

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Mensen zijn uitgerust met cognitieve capaciteiten die hen helpen te navigeren in een complexe en dynamische sociale wereld. Ook al kunnen sociale signalen automatisch en onbewust verwerkt worden, in veel situaties staat de sociale betekenis niet vast en is afhankelijk van cognitieve computaties om betekenis te onttrekken. Als gevolg hiervan zijn sociale vaardigheden sterk afhankelijk van sociaal cognitieve capaciteiten die nodig zijn om sociaal relevante informatie te begrijpen.

De impact van verstoorde sociale cognitie wordt geïllustreerd door psychiatrische stoornissen zoals autisme of schizofrenie. Deze ontwikkelingsstoornissen laten een overlap zien in zowel klinische fenomenen die te maken hebben met affect, communicatie en sociaal inzicht (Abdi et al., 2004; Frith, 1992; Goldstein et al., 2002; Konstantareas et al., 2001; Rumsey et al., 1986), alswel onderliggende cognitieve disfuncties in het domein van de sociale informatieverwerking zoals beperkingen in het begrijpen van emoties, taal en sociale signalen (Abdi et al., 2004; Frith, 1992; Pilowsky et al., 2000; Rumsey et al., 1986).

Het belang van sociaal cognitieve vaardigheden voor het flexibel kunnen afstemmen op de sociale omgeving en de ernstige effecten die verstoorde ontwikkeling van deze vaardigheden kan hebben op mentale gezondheid, hebben aanzet tot een zoektocht naar genetische, neurobiologische en cognitieve factoren die een rol spelen in verstoorde sociale adaptatie. In deze context kan het bestuderen van een genetisch gedefinieerde populatie mogelijk unieke inzichten bieden ten opzichte van het bestuderen van psychiatrische populaties die gedefinieerd zijn op basis van stoornissen in sociaal gedrag (Reiss, 2000; Reiss et al., 2000). Deze psychiatrische populaties, zoals autisme of schizofrenie, zijn namelijk lastiger te definiëren en heterogener. Bovendien kunnen gedragskenmerken op basis waarvan deze populaties gedefinieerd worden afhankelijk zijn van leeftijd en blootstelling aan farmacologische- of gedragstherapieën.

Het Klinefelter syndroom is een X chromosomale aandoening (47,XXY) die ongeveer bij 1 op de 700 mannen voorkomt. Het XXY chromosomaal patroon wordt onder andere geassocieerd met moeilijkheden in sociale contacten en specifieke stoornissen in de ontwikkeling van de hersenen en cognitieve functies. Het bestuderen van genetische, neurobiologische en cognitieve mechanismen in het Klinefelter syndroom kan ons mogelijk iets leren over hoe sociaal aangepast gedrag ontstaat en wat de oorzaak kan zijn van beperkingen hierin. Dit proefschrift beschrijft een serie studies gericht op sociaal cognitieve vaardigheden en onderliggende neurale mechanismen in

mannen met het Klinefelter syndroom. Naast het bieden van inzichten in mogelijke cognitieve en neurobiologische verklaringen voor de moeilijkheden in sociale contacten bij mannen met dit syndroom, was een doel van dit proefschrift om te onderzoeken of het Klinefelter syndroom gebruikt kan worden als model voor mechanismen die betrokken zijn bij verstoorde sociale cognitie in autisme en schizofrenie. Wij hebben ons gericht op sociaal gedrag in volwassen XXY mannen en onderzoek gedaan op het niveau van neuroanatomie, cognitie, gedrag en psychopathologie. We hebben onderzocht of er bij dit syndroom sprake is van verhoogde kwetsbaarheid voor autisme en schizofrenie, stoornissen in sociaal gedrag, sociaal cognitieve disfuncties en afwijkingen in hersengebieden die een belangrijke rol spelen in het verwerken van sociale informatie.

Zoals beschreven in **hoofdstuk twee** en **drie**, hebben we stoornissen in sociaal gedrag geïnventariseerd in XXY mannen. Hiertoe hebben we de frequentie van participatie in sociaal gedrag alswel de spanning die ervaren wordt in sociale situaties vergeleken tussen XXY mannen en mannen uit de algemene populatie. Ook beschrijven deze hoofdstukken de onderzoeken naar kwetsbaarheid voor autisme en schizofrenie in deze populatie. Dit is gedaan vanuit een dimensioneel, symptoom georiënteerd perspectief, in plaats van gebruik te maken van een dichotome, diagnostische benadering.

