

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Marcel Romanos

**Putative Biomarker neuropsychiatrischer
Entwicklungskomorbiditäten beim Deletionssyndrom 22q11.2**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Julia Holweck

aus Deidesheim

Würzburg, November 2021

Referent: Prof. Dr. med. Marcel Romanos

Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. med. Sarah Kittel-Schneider

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2022

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Deletionssyndrom 22q11.2	1
1.2 Transkranielle Sonographie	2
1.3 Olfaktorische Funktion	6
1.4 Neuropsychiatrische Komorbiditäten beim DS22q11	8
1.5 Fragestellung aus dem Forschungsstand	10
1.6 Zusammenfassung	11
1.7 Fragestellung und Hypothesen	12
2. Material und Methoden	13
2.1 Ethikvotum	13
2.2 Stichprobenbeschreibung	13
2.3 Kontaktaufnahme	15
2.4 Riechtestung mittels „Sniffin’ Sticks“	16
2.5 Transkranielle Sonographie	17
2.6 Untersuchungsplan	20
2.7 Statistische Auswertung	27
3. Ergebnisse	29
3.1 Ergebnisse TCS	29
3.1.1 Deskriptive Statistik TCS	29
3.1.2 Interrater-Reliabilität der TCS-Messung	31
3.1.3 Substantia nigra	32
3.1.4 Raphe	33
3.1.5 Dritter Ventrikel	34
3.2 Ergebnisse Riechtestung	35
3.2.1 Deskriptive Statistik Riechen	35
3.2.2 Ergebnis der Prüfung der Voraussetzungen für Kovarianzanalysen zum Einfluss von Alter und IQ auf die olfaktorische Sensitivität bzw. Diskrimination	37
3.2.3 Olfaktorische Sensitivität	37
3.2.4 Olfaktorische Diskrimination	39

3.2.5	Übersicht Korrelationen	40
3.2.6	Nebenbefunde der Riechtestung.....	41
4.	Diskussion.....	43
4.1	<i>TCS</i>	43
4.2	<i>Riechvermögen</i>	45
4.3	<i>Limitationen und Ausblick</i>	49
5.	Zusammenfassung	51
6.	Literaturverzeichnis.....	52
Appendix		
	<i>I Abkürzungsverzeichnis</i>	
	<i>II Abbildungsverzeichnis</i>	
	<i>III Tabellenverzeichnis</i>	
	<i>IV Danksagung</i>	
	<i>V Lebenslauf</i>	

1. Einleitung

1.1 Deletionssyndrom 22q11.2

Das Deletionssyndrom 22q11.2 (DS22q11) ist eine der häufigsten genetischen Veränderungen des Menschen. Mit einer Prävalenz von 1:2.000 - 1:4.000 Lebendgeburten ist das DS22q11 das häufigste Mikrodeletionssyndrom. Es handelt sich um eine Multisystem-Erkrankung, die nach ICD-10 unter „Immundefekten in Verbindung mit anderen schweren Defekten“ als „DiGeorge-Syndrom“ (D82.1) definiert wird. Die Ausprägung des Phänotyps ist bei einem nahezu ausgeglichenen Geschlechterverhältnis sehr variabel. Zu den medizinischen Problemfeldern zählen nach Geburt vor allem kongenitale Herzfehler, Fehlbildungen des Gaumens, Immundefizienz, Hypoparathyreoidismus, Fehlbildungen des Urogenital- und Gastrointestinaltrakts und Gesichtsanomalien (McDonald-McGinn and Sullivan, 2011). Auch die kognitive und motorische Entwicklung ist individuell sehr unterschiedlich. Der durchschnittliche IQ beträgt 70-84. Häufig können Verzögerungen in der motorischen und sprachlichen Entwicklung beobachtet werden. Beim Eintritt in die Schule fallen oftmals Lernschwierigkeiten auf (Swillen and McDonald-McGinn, 2015).

Von besonderem Interesse für unsere Studie ist, dass das DS22q11 einen Hochrisikofaktor für die Entwicklung neuropsychiatrischer Erkrankungen darstellt. Dazu zählen besonders das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Autismus-Spektrumstörungen (M. Schneider et al., 2014), sowie affektive Störungen und Angsterkrankungen (Fung et al., 2010). Außerdem stellt das Syndrom den stärksten genetischen Risikofaktor überhaupt für die Entwicklung von Psychosen dar (CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics, 2017). Daneben gibt es Hinweise dafür, dass das DS22q11 für die Entwicklung eines *early-onset* Parkinson prädisponiert (Pollard et al., 2016).

Bislang existieren keine validen Biomarker mithilfe derer das Risiko für die Entwicklung schwerer neuropsychiatrischer Komorbiditäten beim DS22q11 eingeschätzt werden kann. Ein Biomarker ist ein biologisches Merkmal, das sich objektiv messen lässt. Mit ihm können physiologische und auch pathologische Prozesse evaluiert werden. Er kann auch dazu dienen, das Ansprechen auf eine therapeutische Intervention bewerten zu können (Biomarkers Definitions Working, 2001). Dabei kann es sich um einen molekulargenetischen Marker handeln, wie beispielsweise das *BRCA*-Gen als Risikomarker für das Mammakarzinom oder auch um einen

diagnostischen Marker, wie beispielsweise die Detektion der HCV-RNA bei einer Infektion mit dem Hepatitis C-Virus.

Ziel der Studie ist es, mithilfe der putativen Biomarker transkranielle Sonographie (TCS) und dem Riechvermögen phänotypische Auffälligkeiten beim DS22q11 zu identifizieren. Die Studie soll zur Klärung beitragen, inwiefern diese Parameter als Biomarker etabliert werden können, um Hochrisikogruppen innerhalb des Syndroms frühzeitig zu identifizieren.

1.2 Transkranielle Sonographie

Die Sonographie ist ein gängiges radiologisches Verfahren, bei dem anhand von Ultraschallwellen Dichteunterschiede von Geweben bildlich sichtbar gemacht werden können (Bücheler and Götsche, 2006, p. 17 ff). Vorteile des Verfahrens liegen in der Mobilität des Untersuchungsgerätes und der kostengünstigen Durchführbarkeit. Im Gegensatz zur Bildgebung mittels Röntgenstrahlen ist die Sonographie ein für den Organismus unschädliches Verfahren, das bedenkenlos auch im Kindesalter und bei Schwangeren eingesetzt werden kann (Dössel, 2016). Nachteile ergeben sich durch die hohe Untersucherabhängigkeit und durch mögliche Artefakte in der Bildgebung.

Im Bereich des Neuroimaging hat sich die Ultraschalltechnik in Form der transkraniellen Sonographie in Forschung und Klinik etabliert. Durch Fortschritte in der Technik wurde es möglich, tieferliegende Hirnstrukturen, wie die Region des Mittelhirns, darstellen zu können. So entwickelte sich in den letzten drei Jahrzehnten ein Forschungsfeld, welches sich mit Veränderungen des Hirnstamms im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen beschäftigt (Berg et al., 2008; G. Becker et al., 1995a). Daraus gingen erste Biomarker hervor, die mittlerweile in der Diagnostik und Differentialdiagnose der Parkinson-Erkrankung zum Einsatz kommen (Berg et al., 2008).

Bei der praktischen Untersuchung wird der Schallkopf am sogenannten temporalen Schallfenster (siehe Abbildung 1) angesetzt. Je nach Ausrichtung können in der orbitomeatalen Ebene u.a. die Substantia nigra (SN) und die Raphekerne dargestellt werden, während sich durch Abkippung nach kranial Thalamus und der dritte Ventrikel darstellen lassen (Walter et al., 2007). Die Untersuchung wird bilateral durchgeführt. Die Studie setzt ihren Schwerpunkt auf Veränderungen der Substantia nigra und der Raphe.

