurofeedback for therapeutic discovery and development. *Neuroimage Clin*, *5*, 245-255. doi: 10.1016/j.nicl.2014.07.002
- Van der Knaap, L. J., & Van der Ham, I. J. (2011). How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behavioural Brain Research*, *223*(1), 211-221. doi: 10.1016/j.bbr.2011.04.018
- Van der Velde, J., Servaas, M. N., Goerlich, K. S., Bruggeman, R., Horton, P., Costafreda, S. G., & Aleman, A. (2013). Neural correlates of alexithymia: A meta-analysis of emotion processing studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1774-1785. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.008
- Van Rijn, S. (in press). Social attention in 47,XXY (Klinefelter syndrome): Visual scanning of facial expressions using eyetracking. *Journal of the International Neuropsychological Society*.
- Van Rijn, S., Aleman, A., Swaab, H., Vink, M., Sommer, I., & Kahn, R. S. (2008). Effects of an extra X chromosome on language lateralization: An fMRI study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophrenia Research*, *101*(1-3), 17-25. doi: 10.1016/j.schres.2008.02.001
- Van Rijn, S., Barendse, M., Van Goozen, S., & Swaab, H. (2014). Social attention, affective arousal and empathy in men with Klinefelter syndrome (47,XXY): Evidence from eyetracking and skin conductance. *PloS one*, *9*(1), e84721. doi: 10.1371/journal.pone.0084721
- Van Rijn, S., Stockmann, L., Borghgraef, M., Bruining, H., Van Ravenswaaij-Arts, C., Govaerts, L., . . . Swaab, H. (2014). The social behavioral phenotype in boys and girls with an extra X chromosome (Klinefelter syndrome and Trisomy X): A comparison with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *44*(2), 310-320. doi: 10.1007/s10803-013-1860-5
- Van Rijn, S., Stockmann, L., Van Buggenhout, G., Van Ravenswaaij-Arts, C., & Swaab, H. (2014). Social cognition and underlying cognitive mechanisms in children with an extra X chromosome: A comparison with autism spectrum disorder. *Genes Brain Behav*. doi: 10.1111/gbb.12134
- Van Rijn, S., & Swaab, H. (in press). Executive dysfunction and the relation with behavioral problems in children with 47,XXY and 47,XXX. *Genes Brain Behav*.
- Van Rijn, S., Swaab, H., Aleman, A., & Kahn, R. S. (2006). X Chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: A study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophrenia Research*, *84*(2-3), 194-203. doi: 10.1016/j.schres.2006.02.020
- Van Rijn, S., Swaab, H., Baas, D., De Haan, E., Kahn, R. S., & Aleman, A. (2012). Neural systems for social cognition in Klinefelter syndrome (47,XXY): Evidence from fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *7*(6), 689-697. doi: 10.1093/scan/nsr041
- Vawter, M. P., Harvey, P. D., & DeLisi, L. E. (2007). Dysregulation of X-linked gene expression in Klinefelter's syndrome and association with verbal cognition. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *144*(6), 728.
- Visoosak, J., & Graham, J. M. (2009). Social function in multiple X and Y chromosome disorders: XXY, XYY, XYY, XXXY. *Developmental Disabilities Research Reviews*, *15*(4), 328-332.
- Willard, H. F., & Riordan, J. R. (1985). Assignment of the gene for myelin proteolipid protein to the X chromosome: Implications for X-linked myelin disorders. *Science*, *230*(4728), 940-942.
- Wise, R. J. S., Scott, S. K., Blank, S. C., Mummary, C. J., Murphy, K., & Warburton, E. A. (2001). Separate neural subsystems within 'Wernicke's area'. *Brain*, *124*, 83-95. doi: DOI 10.1093/brain/124.1.83