XXY mannen rapporteerden minder vaak deel te nemen aan sociale interacties en meer spanning te ervaren tijdens deze sociale situaties. Bovendien lieten de XXY mannen hoge niveaus van autistische en schizotypische persoonlijkheidskenmerken zien en vertoonden zij klinische symptomen en klachten uit het schizofrenie spectrum.

Deze resultaten zijn consistent met eerdere bevindingen van sociale angst, sociaal terugtrekkingsgedrag en verlegenheid bij mensen met het Klinefelter syndroom (Bender et al., 1999; Ratcliffe, 1999). Moeilijkheden in sociale interacties zijn in de literatuur vrijwel uitsluitend beschreven voor jongens en jong volwassenen met het Klinefelter syndroom. Onze bevindingen geven aan dat beperkingen in het sociale verkeer, vooral spanning tijdens sociale contacten, mogelijk kunnen aanhouden tot in de volwassenheid. De hoge mate van milde autisme- en schizofrenie kenmerken in de XXY groep suggereert dat sommige aspecten van het XXY fenotype lijken op het fenotype van mensen met een verhoogd risico op autisme of schizofrenie. Deze hypothese is in overeenkomst met het concept van ‘brede fenotypen’ van autisme en schizofrenie, wat verwijst naar de milde kenmerken van het klinische fenotype in biologische familieleden

van mensen met autisme of schizofrenie. Deze familieleden delen genen met iemand die de stoornis heeft en hebben daardoor een verhoogd risico op de stoornis. Onze bevindingen geven aan dat milde vormen van symptomen uit het autisme en schizofrenie spectrum niet alleen kunnen voorkomen bij genetische verwanten van mensen met deze stoornissen, maar ook bij mannen met een extra X chromosoom.

Sociale cognitie

Vervolgens hebben we verschillende aspecten van sociaal cognitief functioneren bij mannen met het Klinefelter syndroom vergeleken met mannen uit de algemene populatie. Sociaal cognitieve disfuncties zouden kunnen bijdragen aan moeilijkheden in het sociale verkeer zoals gereflecteerd in verhoogde spanning in sociale situaties en gedragskenmerken uit het autisme en schizofrenie spectrum.

Onze onderzoeken hebben uitgewezen dat XXY mannen minder goed zijn in het verwerken van visuele sociale en emotionele signalen. Zoals beschreven in **hoofdstuk vier**, maakten XXY mannen meer fouten in het interpreteren van boze gezichtsuitdrukkingen, ongeacht de intensiteit van de emotionele expressie op het gezicht. Deze slechtere cognitieve prestatie was niet toe te schrijven aan een algemene cognitieve stoornis in het analyseren van gezichten, aangezien zij geen slechtere prestatie lieten zien in een taak waarbij gezichtsidentiteit geanalyseerd moest worden.

XXY mannen lieten niet alleen in het visuele domein, maar ook in het auditieve domein meer moeite zien met het analyseren van sociale signalen. Naast emotionele gezichtsexpressies is emotionele prosodie (stemgebruik) ook belangrijk voor het begrijpen van intenties van anderen, omdat variaties in stemgebruik informatie verschaft over de emotionele toestand van de spreker. Studies naar de effecten van hersenschade en studies gebruik makend van functionele Magnetische Resonantie Imaging (fMRI) hebben laten zien dat in contrast tot taal, dat voornamelijk verwerkt wordt in de linker hersenhelft, de emotionele lading in prosodie voornamelijk wordt geanalyseerd in de rechter hersenhelft. Door gebruik te maken van Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) (**hoofdstuk zes**) hebben we sterke aanwijzingen gevonden dat gebieden in de rechter hersenhelft van cruciaal belang zijn voor het interpreteren van emotionele prosodie bij mensen uit de algemene populatie. In **hoofdstuk zeven** wordt beschreven dat XXY mannen meer moeite hadden met het interpreteren van emotionele prosodie. Niet alleen maakten XXY mannen meer fouten in het herkennen van emoties op basis van de betekenis van woorden (semantiek),

zoals je zou voorspellen op basis van de gerapporteerde taalstoornissen, maar specifiek met het herkennen van emoties op basis van stemgebruik maakten XXY mannen de meeste fouten.