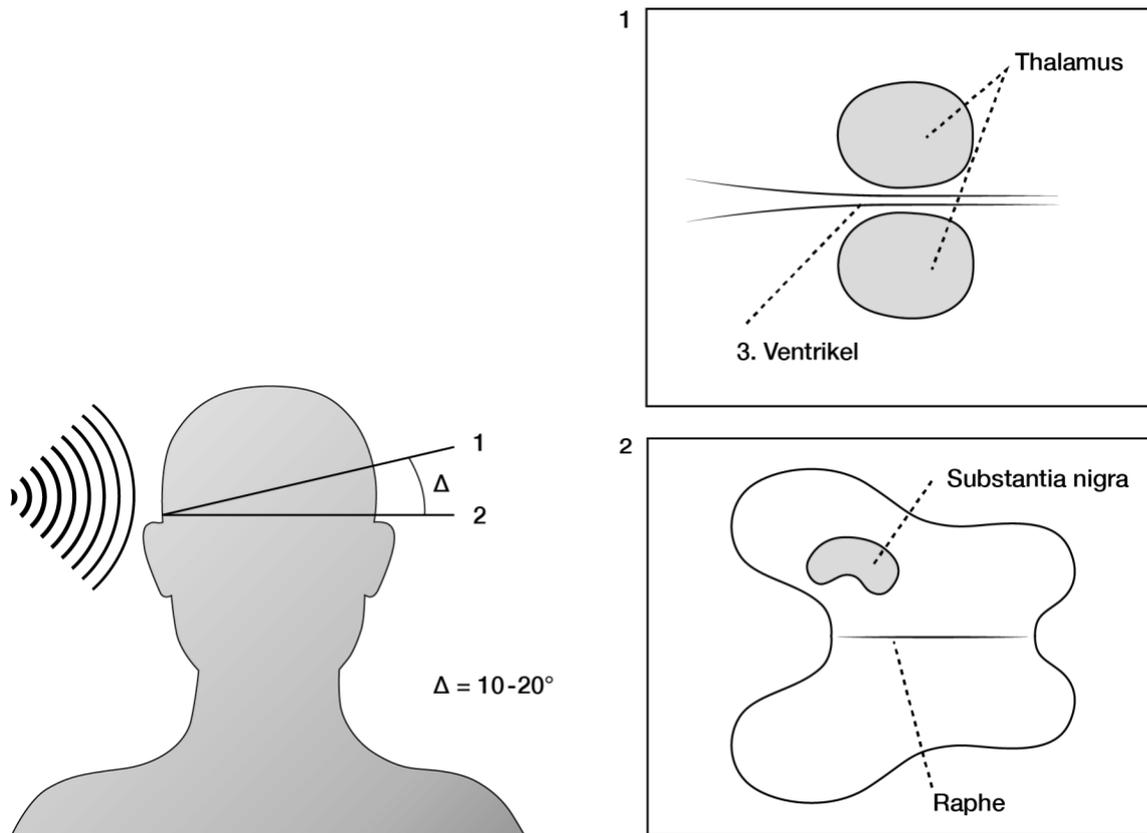


Abbildung 1: Schallebenen bei der transkraniellen Sonographie. Schematische und vereinfachte Darstellung des 3. Ventrikels und des Thalamus in der Thalamus-Ebene (1), sowie der Substantia nigra und der Raphe in der orbitomeatalen Ebene (2).

Substantia nigra (SN)

Die SN ist der größte Kernkomplex des Mittelhirns. Ihre Namensgebung ist auf den hohen Melanin-Gehalt von Neuronen zurückzuführen, deren schwarze Farbe makroskopisch sichtbar ist. Sie spielt eine grundlegende Rolle bei der Verschaltung von Hirnzentren, die motorische Abläufe und Impulse kontrollieren. Die SN erhält ihre zwei bedeutsamsten Afferenzen durch die Großhirnrinde (motorischer und prämotorischer Kortex) und durch das Striatum, das einen für die Motorik wichtigen Kernkomplex darstellt. Efferent ist sie durch die Fibrae nigrostriatales v.a. mit dem Striatum verbunden. Hier wirkt sie über den Transmitter Dopamin vornehmlich hemmend. Die Neuronen des Striatums wiederum haben einen inhibitorischen Effekt auf motorische Impulse des Großhirns. Zusammenfassend hemmt die SN also dopaminerg den Motorik-hemmenden Anteil des Striatums. Diese „Hemmung der Inhibition“ wirkt dann folglich Motorik-fördernd. Dadurch hat sie eine grundlegende Bedeutung für die Bewegungsinitiation. Ferner ist sie wichtig für psycho- und lokomotorische Reaktionen auf Sinnesreize. Die SN spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des Morbus Parkinson, dem ein Verlust von dopaminergen Neuronen zugrunde liegt. Es kommt zum Ausfall der nigrostriatalen Projektion und somit zu

einer Hemmung der Motorik. Dies äußert sich symptomatisch als Akinese (Bewegungsarmut). Die anderen Kardinalsymptome Tremor und Rigor sind ebenfalls durch Wegfall dopaminergere Hemmung (allerdings in der *Formatio reticularis*) zu erklären (Trepel, 2012, pp. 140-142).

Raphekerne Die Raphekerne sind innerhalb der *Formatio reticularis* (Komplex aus grauer Substanz, der Hirnstamm und Rückenmark durchzieht) abgrenzbare Kerngebiete, die sich auf die Medianlinie des Hirnstamms projizieren. Unter den Raphekernen werden serotonerge Zellgruppen zusammengefasst. Diese sind über Projektion ins limbische System an der Steuerung emotionaler Vorgänge beteiligt. Außerdem beeinflussen sie die Weiterleitung sensibler Impulse im Rückenmark und auf den Schlaf-Wach-Rhythmus. In der Pathogenese von Depressionen sowie von Angst- und Panikstörungen wird den serotonergen Neuronen eine entscheidende Rolle zugeschrieben (Trepel, 2012, p. 146).

Sonographische Beurteilung Die Beurteilung der SN erfolgt in Form einer planimetrischen Messung. Dabei spricht man von Hyperechogenität, wenn die gemessene Fläche größer als in der Normalpopulation ist (bzw. hyperechogener als die Referenzstruktur). Im umgekehrten Fall spricht man von Hypoechogenität. In der Abbildung sieht man als Beispiel eine Vergrößerung der Fläche der SN bei einer Versuchsperson mit ADHS im Vergleich zu einer gesunden Kontrolle.

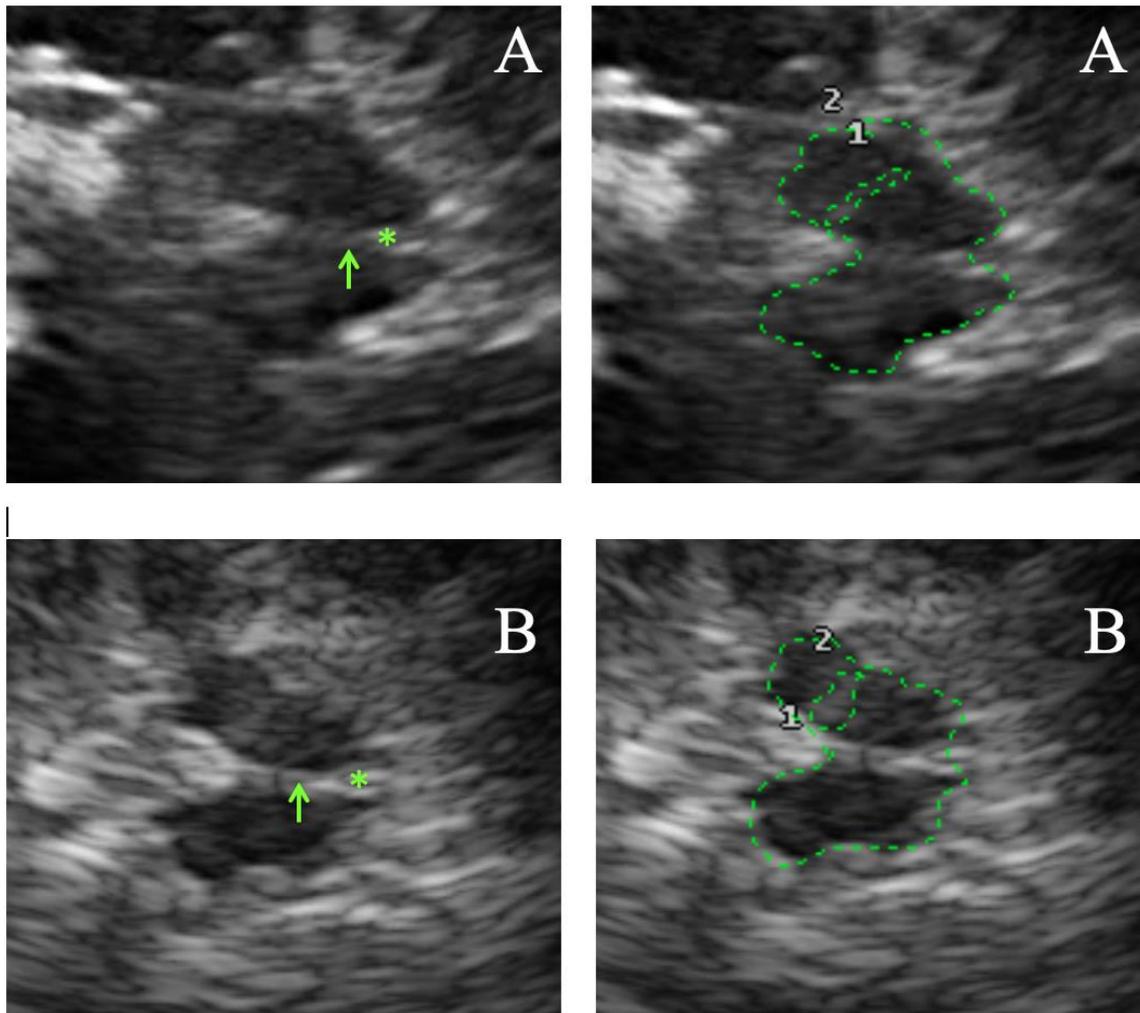


Abbildung 2: Orbitomeatale Ebene mit SN (1), schmetterlingsförmiger Hirnstamm (2) umgeben von den hyperechogenen basalen Zisternen (*), Raphe-Kerne (Pfeil) in **A** gesunder Kontrolle und **B** Kind mit ADHS (Geissler et al., 2018)

Die Raphe wird semiquantitativ beurteilt. Sie wird als normal bewertet, wenn sich im Bild eine Linie ohne Unterbrechung zeigt. Als auffällig gilt sie, wenn sie nicht abgrenzbar, unterbrochen oder hypoechogen (im Vergleich zum Nucleus ruber) ist (Mijajlovic, 2010).