Een andere cognitieve vaardigheid die belangrijk is voor succesvolle sociale interacties is de mogelijkheid om snel en automatisch basiselementen van een sociaal signaal op te pikken (Frith et al., 1999). Deze basiselementen kunnen bijvoorbeeld kijkrichting, hoofdoriëntatie of lichaamshouding zijn (Jellema et al., 2005). Onze onderzoeken hebben aangetoond (**hoofdstuk vijf**) dat XXY mannen minder geneigd zijn dan mannen uit de algemene populatie om automatisch te letten op basale sociale signalen zoals kijkrichting en geïmpliceerde biologische bewegingen. De prestatie van de XXY mannen was niet te onderscheiden van mannen met schizofrenie en mannelijke familieleden van mensen met schizofrenie. Deze gelijkens in sociaal cognitieve prestatie suggereert dat verminderde sensitiviteit voor basale sociale signalen mogelijk een genetische kwetsbaarheid voor schizofrenie kan reflecteren.

Niet alleen stoornissen in de *perceptie*, maar ook in de *ervaring* en *expressie* van emoties werden gevonden bij XXY mannen (**hoofdstuk vier**). In vergelijking met mannen uit de algemene populatie waren XXY mannen minder goed in staat om hun emoties te identificeren en uit te drukken in woorden, maar rapporteerden sneller emotioneel geraakt te zijn. Een verhoogde emotionele ervaring zoals gerapporteerd door de XXY mannen was in overeenkomst met onze observaties dat zij vaker in een strategisch beslissingsspel een financieel aanbod verwierpen als dat bod oneerlijk was, ook al kon er geld mee verdient worden door het te accepteren. Andere onderzoekers hebben eerder in een fMRI studie laten zien dat het verwerpen van oneerlijke financiële aanbiedingen in deze taak gepaard gaat met meer activiteit in hersengebieden die een rol spelen in emotionele arousal en -ervaring. Bij de XXY mannen leek er dus sprake te zijn van een verhoogde invloed van emoties op strategisch beslissingsgedrag.

Sociale cognitie: neurale basis

Omdat gedacht wordt dat taalstoornissen in het Klinefelter syndroom een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan verslechterd sociaal adaptief gedrag (Samango-Sprouse, 2001), hebben we neurale basis van taalverwerking in de hersenen onderzocht in XXY mannen (**hoofdstuk acht**). Door gebruik te maken van fMRI waren we in staat om de mate van taal-specialisatie van beide hersenhelften te bestuderen in verschillende regio's in het brein. Door de relatieve bijdrage van beide hersenhelften te meten tijdens taalopdrachten werd

aangetoond dat bij mannen uit de algemene populatie de linker hersenhelft meer gespecialiseerd was voor het verwerken van taal. Echter, bij XXY mannen was de mate van specialisatie van de hersenhelften (lateralisatie) significant minder, doordat er meer betrokkenheid van de rechter hersenhelft was tijdens het verwerken van taal. Deze verminderde asymmetrie in hersenactiviteit tijdens taal was het meest prominent in de superieure temporale gyrus (STG), een gebied dat ligt in de auditieve associatiecortex. Deze regionale verminderde specialisatie in de XXY groep was sterk gerelateerd aan de mate van desorganisatie (vage of incoherente spraak en vreemd/excentriek gedrag). Deze bevindingen zijn in overeenkomst met het idee dat het X chromosoom mogelijk een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van specialisatie en asymmetrie in het brein. Daarnaast suggereren deze resultaten dat verminderde specialisatie voor taal in het brein kan bijdragen aan taal- en denkstoornissen in het Klinefelter syndroom.