TCS ist ein einfach anzuwendendes Verfahren, das kostengünstig und schnell durchführbar ist. Es kann also auch bei sehr unruhigen Proband*innen angewendet werden, bei denen eine MRT-Untersuchung beispielsweise nur in Sedierung möglich wäre. Nachteile ergeben sich aus der Abhängigkeit von Untersucher und verwendetem Gerät. Außerdem bieten 10-20 % der Individuen kein ausreichendes temporales Schallfenster (Walter et al., 2007). Bei diesen Proband*innen lässt sich der Hirnstamm im Ultraschallbild schlecht oder gar nicht darstellen.

1.3 Olfaktorische Funktion

Neurobiologie des Geruchssinns Der Geruchsreiz wird über Chemorezeptoren des Sinnesepithels der Riechschleimhaut aufgenommen. Fortsätze dieser Sinneszellen bilden den Nervus olfactorius, der in den Bulbus olfactorius projiziert. Dort werden die Impulse getrennt nach Geruchsqualitäten in den Glomeruli verschaltet und über den Tractus olfactorius in weitere Gehirnregionen geleitet (Trepel, 2012, p. 212 ff). Bei der Filterung und Amplifikation der Signale in den Glomeruli sind eine Vielzahl an inhibitorischen Interneuronen beteiligt, die als Neurotransmitter v.a. GABA und Dopamin verwenden. Diese Vorgänge bilden die Grundlage für die olfaktorische Sensitivität und Diskrimination. Bei der Durchführung einer Riechtestung werden den Proband*innen verschiedene Gerüche bzw. Geruchsintensitäten nacheinander präsentiert. Um Unterschiede zu benennen, muss der wahrgenommene Geruch im Kurzzeitgedächtnis gespeichert werden und mit dem folgenden Reiz verglichen werden. Es handelt sich somit auch um eine Gedächtnis- und Konzentrationsleistung, bei der eine Vielzahl von Gehirnregionen beteiligt sind (Schecklmann et al., 2013). Dem Neurotransmitter Dopamin, der die olfaktorische Transmission hemmt, scheint hierbei eine besondere Rolle zuzukommen. Bei der Parkinson-Erkrankung tritt als Frühsymptom häufig eine Hyposmie auf. Es wird vermutet, dass der Hyposmie beim Parkinson-Syndrom eine erhöhte Anzahl an dopaminergen Interneuronen im Bulbus olfactorius zu Grunde liegt. Diese konnte immunhistochemisch nachgewiesen werden (Huisman et al., 2004).

Riechtestung In dieser Studie zum DS22q11 wird zur Erfassung des Riechvermögens ein Test der Firma Burghart, die sog. „Sniffin’ Sticks“, verwendet. Wie aus der Übersichtsarbeit von Schecklmann (2013) hervorgeht, wurde der Test bereits bei einer Vielzahl neuropsychiatrischer Störungen angewandt, u.a. auch beim DS22q11 (Schecklmann et al., 2013). Die Testbatterie wurde vor über 20 Jahren durch die Forschungsgruppe Kobal et al. eingeführt und bildet in Deutschland den Standard zur Untersuchung des Riechvermögens (Kobal et al., 1996). Erst kürzlich wurden die Daten erneut validiert, dabei umfasste das Sample über 9000 gesunde Proband*innen im Alter von 5-96 Jahren (Oleszkiewicz et al., 2018). Bei der Parkinson-Erkrankung haben sich messbare Defizite der Riechfunktion bereits als Biomarker in der Differentialdiagnostik bewährt, während für andere Störungen die Datenlage bislang noch zu unklar bleibt (Schecklmann et al., 2013). In der Gesamtheit enthält der Test drei Module: Schwellentest, Diskriminationstest und Identifikationstest. Aufgrund der teilweise eingeschränkten kognitiven Leistungsfähigkeit der Proband*innen mit DS22q11 beschränkt

sich unsere Studie auf die ersten beiden Untertests. Der Schwellentest dient zur Bestimmung der Geruchswahrnehmungsschwelle bzw. olfaktorischen Sensitivität der Patient*innen. Mit dem Diskriminationstest wird die Fähigkeit bestimmt, Gerüche unterscheiden zu können. Die Proband*innen müssen hierbei jeweils unter drei „Riechstiften“ denjenigen identifizieren, der anders als die beiden verbleibenden riecht (Hummel et al., 1997).

Olfaktorische Funktion beim DS22q11 Nach aktuellem Forschungsstand scheint ein vermindertes Riechvermögen ein Charakteristikum des DS22q11 zu sein. Mehrere Studien belegen Defizite in der olfaktorischen Funktion im Erwachsenen- und im Kindesalter (Buckley et al., 2017; Romanos et al., 2011; Sobin et al., 2006; Tang et al., 2016). Aus einer Übersichtsarbeit geht hervor, dass die Defizite alle olfaktorischen Domänen (Sensitivität, Diskrimination und Identifikation) betreffen. Der pathophysiologische Mechanismus, der beim DS22q11 zur olfaktorischen Dysfunktion führt, ist noch unklar. Zusammenhänge mit einer dopaminergen Dysregulation sind jedoch zu vermuten (Moberg et al., 2020).

1.4 Neuropsychiatrische Komorbiditäten beim DS22q11

Es gibt eine Reihe von neuropsychiatrischen Störungen, die mit Veränderungen im dopaminergen System einhergehen. Hierzu zählen beispielsweise ADHS, Autismus, Schizophrenie und Parkinson (Schecklmann et al., 2011). Bei diesen Erkrankungen wurden Veränderungen der olfaktorischen Funktion entdeckt (Schecklmann et al., 2013). Vom DS22q11 Betroffene haben für alle der genannten Störungen ein deutlich erhöhtes Risiko (siehe Einführung).

Table 1: Übersicht neuropsychiatrischer Komorbiditäten beim DS22q11 (Mok et al., 2016; Schneider et al., 2014)

Diagnose	Kinder und Jugendliche	Erwachsene
Parkinson-Erkrankung		6 % (> 35 Jahre)
ADHS	32,09 %	15,59 %
Schizophrene Störungen	4,49 %	31,83 %
Angststörungen	34,95 %	25,04 %
Affektive Störungen	6,98 %	17,83 %
Autismus-Spektrum-Störung	21,57 %	16,10 %

Parkinson Das DS22q11 ist ein genetischer Risikofaktor für early-onset Parkinson (Butcher et al., 2013). Bei 6 % der Betroffenen über 35 Jahren wurde die Diagnose Parkinson gestellt (Butcher et al., 2017). 2017 wurde erstmals eine Studie zu Neuroimaging und Parkinson bei Patient*innen mit DS22q11 veröffentlicht. Untersucht wurden Erwachsene mit DS22q11 (12 von 13 ohne die Diagnose Parkinson). Die DS22q11-Gruppe zeigte signifikante motorische und olfaktorische Defizite im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der transkranialen Sonographie zeigte sich in der Risikogruppe eine signifikante Erhöhung der Echogenität der Substantia nigra. Außerdem wurde durch eine Positronen-Emissions-Tomographie der dopaminerge Metabolismus im Striatum visualisiert. Dieser war bei Proband*innen mit DS22q11 im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht. Die Ergebnisse könnten also bedeuten, dass die Entwicklung von Parkinson in dieser genetischen Risikogruppe auf hyperdopaminerge Mechanismen zurückzuführen ist (Butcher et al., 2017).