We hebben ook onderzocht of er effecten zijn van een extra X chromosoom op de hersensystemen die betrokken zijn bij sociale perceptie. Naast een overzicht van neuroanatomische bevindingen in de literatuur op dit gebied hebben we ook functionele netwerken in het brein die een rol spelen in sociale perceptie onderzocht met gebruik van fMRI. Omdat de amygdala een cruciale rol speelt in sociale perceptie en sociaal gedrag, zijn we nagegaan in de literatuur hoe sterk de evidentie is voor anatomische afwijkingen in dit gebied in het Klinefelter syndroom (**hoofdstuk negen**). De neuroanatomische bevindingen werden vergeleken met wat er bekend is over neuroanatomische afwijkingen van de amygdala in populaties met een verhoogde kwetsbaarheid voor schizofrenie, namelijk: mensen uit de algemene populatie die milde symptomen of kenmerken van de stoornis laten zien en genetische verwanten van patiënten met schizofrenie die een genetische predispositie bij zich kunnen dragen. Een kleiner volume van de amygdala bleek zowel voor te komen bij het Klinefelter syndroom als bij populaties met een verhoogd risico op schizofrenie, dus over een breed spectrum van kwetsbaarheid voor schizofrenie. De bevinding dat abnormale ontwikkeling van de amygdala niet alleen een kenmerk is van patiënten met schizofrenie, maar ook gevonden wordt mensen met een verhoogde gevoeligheid voor schizofrenie suggereert dat dit een uiting kan zijn in het brein van kwetsbaarheid voor deze stoornis.

Observaties van anatomische afwijkingen van de amygdala in Klinefelter syndroom roepen de vraag op of er ook functionele afwijkingen in dit gebied zijn en mogelijk in het neurale netwerk waar dit gebied deel van uit maakt. Met behulp van fMRI hebben we het functioneren van verschillende gebieden in dit neurale netwerk onderzocht tijdens sociale evaluatie van gezichten (**hoofdstuk tien**).

We hebben hersenactiviteit tijdens het beoordelen van betrouwbaarheid van gezichten gemeten in de amygdala, fusiforme gyrus, superieure temporale sulcus en insula. Wanneer gezichten als onbetrouwbaar werden gezien, bleek er in de amygdala en fusiforme gyrus (fusiforme ‘face area’) minder activiteit te zijn in de XXY groep ten opzichte van de groep mannen uit de algemene populatie. De amygdala is vooral betrokken bij het signaleren van dreiging en heeft sterke connecties met de fusiforme ‘face area’ waar visuele kenmerken van gezichten in detail wordt geanalyseerd. Deze bevindingen geven voor het eerst inzicht in de neurobiologische basis en neurale mechanismen die mogelijk ten grondslag liggen aan sociaal cognitieve stoornissen in het Klinefelter syndroom.

Het X chromosoom en sociale cognitie

Omdat het Klinefelter syndroom gekenmerkt wordt door een X chromosomale afwijking, suggereren onze bevindingen dat het X chromosoom mogelijk een rol kan spelen in de ontwikkeling van bepaalde sociaal cognitieve vaardigheden en onderliggende neurale mechanismen. Aanvullende ondersteuning voor een mogelijke rol van het X chromosoom in de ontwikkeling van sociale informatieverwerking komt van observaties van sociaal cognitieve stoornissen en sociale disfunctioneren bij mensen met het Turner syndroom (Mazzocco et al., 1998; McCauley et al., 2006; Ross et al., 2000). Het Turner syndroom is een andere X chromosomale aandoening waarbij het X chromosoom gedeeltelijk of in geheel afwezig is bij vrouwen (45,X0). Ook bij het Turner syndroom lijkt er een neurobiologische basis ten grondslag te liggen aan beperkingen in sociaal gedrag en het verwerken van sociale informatie. Gebieden waar afwijkingen zijn gevonden zijn onder andere de amygdala, superieure temporale sulcus, anterieure cingulus, orbitofrontale cortex en insula (Cutter et al., 2006; Kesler et al., 2003; Kesler et al., 2004; Molko et al., 2004; Skuse et al., 2005). (Murphy et al., 1997).