ADHS Bis zu 32 % der Kinder und Jugendlichen mit DS22q11 erfüllen die diagnostischen Kriterien eines ADHS (M. Schneider et al., 2014). Auch im Zusammenhang mit dieser Erkrankung wurden die Methoden der transkraniellen Sonographie und der standardisierte Riechtestung bereits angewendet. Man fand bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS (ohne DS22q11) eine erhöhte Echogenität der Substantia nigra (Krauel et al., 2010; Romanos et al., 2010). Es ist anzunehmen, dass auch bei Patient*innen mit ADHS Auffälligkeiten im dopaminergen System vorliegen (Romanos et al., 2010).

Weiterhin ist die olfaktorische Funktion bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS verändert. Man geht davon aus, dass die Riechfunktion gegenüber dem Normalkollektiv erhöht ist und sich durch die Medikation mit Methylphenidat normalisiert (Romanos et al., 2008). Methylphenidat ist ein zentral wirksames Sympathomimetikum, das eine vermehrte Freisetzung und eine Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin bewirkt. Diese Erkenntnisse unterstützen folglich die These, dass Dopamin eine zentrale Rolle beim Geruchssinn spielt (Romanos et al., 2008). Eine überdurchschnittliche olfaktorische Funktion könnte ein Charakteristikum von ADHS im Kinder- und Jugendalter sein (Schecklmann et al., 2013). Im Erwachsenenalter scheint ein verändertes Riechvermögen jedoch kein Merkmal des ADHS zu sein (Schecklmann et al., 2011c; Crow et al., 2020). Der Zusammenhang zwischen der Komorbidität ADHS und dem Riechvermögen wurde beim DS22q11 bisher nicht untersucht.

Schizophrenie Das DS22q11 ist der stärkste bislang bekannte molekulargenetische Risikofaktor für die Entwicklung von psychotischen Erkrankungen (CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics, 2017). Bis zu 32 % der erwachsenen Patient*innen und 5,5 % der Jugendlichen sind betroffen (M. Schneider et al., 2014). In Bezug auf das DS22q11 konnten Zusammenhänge zwischen Defiziten in der olfaktorischen Diskrimination und Schizophrenie-assoziiierter Symptomatik festgestellt werden (Tang et al., 2016). Auch unabhängig vom DS22q11 kommen Defizite in der olfaktorischen Identifikation als Biomarker für die Entwicklung einer Schizophrenie in Frage (Schecklmann et al., 2013). Es ist zu vermuten, dass die olfaktorische Dysfunktion bei Schizophrenie im Zusammenhang mit dem Catechol-O-Methyl-Transferase-Genotyp steht (Kamath et al., 2012). Beim DS22q11 wird ebenfalls vermutet, dass die olfaktorische Dysfunktion auf genetischer Ebene in Zusammenhang mit einer Haploinsuffizienz der Catechol-O-Methyl-Transferase

(COMT) steht. Diese genetische Besonderheit wiederum geht mit einer erhöhten Disposition für neuropsychiatrische Erkrankungen einher (Bassett et al., 2007; Boot et al., 2008; Debbane et al., 2006).

TCS wurde bei Patient*innen mit Schizophrenie ebenfalls bereits angewendet. Bei Patient*innen, die starke extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen auf die Gabe von Antipsychotika entwickelten, zeigte sich eine erhöhte Echogenität der Substantia nigra (Jabs et al., 2001). Dabei scheint das Ausmaß der Vergrößerung der Substantia nigra und das Alter der Patient*innen mit der Schwere der Nebenwirkungen zu korrelieren (Jabs et al., 2003).

Affektive Störungen und Angsterkrankungen Bei affektiven Störungen und Angsterkrankungen wurden mittels TCS Veränderungen der Hirnstammregion entdeckt. Eine Hypoechogenität der Raphe konnte in mehreren Studien bei Patient*innen mit einer majoren Depression nachgewiesen werden (Zhang et al., 2016; Kostic et al., 2017; Ghourchian et al., 2014). Bei Patient*innen mit Panikstörungen (zugehörig zur Gruppe der Angststörungen) zeigte sich ebenfalls eine Hypoechogenität der Raphe (Silhan et al., 2015). Viele Patient*innen mit DS22q11 leiden unter affektiven Störungen (7 % der Kinder und Jugendlichen, 18 % der Erwachsenen) und unter Angsterkrankungen (35 % der Kinder und Jugendlichen, 25 % der Erwachsenen) (M. Schneider et al., 2014).

1.5 Fragestellung aus dem Forschungsstand

TCS wird als Forschungsmethode seit mehr als 20 Jahren angewendet und hat in Bezug auf die Parkinson-Erkrankung bereits Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Die bisherigen Ergebnisse sind auch in Bezug auf andere psychiatrische Krankheitsbilder vielversprechend. Einige Studien zeigten bei Patient*innen mit majoren Depressionen eine Hypoechogenität der Raphe. Außerdem könnte eine Hyperechogenität der SN ein Biomarker für juveniles ADHS sein (Drepper et al., 2018). Auch die Riechtestung hat im Zusammenhang mit der Parkinson-Erkrankung bereits ihren Weg in die klinische Differentialdiagnostik gefunden (Doty, 2007; Kranick and Duda, 2008). Die Riechfunktion wurde bei vielen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern untersucht, jedoch bleibt die Studienlage zu großen Teilen unklar. Bislang existieren beispielsweise keine Erkenntnisse über den Entwicklungsverlauf der olfaktorischen Funktion im Zusammenhang mit der klinischen Präsentation neuropsychiatrischer Störungen. Die stärksten Veränderungen der Riechfunktion sind bei denjenigen Störungen zu beobachten,

denen eine Dysfunktion im dopaminergen System zu Grunde liegt (wie die Parkinson-Erkrankung, Schizophrenie und ADHS) (Schecklmann et al., 2013).

Sowohl die bei TCS als auch die bei der Riechtestung bisher untersuchten Krankheitsbilder überschneiden sich in einer Vielzahl mit den neuropsychiatrischen Komorbiditäten beim DS22q11. Es erscheint also sinnvoll, beide Methoden in einer Studie zu bündeln (wie bereits bei einem erwachsenen Kollektiv durch Butcher et al., 2017 geschehen) und die Ergebnisse zusammen mit der klinischen Präsentation zu betrachten. Dies soll dazu beitragen, valide Biomarker für die Entwicklung neuropsychiatrischer Komorbiditäten beim DS22q11 zu finden.

1.6 Zusammenfassung

Beim DS22q11 handelt es sich um einen Hochrisiko-Faktor für eine Vielzahl neuropsychiatrischer Störungen. Das Mikrodeletionssyndrom wurde bereits sogar als „natürliches Modell“ psychischer Erkrankungen beschrieben (Fallgatter and Lesch, 2007).

Während bei Betroffenen nach Geburt zunächst die Behandlung somatischer Grundleiden – wie Herzfehler oder Immunschwäche – im Vordergrund steht, werden die Familien im Entwicklungsverlauf zunehmend mit psychiatrischen Erkrankungsbildern konfrontiert. Zu diesen Pathologien zählen u.a. Autismus-Spektrum-Störungen, ADHS, Angsterkrankungen, affektive Störungen, Schizophrenie-Spektrum-Störungen und Parkinson. Um den Familien rechtzeitig die nötige psychiatrische und psychologische Unterstützung bieten zu können, muss weiter nach möglichen erkennbaren Frühzeichen gefahndet werden. Angsterkrankungen sind beispielsweise im Zusammenhang mit dem DS22q11 bislang kaum erforscht.

Ziel der Studie ist es, phänotypische Auffälligkeiten beim DS22q11 zu identifizieren, die in Form von Biomarkern messbar sind und dabei helfen könnten, Hochrisikogruppen innerhalb des Syndroms frühzeitig identifizieren zu können. Von großem Interesse ist hierbei auch die Erkenntnis, dass viele der genannten Störungen in Zusammenhang mit dem dopaminergen System stehen. Isoliert vom Deletionssyndrom gibt es eine Vielzahl von Studien, die sich mit putativen Biomarkern dieser Erkrankungen beschäftigen. Veränderungen der olfaktorischen Funktion und der Echogenität der Hirnstammregion haben sich als erfolgversprechende Kandidaten erwiesen, die teilweise bereits Einzug in die Klinik gefunden haben.

1.7 Fragestellung und Hypothesen

(1) Ist die Echogenität der Substantia nigra beim DS22q11 verändert?

Hypothese: Bei Patient*innen mit DS22q11 lässt sich sonographisch eine Hyperechogenität der Substantia nigra nachweisen.

(2) Ist die Echogenität der Raphe beim DS22q11 verändert?

Hypothese: Bei Patient*innen mit DS22q11 lassen sich sonographisch Auffälligkeiten der Raphe nachweisen.

(3) Steht eine verminderte olfaktorische Funktion beim DS22q11 in Zusammenhang mit vermehrten testpsychologischen Auffälligkeiten komorbider neuropsychiatrischer Erkrankungen?

Hypothese: Veränderungen der olfaktorischen Funktion stehen mit vermehrten testpsychologischen Auffälligkeiten komorbider neuropsychiatrischer Erkrankungen in Zusammenhang.

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Es liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Würzburg vor (Antragsnummer 45/17).

2.2 Stichprobenbeschreibung

In die Studie eingeschlossen werden konnten Proband*innen im Alter von 4-44 Jahren, bei denen ein DS22q11 mittels einer genetischen Untersuchung (z.B. mittels FISH-Analyse) diagnostiziert wurde oder psychiatrisch gesunde Kontrollproband*innen. Ausschlusskriterien für Kontrollproband*innen waren das Vorliegen einer psychiatrischen Diagnose oder schwere somatische Erkrankungen (wie z.B. Epilepsie oder schwere Schädelverletzungen in der Anamnese). Es musste eine schriftliche Einwilligungserklärung der Proband*innen oder derer gesetzlichen Vertreter*innen vorliegen. Bei minderjährigen Proband*innen erfolgte die Studienteilnahme nach zusätzlicher schriftlicher Einwilligung durch die Sorgeberechtigten. Proband*innen konnten auch nur an einzelnen Teilen der Studie teilnehmen, wenn beispielsweise ihre kognitiven Fähigkeiten oder psychische Verfassung die Testdurchführung im vollen Umfang nicht zuließ. Kontrollproband*innen erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung für ihre Teilnahme.

In die finale Datenanalyse konnten bei der Riechtestung 62 Versuchspersonen eingeschlossen werden, bei der TCS-Untersuchung 76 Versuchspersonen. Dazu wurden von Mai 2017 bis Ende 2018 insgesamt 44 Proband*innen mit der Diagnose eines DS22q11 untersucht, wobei die Riechtestung in 13 Fällen nicht durchgeführt werden konnte. Abbruchkriterien waren eine unzureichende Konzentrationsfähigkeit, zu stark eingeschränkte kognitive Fähigkeiten (sodass die Instruktionen nicht verstanden werden konnten) oder eine Erkältungssymptomatik. Die transkranielle Sonographie konnte in fünf Fällen aufgrund eines unzureichenden Schallfensters nicht ausgewertet werden. Für eine Versuchsperson konnte bis zum Zeitpunkt der finalen Datenanalyse noch keine passende gesunde Kontrolle rekrutiert werden.

Charakterisierung der Patient*innengruppe Bei allen Proband*innen der Patient*innengruppe lag ein DS22q11 vor. Die Diagnose wurde jeweils im Vorfeld unabhängig von der Studienteilnahme mittels einer genetischen Untersuchung gestellt. Die jeweiligen Komorbiditäten werden im Folgenden tabellarisch zusammengefasst. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf den Anteil der Diagnosen innerhalb der Patient*innengruppe. Als Kontrollproband*innen wurden psychiatrisch gesunde Personen rekrutiert.

In unserer Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit DS22q11 fanden sich weniger häufig psychiatrische Komorbiditäten als in der Übersichtsarbeit von Schneider et al. 2014. ADHS lag in unserem Kollektiv nur bei 14,3 % der Patient*innen vor (gegenüber 32 % bei Schneider et al. 2014), schizophrene Störungen bei 3,6 % der Patient*innen (gegenüber 5,5 %), Angststörungen bei 17,9 % (gegenüber 35 %) und Autismus-Spektrum-Störungen bei 7,1 % (gegenüber 21,6 %). Lediglich affektive Störungen fanden sich in unserer Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit 7,1 % (gegenüber 7 %) etwas häufiger. Eine Vergleichbarkeit ist bei verschiedenen verwendeten psychiatrischen Diagnose-Instrumenten jedoch nur bedingt gegeben.

Bei den erwachsenen Patient*innen mit DS22q11 zeigten sich ebenfalls Abweichungen von den bisher veröffentlichten Daten. In unserer Patient*innengruppe lag bei keiner Versuchsperson eine Parkinson-Erkrankung (bei Mok et al. 6 % der über 35-jährigen Patient*innen) vor. Außerdem lag bei keiner Versuchsperson ein ADHS (15,6 % bei Schneider et al. 2014) oder eine Angststörung (25 % der Patient*innen bei Schneider et al. 2014) vor. Komorbiditäten aus dem Kreis der schizophrenen Störungen fanden sich in unserer Patient*innengruppe jedoch deutlich häufiger (54,6 % gegenüber 31,8 % bei Schneider et al. 2014). Affektive Störungen zeigten sich in unserem Patient*innenkollektiv ebenfalls häufiger als bei Schneider et al. 2014 (27,3 % gegenüber 17,8 %). Diagnosen aus dem Kreis der Autismus-Spektrum-Störungen waren in unserer Gruppe weniger häufig (9,1 % gegenüber 16,1 % bei Schneider et al. 2014).

Unter sonstigen Diagnosen wurden folgende Erkrankungen zusammengefasst: Somatisierungsstörung, nichtorganische Enkopresis, nichtorganische Enuresis, Enuresis nocturna et diurna, nichtorganische Schlafstörungen, rezeptive Sprachstörung, sonstige Störungen sozialer Funktionen mit Beginn in der Kindheit und auf den familiären Rahmen beschränkte Störungen des Sozialverhaltens.

*Tabelle 2: Übersicht neuropsychiatrischer Komorbiditäten in der Gruppe der Proband*innen mit DS22q11*

Diagnosen	Kinder und Jugendliche		Erwachsene	
	Häufigkeit (N = 28)	Prozent	Häufigkeit (N = 11)	Prozent
Angsterkrankungen	5	17,9 %	0	0
Affektive Erkrankungen	2	7,1 %	3	27,3 %
Entwicklungsstörungen	11	39,3 %	0	0
ADHS	4	14,3 %	0	0
Autismusspektrumstörungen	2	7,1 %	1	9,1 %
Intelligenzminderung	2	7,1 %	4	36,4 %
Psychose	1	3,6 %	6	54,5 %
Sonstige Diagnosen	8	28,6 %	1	9,1 %

2.3 Kontaktaufnahme

Die Rekrutierung erfolgte über die DS22q11-Spezialambulanz des Zentrums für psychische Gesundheit des Universitätsklinikums Würzburg. Fundamental war außerdem eine enge Zusammenarbeit mit der Selbsthilfeorganisation KiDS-22q11 e.V.

KiDS-22q11 e.V. ist ein im Jahr 2000 von Eltern betroffener Kinder gegründeter Selbsthilfeverein, der über 1000 Mitglieder im deutschsprachigen Raum umfasst. Ziel der Organisation ist es, vom DS22q11 Betroffene und deren Familien durch ein strukturiertes Netzwerk an Hilfsangeboten und den Austausch mit anderen Familien zu unterstützen. Dabei ist dem Verein auch die Förderung wissenschaftlicher Arbeit sehr wichtig. Herr Prof. Romanos und Herr Prof. Lesch sind langjährige Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats des Vereins, der das Zentrum für Psychische Gesundheit in Würzburg zum nationalen „Kompetenzzentrum Psyche“ benannte. KiDS-22q11 e.V. gab uns die Möglichkeit unser Forschungsvorhaben auf einer Wochenendveranstaltungen des Vereins vorzustellen, woraufhin sich viele Familien in Würzburg zur Teilnahme an der Studie meldeten. Außerdem wurde uns die Möglichkeit geboten, im Jugendcamp des Vereins und an einer der Wochenendveranstaltungen für betroffene Familien unsere Testungen außerhalb der Klinik durchzuführen.

2.4 Riechtestung mittels „Sniffin’ Sticks“

Für die Riechtestung wurden die sogenannten „Sniffin’ Sticks“ der Firma Burghart Messtechnik GmbH (Wedel, Deutschland) verwendet. Bei der Testung werden die Duftstoffe mithilfe von Filzstiften (14 cm lang, Diameter von 1,3 cm) präsentiert. Diese enthalten einen Tampon, der mit einem gelösten Duftstoff oder Lösungsmittel getränkt ist. Um die Gerüche zu präsentieren, wird die Kappe des Stifts abgenommen und die Stiftspitze für ca. 3 Sekunden in 2 cm Abstand an beiden Nasenlöchern vorbeibewegt (Hummel et al., 2007).