Er lijken ook aanwijzingen te zijn dat het extra X chromosoom een effect heeft op neurale systemen in het brein die betrokken zijn bij taal. Genetische mechanismen waar het X chromosoom bij betrokken is hebben mogelijk invloed op de ontwikkeling van specialisatie van de hersenhelften voor taal, aangezien verminderde specialisatie werd gezien bij XXY mannen met behulp van fMRI. Een verband tussen het X chromosoom en verminderde specialisatie van de hersenhelften voor taal zou in overeenkomst zijn een hypothese van verminderde asymmetrie bij mensen met het Klinefelter syndroom, zoals gesuggereerd door een verhoogde prevalentie van linkshandigheid en neuropsychologische aanwijzingen van verminderde dominantie van de linker

hersenhelft in het verwerken van verbale informatie bij mensen met het Klinefelter syndroom (Geschwind et al., 1998; Netley et al., 1984). Ook bij mensen met het Turner syndroom heeft neuropsychologisch onderzoek uitgewezen dat er mogelijk verminderde dominantie van de linker hersenhelft kan zijn in het verwerken van auditief-verbale informatie (Netley et al., 1982). Samengevat wijzen onze bevindingen op een mogelijke rol van het X chromosoom in de ontwikkeling van sociale cognitie en maturatie van hersengebieden die betrokken zijn bij sociale perceptie en taal. Echter, wat de exacte genetische mechanismen zijn die leiden tot afwijkingen in brein bij Klinefelter syndroom is nog onduidelijk. Zulke genetische mechanismen kunnen onder andere te maken hebben met overexpressie of abnormale inactivatie van genen op het X chromosoom, genomische imprinting of complexe interacties tussen genen.

De rol van testosteron deficiënties

De mate waarin cognitieve en neurobiologische afwijkingen die we geobserveerd hebben bij XXY mannen het resultaat zijn van een testosteron deficiëntie die bij XXY jongens in de puberteit lijkt te ontstaan is onduidelijk. Het verband tussen testosteron niveaus en ontwikkeling van de hersenen is complex: het moment van blootstelling aan testosteron, gevoeligheid voor testosteron gereflecteerd in androgeen receptor dichtheid en modulatie door omgevingsfactoren zijn belangrijke determinanten van de effecten van testosteron (Craig et al., 2004). Abnormale testosteron niveaus kunnen mogelijk onderdeel zijn van het mechanisme waarop afwijkingen aan het X chromosoom kunnen leiden tot verstoorde ontwikkeling van hersensystemen die een belangrijke rol spelen in sociale cognitie. Echter, dit kan één van vele mogelijke mechanismen zijn waarop sekse chromosomen invloed uitoefenen op de ontwikkeling van het brein. Recente dierstudies hebben laten zien dat sekse chromosomen ook directe, niet-hormonale effecten hebben op maturatie van de hersenen (Dewing et al., 2003). Hiermee in overeenkomst zijn bevindingen bij vrouwen met het XXX chromosomale patroon die geen hormonale afwijkingen lijken te hebben, maar bij wie wel sprake lijkt te zijn van sociale disfuncties en taalstoornissen (Bender et al., 1999; Harmon et al., 1998).

Implicaties voor studies naar autisme en schizofrenie

Onze bevindingen hebben potentiële implicaties voor studies naar ontwikkelingsstoornissen die geassocieerd worden met ernstige beperkingen in sociale adaptatie. Het X chromosoom kan mogelijk ook een rol spelen in

bepaalde sociaal cognitieve disfuncties en onderliggende hersenmechanismen in het autisme en schizofrenie spectrum. Voorzichtige ondersteuning voor deze hypothese komt van observaties van milde symptomen en kenmerken van autisme in vrouwen met het Turner syndroom en een verhoogde kwetsbaarheid voor symptomen uit het autisme- en schizofrenie spectrum in mannen met het Klinefelter syndroom. De milde kenmerken van autisme en schizofrenie in XXY mannen zoals beschreven in dit proefschrift lijken op het milde fenotype zoals gezien wordt bij mensen met een verhoogd risico op autisme of schizofrenie. Op basis van tweeling studies is gesuggereerd dat het typische klinische fenotype van autisme of schizofrenie (zoals gezien wordt bij patiënten) en het mildere sub-klinische fenotype, voort kunnen komen uit eenzelfde genetische basis (Rutter, 2000; Torgersen et al., 2002).