Das Prinzip der Schwellenbestimmung beruht auf einer Verdünnungsreihe. Der Test besteht aus 16 Stift-Triplets, von denen jeweils ein Stift Phenylethylalkohol in einer bestimmten Verdünnungsstufe enthält (1 = höchste Konzentration, 16 = geringste Konzentration). Der Duft wird von den meisten Proband*innen als Rosenduft wahrgenommen. Die anderen beiden Stifte des Triplets enthalten lediglich Lösungsmittel ohne Geruch. Der Versuchsperson wird im ersten Schritt mit dem Zielgeruch in höchster Konzentration vertraut gemacht. Danach setzt die Versuchsperson eine Augenmaske auf und wird aufgefordert, innerhalb eines präsentierten Triplets den Stift zu benennen, der den initial präsentierten Geruch enthält. Jeder Stift eines Triplets wird der Versuchsperson einmalig für ca. 3 Sekunden präsentiert. Die Versuchsperson muss sich entscheiden, auch wenn sie sich nicht sicher ist. Dieses Entscheidungsverfahren bezeichnet man als „three alternative forced choice (3-AFC)“ (Hummel et al., 2007). Der Versuchsperson wird nicht mitgeteilt, ob ihre Antwort korrekt war. Die Reihenfolge der Darbietung erfolgt in randomisierter Form. Begonnen wird die eigentliche Untersuchung mit der Bestimmung des Startpunktes. Hierzu wird mit dem Triplet 16 begonnen (geringste Duftkonzentration). Wird der richtige Stift nicht erkannt, wird mit der übernächsten Konzentrationsstufe fortgefahren (16 - 14 - 12 - 10 usw.). Der Versuchsperson werden solange Triplets präsentiert, bis sie zweimal in Folge im gleichen Triplet den richtigen Stift erkannt hat. Dieses Triplet bildet dann den Startpunkt. Zwischen jedem Triplet sollte eine ca. 20-sekündige Pause eingehalten werden.

Nach dem Startpunkt wird die nächsthöhere Verdünnung (geringere Duftstoffkonzentration) präsentiert. Wird diese zweimal hintereinander richtig erkannt, wird mit der nächsten Stufe genauso fortgefahren. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis die Versuchsperson einen Fehler macht. Dies legt den ersten Wendepunkt fest. Nun wird die nächstniedrigere Verdünnung (höhere Konzentration des Duftstoffes) präsentiert. Dies wird solange wiederholt, bis die Versuchsperson wieder zweimal in Folge die gleiche Stufe korrekt identifiziert hat. Hieraus entsteht der nächste Wendepunkt. Die Wendepunktbestimmung wird insgesamt

sechsmal durchgeführt. Die Schwelle wird nun aus dem Mittelwert der letzten vier Wendepunkte berechnet. Der erreichte Score liegt zwischen 1 (schlechtester Wert) und 16 (bester Wert). Die Dauer des Tests beträgt zwischen zehn und 20 Minuten (Hummel et al., 1997).

Der Diskriminationstest beruht ebenfalls auf dem 3-AFC-Verfahren. Auch hier werden der verblindeten Versuchsperson 16 Triplets nacheinander in gleichen zeitlichen Abständen in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Zwei Stifte des Triplets enthalten denselben Duftstoff, während ein Stift einen abweichenden Duftstoff enthält. Aufgabe der Versuchsperson ist es, den Stift innerhalb des Triplets zu identifizieren, der anders als die beiden anderen riecht. Es wird wieder jeder Stift nur einmalig präsentiert. Die dargebotenen Duftstoffe unterscheiden sich von Triplet zu Triplet. So ergibt sich ein Score zwischen 0 (kein Triplet richtig erkannt) und 16 (alles Triplets richtig erkannt) (Hummel et al., 2007).

2.5 Transkranielle Sonographie

Für die TCS-Messung wurde das Sonographiegerät MyLab GoldTM25 (Esaote S.p.A., Genua, Italien) eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein tragbares Ultraschallgerät, mit dem sowohl Standbilder als auch Videosequenzen der Untersuchung aufgenommen werden können.

Nach den Konsensus-Richtlinien (G. Becker and Berg, 2001; Walter et al., 2007) wurden folgende technische Voraussetzungen eingehalten: 2,5-MHz „phased array“-Sonde (Modell PA240 der Firma Esaote), Eindringtiefe von 14-16 cm und eine Messempfindlichkeit von 45 dB. Die Untersuchung dauerte je nach Schallbedingungen 10-15 Minuten.

Tabelle 3: Systemeinstellungen Sonographiegerät MyLab GoldTM25

Systemeinstellungen	
Ultraschallkopf	2,5 MHz phased array Sonde
Messempfindlichkeit	45 dB
Eindringtiefe	14-16 cm
Helligkeit	Individuell

Bei der Untersuchung sitzt die Versuchsperson auf einem Stuhl und lehnt den Hinterkopf gegen eine Stütze, sodass der Blick nach vorne gerichtet ist. Der Untersucher positioniert sich dahinter und platziert den mit einem herkömmlichen Ultraschall-Gel benetzten Schallkopf auf der

rechten bzw. linken Schläfe in Höhe des temporalen Schallfensters. Bei orthogonaler Ausrichtung stellt sich im Bild die orbitomeatale Ebene dar (Walter et al., 2007). In dieser zeigt sich in der Regel eine schmetterlingsförmige Struktur – das Mittelhirn – innerhalb derer sich SN, Raphe und Nucleus ruber abgrenzen lassen. Schwenkt man den Schallkopf um ca. 10° nach oben, lassen sich u.a. Thalamus und dritter Ventrikel darstellen (Walter et al., 2007). Begrenzt wird der dritte Ventrikel durch seine hyperechogenen Wände.

In unserer Studie wurden bei der Ultraschalluntersuchung durch den Untersucher Videoaufzeichnungen der Scans angefertigt. Das gespeicherte Material wurde über eine USB-Schnittstelle auf einen PC übertragen werden. Mithilfe der Software MyLab™ Desk Workstation erfolgte dann die Auswertung (Betriebssystem Windows™). Die drei verblindeten Rater wählten dabei zunächst gemeinsam aus den Videos vier Bilder pro Proband*in aus (orbitomeatale Ebene rechts und links, Thalamus-Ebene rechts und links). Bei Proband*innen mit nur einseitigem temporalen Schallfenster wurde die Auswertung einseitig durchgeführt. Nach dem Auswählen der Bilder erfolgte die Vermessung bzw. Bewertung der Strukturen unabhängig durch die drei Rater.

Zunächst wurde der im Vergleich zur Umgebung hypoechogene schmetterlingsförmige Hirnstamm umrandet (Markierung 1) und somit dessen Fläche berechnet. Im zweiten Schritt wurde die Substantia nigra in gleicher Weise vermessen (Markierung 2). Außerdem wurde der Nucleus ruber (falls sichtbar) identifiziert, um eine klare Abgrenzung von der Substantia nigra zu gewährleisten. Die Bewertung der Raphe erfolgt semiquantitativ (Becker, 1997). Sie wird in drei Grade eingeteilt: Grad 1 = nicht sichtbar, Grad 2 = hypoechogen/unterbrochen, Grad 3 = hyperechogen (Echogenität identisch mit der des Nucleus ruber oder der basalen Zisternen).

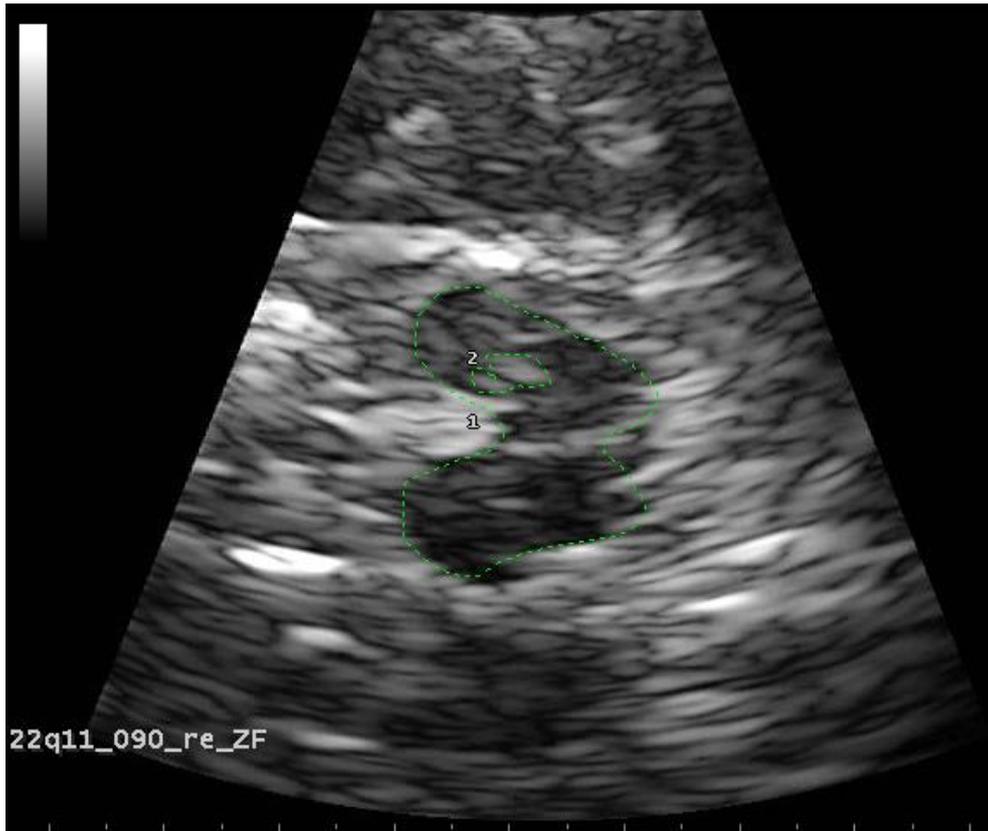


Abbildung 3: Orbitomeatale Ebene: Hirnstamm (1) und SN (2) wurden manuell umfahren (grüne gestrichelte Linie). Die Raphe wurde als unauffällig (Grad 3) bewertet.

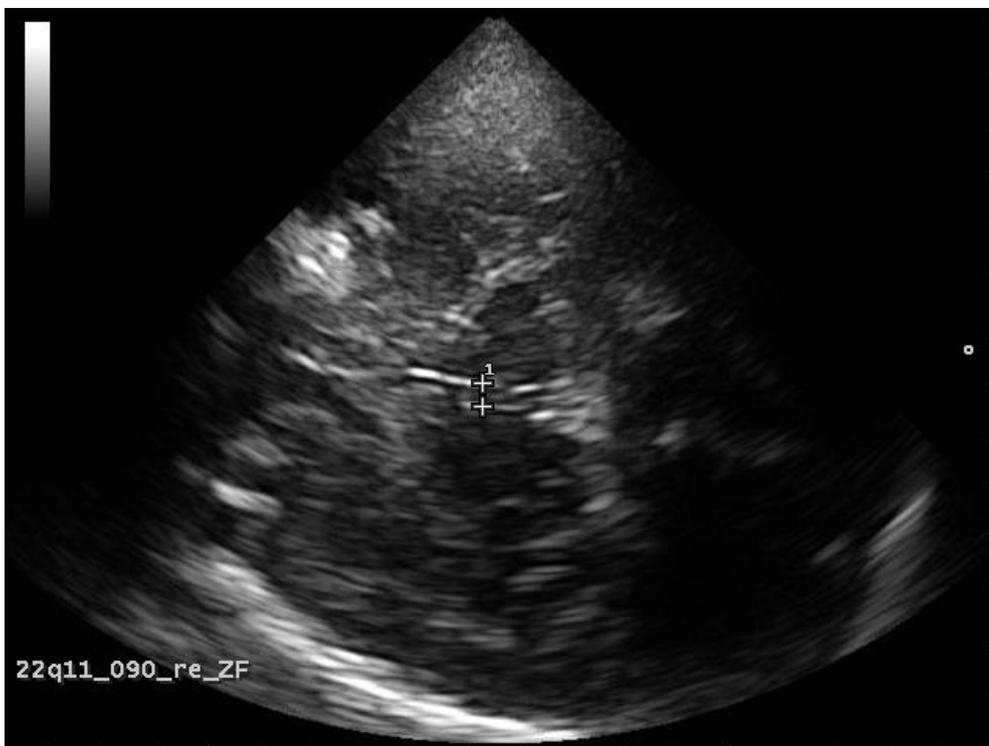


Abbildung 4: Thalamus-Ebene: Die Weite des 3. Ventrikels wurde manuell zwischen den beiden Kreuzen (+) bestimmt (1).

2.6 Untersuchungsplan

Patient*innen mit DS22q11, bei denen eine ausführliche klinische Statuserhebung in der Spezialambulanz in Würzburg erfolgte, wurde angeboten diese mit einer Studienteilnahme zu verbinden (Dauer: ca. zwei Tage). An den Vormittagen erfolgte die klinische Diagnostik unabhängig vom Studienkontext durch die zuständigen Psychologen und Ärzte der Spezialambulanz. Nachmittags fanden mit Einwilligung der Familien die Studienuntersuchungen statt.

Die TCS- und Riechuntersuchungen bildeten dabei nur einzelne Teile einer Studie größeren Umfangs. Diese beinhaltete außerdem:

- eine Blut- oder Speichelentnahme zur genetischen Untersuchung
- eine computerbasierte Testung zur Angstgeneralisierung und
- eine Testung zur Interozeption („Schandry-Task“), bei der die Fähigkeit untersucht wurde, die eigene Herzfrequenz zu schätzen.

Alternativ bestand die Möglichkeit, an Testterminen außerhalb der Klinik teilzunehmen (sog. externe Datenerhebung). Diese Testungen wurden im Rahmen von Veranstaltungen des Selbsthilfevereins KiDS-22q11 e.V. durchgeführt. Bei diesen Proband*innen wurde die klinische Diagnostik in verkürzter Form durchgeführt (siehe Tabelle 5).

Kinder und Jugendliche Zur Intelligenz- und Entwicklungsdiagnostik wurden je nach Altersstufe und sprachlichen Fähigkeiten verschiedene Unterformen des Wechsler-Intelligenztests verwendet (siehe Tabelle 4). Der WNV ist ein nonverbaler Intelligenztest. Damit ist er geeignet für Proband*innen mit Sprach-/Hörstörungen. Die Instruktionen erfolgen unterstützt durch Bilder (Petermann, 2014).

*Tabelle 4: Übersicht Intelligenzdiagnostik im Kinder- und Jugendalter. *gewähltes Instrument bei mobiler Testung in Kurzform.*

Intelligenztest	Alter (Jahre)
WPPSI-III	3;0-7;2
WISC-V	7;3-16;11
WAIS-IV	ab 17;0
WNV*	4;0-21

Zur Diagnostik der wichtigsten psychischen Störungen des Kinder- und Jugendalters nach DSM-5 und ICD-10 wurde das klinische Interview Kinder-DIPS (Diagnostisches Interview für psychische Störungen) durchgeführt. Hierbei werden nicht nur die betroffenen Kinder und Jugendlichen befragt, sondern parallel auch Elternteile oder sonstige Bezugspersonen (Margraf and al., 2017). Ein Screening auf komorbide Psychopathologien erfolgte außerdem mithilfe der CBCL (6-18 Jahre). Hierbei werden aus Sicht der Eltern/Erziehungspersonen Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten, somatische Beschwerden und soziale Kompetenzen von Kindern und Jugendlichen bewertet. Mit dem YSR (11-18 Jahre) werden identische Items im Selbsturteil aus Sicht des Jugendlichen erfasst (Doepfner et al., 2014b).

Zur Erfassung von ADHS-Symptomatik wurden als Fremdbeurteilungsbögen für das Kindergartenalter (3-7 Jahre) der FBB-ADHS-V und für das Schulalter (4-17 Jahre) der FBB-ADHS verwendet. Mit diesen wird von Eltern bzw. Erziehern die Schwere der Kernsymptome von ADHS auf einer vierstufigen Skala bewertet. Nach Möglichkeit kam zudem der SBB-ADHS (11-17 Jahre) zur Selbstbeurteilung zum Einsatz. Die genannten Fragebögen sind Teil des diagnostischen Systems „DISYPS-II“ (Doepfner et al., 2008).

Als Fremdbeurteilungsbögen zur Erfassung von Angstsymptomen wurden im Kindergartenalter (3-6 Jahre) der VSK (Koglin and Petermann, 2016) und im Schulalter (4-17 Jahre) der FBB-ANZ (Doepfner et al., 2008) verwendet. Mit dem PHOKI (8-18 Jahre) werden spezifische Phobien vor Objekten und Situationen auf einer dreistufigen Skala bewertet (Doepfner et al., 2006). Mit dem STAIK (8-16 Jahre) werden State- und Trait-Angst erfasst. Der KASI (6-17 Jahre) dient zur Erfassung der Angstsensitivität im Kinder- und Jugendalter (S. Schneider et al., 2009). Störungsspezifisch wurde der SPAIK (8-16 Jahre) für soziale Phobien (Melfsen et al., 2001), der PAF (ab 14 Jahre) für Prüfungsangst (Hodapp et al., 2011) und die FSSM (3-18 Jahre) für selektiven Mutismus eingesetzt (Gensthaler and Schwenck, 2015).

Die Diagnostik bezogen auf Autismusspektrumstörungen erfolgte mittels den Fremdbeurteilungsverfahren FSK (Bölte and Poustka, 2006) und MBAS (Kamp-Becker et al., 2005). Bei Auffälligkeiten wurde eine ausführliche Diagnostik mittels ADI-R (Bölte et al., 2006) und ADOS-2 (Poustka et al., 2016) angeschlossen.