Moeilijkheden op het gebied van taal, sociale adaptatie en emoties worden gezien als onderdeel van de kernstoornissen in autisme en schizofrenie (Aleman et al., 2005; Crow, 2004; Fein et al., 1986). Sommige van deze disfuncties vertonen veel gelijkheid met de disfuncties die we geobserveerd hebben bij XXY mannen. Ook zijn er overeenkomsten op het niveau van onderliggende hersenmechanismen die een belangrijke rol spelen in sociale perceptie en taal. We zouden kunnen speculeren dat deze overeenkomsten duiden op een rol van het X chromosoom in sommige van de sociaal cognitieve- en neurobiologische stoornissen in deze ontwikkelingsstoornissen. Deze hypothese is in overeenkomst met het idee dat genetische factoren in de stoornis een effect hebben op specifieke onderdelen van de stoornis in plaats van de stoornis als geheel (Gottesman et al., 2003; Jablensky, 2006; Rutter, 2000). Het bestuderen van een mogelijke rol van sekse chromosomen in de ontwikkeling van het brein en cognitie is vooral relevant voor autisme en schizofrenie omdat deze stoornissen vaker bij jongens en mannen voorkomen.

Samengevat, het extra X chromosoom in Klinefelter syndroom kan mogelijk een rol spelen in afwijkende ontwikkeling van bepaalde hersenmechanismen betrokken bij taal, emotie en sociaal gedrag. Dit zijn domeinen waarin ernstige stoornissen worden gevonden bij mensen met autisme of schizofrenie. Mogelijk kan het bestuderen van X gebonden genetische mechanismen in Klinefelter syndroom inzicht bieden in routes van genen naar psychopathologie in het autisme en schizofrenie spectrum.

Referenties

- Abdi, Z., & Sharma, T. (2004). Social cognition and its neural correlates in schizophrenia and autism. *CNS Spectrums*, 9(5), 335.
- Aleman, A., & Kahn, R. S. (2005). Strange feelings: Do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology*, 77(5), 283-298.
- Bender, B. G., Harmon, R. J., Linden, M. G., Bucher-Bartelson, B., & Robinson, A. (1999). Psychosocial competence of unselected young adults with sex chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 88(2), 200.
- Craig, I. W., Harper, E., & Loat, C. S. (2004). The genetic basis for sex differences in human behaviour: Role of the sex chromosomes. *Annals of Human Genetics*, 68, 269-284.
- Crow, T. J. (2004). Cerebral asymmetry and the lateralization of language: Core deficits in schizophrenia as pointers to the gene. *Current Opinion in Psychiatry*, 17(2), 97-106.
- Cutter, W. J., Daly, E. M., Robertson, D. M. W., Chitnis, X. A., Van Amelsvoort, T. A. M. J., Simmons, A., et al. (2006). Influence of x chromosome and hormones on human brain development: A magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study of turner syndrome. *Biological Psychiatry*, 59(3), 273-283.
- Dewing, P., Shi, T., Horvath, S., & Vilain, E. (2003). Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. *Molecular Brain Research*, 118(1-2), 82-90.
- Fein, D., Pennington, B., & Markowitz, P. (1986). Toward a neuropsychological model of infantile autism: Are the social deficits primary? *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 25(2), 198.
- Frith, C. D. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hillsdale, NJ: Laurence Erlbaum Associates.
- Frith, C. D., & Frith, U. (1999). Interacting minds--a biological basis. *Science*, 286(5445), 1692-1695.
- Geschwind, D. H., Gregg, J., Boone, K., Karrim, J., Pawlikowska_Haddal, A., Rao, E., et al. (1998). Klinefelter's syndrome as a model of anomalous cerebral laterality: Testing gene dosage in the x chromosome pseudoautosomal region using a DNA microarray. *Developmental Genetics*, 23(3), 215-229.

- Goldstein, G., Minshew, N. J., Allen, D. N., & Seaton, B. E. (2002). High-functioning autism and schizophrenia: A comparison of an early and late onset neurodevelopmental disorder. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(5), 461-475.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Harmon, R. J., Bender, B. G., Linden, M. G., & Robinson, A. (1998). Transition from adolescence to early adulthood: Adaptation and psychiatric status of women with 47,xxx. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(3), 286.
- Jablensky, A. (2006). Subtyping schizophrenia: Implications for genetic research. *Molecular Psychiatry*, 11(9), 815.
- Jellema, T., & Perret, D. I. (2005). Neural basis for the perception of goal-directed actions. In A. Easton & N. J. Emery (Eds.), *The cognitive neuroscience of social behavior*. New York: Psychology Press.
- Kesler, S. R., Blasey, C. M., Brown, W. E., Yankowitz, J., Zeng, S. M., Bender, B. G., et al. (2003). Effects of x-monosomy and x-linked imprinting on superior temporal gyrus morphology in turner syndrome. *Biological Psychiatry*, 54(6), 636-646.
- Kesler, S. R., Garrett, A., Bender, B., Yankowitz, J., Zeng, S. M., & Reiss, A. L. (2004). Amygdala and hippocampal volumes in turner syndrome: A high-resolution mri study of x-monosomy. *Neuropsychologia*, 42(14), 1971-1978.
- Konstantareas, M. M., & Hewitt, T. (2001). Autistic disorder and schizophrenia: Diagnostic overlaps. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(1), 19-28.
- Mazzocco, M. M. M., Baumgardner, T., Freund, L. S., & Reiss, A. L. (1998). Social functioning among girls with fragile x or turner syndrome and their sisters. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28(6), 509-517.
- McCauley, E., & Sybert, V. (2006). Social and behavioral development of girls and women with turner syndrome. *International Congress Series*, 1298, 93.
- Molko, N., Cachia, A., Riviere, D., Mangin, J. F., Bruandet, M., LeBihan, D., et al. (2004). Brain anatomy in turner syndrome: Evidence for impaired social and spatial-numerical networks. *Cerebral Cortex*, 14(8), 840-850.

- Murphy, D. G. M., Mentis, M. J., Pietrini, P., Grady, C., Daly, E., Haxby, J. V., et al. (1997). A pet study of turner's syndrome: Effects of sex steroids and the x chromosome on brain. *Biological Psychiatry*, 41(3), 285-298.
- Netley, C., & Rovet, J. (1982). Atypical hemispheric lateralization in turner syndrome subjects. *Cortex*, 18(3), 377.
- Netley, C., & Rovet, J. (1984). Hemispheric lateralization in 47,xxY klinefelter's syndrome boys. *Brain and Cognition*, 3(1), 10-18.
- Pilowsky, T., Yirmiya, N., Arbelle, S., & Mozes, T. (2000). Theory of mind abilities of children with schizophrenia, children with autism, and normally developing children. *Schizophrenia Research*, 42(2), 145-155.
- Ratcliffe, S. (1999). Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Archives of Disease in Childhood*, 80(2), 192-195.
- Reiss, A. L. (2000). Realizing the potential of behavioral neurogenetics research in childhood onset neuropsychiatric disorders. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 96(4), 472.
- Reiss, A. L., Eliez, S., Schmitt, J. E., Patwardhan, A., & Haberecht, M. (2000). Brain imaging in neurogenetic conditions: Realizing the potential of behavioral neurogenetics research. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6(3), 186-197.
- Ross, J., Zinn, A., & McCauley, E. (2000). Neurodevelopmental and psychosocial aspects of turner syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6(2), 135.
- Rumsey, J. M., Andreasen, N. C., & Rapoport, J. L. (1986). Thought, language, communication, and affective flattening in autistic adults. *Archives of General Psychiatry*, 43(8), 771.
- Rutter, M. (2000). Genetic studies of autism: From the 1970s into the millennium. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28(1), 3.
- Samango-Sprouse, C. (2001). Mental development in polysomy x klinefelter syndrome (47,xxY; 48,xxxY): Effects of incomplete x inactivation. *Seminars in Reproductive Medicine*, 19(2), 193-202.
- Skuse, D., Morris, J. S., & Dolan, R. J. (2005). Functional dissociation of amygdala-modulated arousal and cognitive appraisal, in turner syndrome. *Brain*, 128(Pt 9), 2084-2096.
- Torgersen, S., Edvardsen, J., Øien, P. A., Onstad, S., Skre, I., Lygren, S., et al. (2002). Schizotypal personality disorder inside and outside the schizophrenic spectrum. *Schizophrenia Research*, 54(1-2), 33.