Zur Diagnostik von depressiven Störungen wurde der Fremdbeurteilungsbogen FBB-DES (4-17 Jahre) (Doepfner et al., 2008) und der Selbstbeurteilungsbogen DIKJ (8-12 Jahre) (Stiensmeier-Pelster et al., 2014) verwendet. Nach Möglichkeit kamen zudem Fragebögen zur

Selbstbeurteilung zur Anwendung: DTGA (7-17 Jahre) (Esser et al., 2013) und BDI-II (ab 13 Jahren) (Wintjen and Petermann, 2010).

Das Screening nach Anzeichen einer Psychose erfolgte anhand von Anamnese und Psychopathologischem Befund. Ab dem Jugendalter kamen zur Erfassung einer Psychose-Symptomatik außerdem PANSS (Kay et al., 1987) und ESI (Maß, 2004) zum Einsatz.

Bezüglich Störungen des Sozialverhaltens wurden als Fremdbeurteilungsverfahren VSK (3-6 Jahre) (Koglin and Petermann, 2016) und FBB-SSV (4-17 Jahre) (Doepfner et al., 2008) angewandt.

Bei Testungen außerhalb der Klinik (sog. externe Datenerhebung) musste die klinische Diagnostik verkürzt werden, um eine zeitliche und personelle Durchführbarkeit zu ermöglichen (siehe Tabelle 5).

Table 5: Übersicht testpsychologische Diagnostik im Kinder- und Jugendalter. Die bei Testungen außerhalb der Klinik verwendeten Verfahren sind mit • markiert.

Einsatzbereich	Instrument	Externe Datenerhebung
Screening	Kinder-DIPS	
	CBCL	•
	YSR	•
ADHS	FBB-ADHS-V	•
	FBB-ADHS	•
	SBB-ADHS	
Angststörungen	VSK	
	FBB-ANZ	•
	PHOKI	
	STAIK	•
	KASI	•
	SPAIK	
	PAF	
Selektiver Mutismus	FSSM	
Autismusspektrumstörungen	FSK	•
	MBAS	•
	ADI-R	
	ADOS-2	
Depressive Störungen	FBB-DES	•
	DIKJ	•
	DTGA	
	BDI-II	
Psychose	PANSS	•
	ESI	
Störungen des Sozialverhaltens	VSK	
	FBB-SSV	•

Erwachsene Bei erwachsenen Proband*innen (> 18 Jahre) erfolgte eine Vorstellung der Patient*innen mit DS22q11 in der Spezialambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg bei einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie.

Zur Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus wurde der MWT-B angewendet. Bei diesem Test muss die Versuchsperson aus jeweils fünf Begriffen entscheiden, welches Wort tatsächlich existiert (Beispiel: Nale - Sahe - Nase - Nesa - Sehna). Insgesamt gibt es 37 Items. Vorteile ergeben sich aus der kurzen Bearbeitungszeit im Vergleich zu einer ausführlich Intelligenz-Diagnostik (Lehrl, 2005). Der MWT-B zeigt eine hohe Korrelation mit dem Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene-Revision Verbal- und Gesamt-IQ (Satzger et al., 2002).

Bei der MDS-UPDRS (Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale) handelt sich um die am häufigsten eingesetzte Bewertungsskala für Symptome der Parkinson-Erkrankung. Sie besteht aus vier Teilen: Teil I (Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht-motorische Aspekte), Teil II (Erfahrungen des täglichen Lebens – motorische Aspekte), Teil III (motorische Untersuchung) und Teil IV (motorische Komplikationen). Alle Items werden durch die Proband*innen oder Untersucher auf einer fünfstufigen Skala bewertet (Goetz et al., 2007). In der Studie wurden Teil I - III eingesetzt, da Teil IV in der Regel erst bei manifestem Morbus Parkinson von Relevanz ist und dies bei keinem Studienteilnehmer vorlag.

Als Selbstbeurteilungsverfahren zu Symptomen von ADHS im Erwachsenenalter wurde die Adult Self Report Scale (ASRS) verwendet. Sie erfragt die Häufigkeit des Auftretens von 18 ADHS-Symptomen in den letzten 6 Monaten (Kessler et al., 2005).

Zur Erfassung der Angstsensitivität einer Person wurde der Angstsensitivitätsindex-3 (ASI-3) als Selbstbeurteilungsverfahren angewendet. Dabei ist die Angstsensitivität definiert als Furcht vor Angstsymptomen, die mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems einhergehen. Beispiele sind bspw. ein schneller Herzschlag, Schwitzen oder Übelkeit. Diese Erregungssymptome werden gefürchtet und rufen einen Widerwillen hervor. Die Versuchsperson muss insgesamt 18 Items auf einer fünfstufigen Skala bewerten (Kemper et al., 2009).

Das Beck Angst-Inventar (BAI) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Schwere von Angst bei Erwachsenen und Jugendlichen (Margraf and Ehlers, 2007). Sie besteht aus 21 deskriptiven Aussagen, die zutreffen können, wenn man Angst verspürt. Diese Aussagen

werden von der Versuchsperson auf einer vierstufigen Skala bewertet. Durch die Kombination mit dem BDI-II können Angst und Depressionen differenziert werden. Die Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS) (Bandelow, 2016) dient der Erfassung des Schweregrads der Symptome bei Patient*innen mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie. Sie enthält verschiedene Items aus Bereichen, die die Lebensqualität bei Patient*innen mit Panikstörungen einschränken: Panikattacken, agoraphobische Vermeidung, antizipatorische Angst, Einschränkung und Gesundheitsbefürchtungen (Bandelow, 2016). Zur Selbstbeschreibung von Angst wurde der State-Trait-Angstinventar (STAI-G) verwendet. Dieses besteht aus einem Teil zur Erfassung der State-Angst (also des momentanen Zustands), Form X1, und einem anderen Teil zur Erfassung der Trait-Angst (also der im Allgemeinen empfundenen Angst), Form X2. So kann zwischen akuter Angst und Angst als Dauerzustand unterschieden werden (Laux et al., 1981).

Positive-and-negative-affect-Schedule (PANAS) (Troja et al., 2017) ist ein Fragebogen zur Erfassung positiver und negativer affektiver Zustände. Er besteht aus 20 Adjektiven: 10 positive Empfindungen (z.B. freudig erregt, interessiert etc.) und 10 negative Empfindungen (z.B. bekümmert, gereizt etc.). Die Versuchsperson bewertet auf einer fünfstufigen Skala, wie stark diese Adjektive für ihn zutreffen (Breyer and Bluemke, 2016).

Beim Becker-Depressions-Inventar (BDI-II) handelt es sich um ein Instrument zur Beurteilung der Schwere einer Depression bei Jugendlichen (ab 13 Jahren) und Erwachsenen. Der Befragte kann zu 21 Symptomen einer Depression jeweils eine aus vier Aussagen wählen, die am besten beschreibt, was er in den vergangenen zwei Wochen gefühlt hat (Wintjen and Petermann, 2010).

Das Eppendorfer Schizophrenie Inventar (ESI) dient der Erfassung von subjektiven kognitiven Dysfunktionen, die charakteristisch für Schizophrenie sind. Es besteht aus 40 Items, die sich auf die Skalen Aufmerksamkeits- und Sprachbeeinträchtigung, Beziehungsideen, akustische Unsicherheit, Wahrnehmungsabweichung sowie die Kontrollskala Offenheit verteilen (Maß, 2004).

Tabelle 6: Übersicht testpsychologische Diagnostik im Erwachsenenalter.

Einsatzbereich	Instrument
Intelligenzdiagnostik	MWT-B
Parkinson	MDS-UPDRS
ADHS	ASRS
Angststörungen	ASI-3
	BAI
	PAS
	STAI-G X1/X2
Affektive Störungen	PANAS positiv/negativ
Depressive Störungen	BDI-II
Psychose	ESI

2.7 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS 25 (SPSS Statistics, IBM, Deutschland). Ergebnisse der deskriptiven Statistik wurden als arithmetische Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) angegeben. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Ein Wert bis $p < 0,1$ wurde als Signifikanz auf Trendniveau interpretiert.

Bei der Analyse intervallskalierter Daten wurde als Voraussetzung für Varianzanalysen die Normalverteilungsannahme mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnoff-Tests geprüft. Bestätigte sich diese, so wurden einfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt und Zusammenhänge mittels Pearson-Korrelationen berechnet. War keine Normalverteilung gegeben, wurde mit non-parametrischen Verfahren (Mann-Whitney-U-Test, Spearman's rho Korrelationskoeffizienten) auf Gruppenunterschiede und Zusammenhänge geprüft. Für kategoriale Daten wurde auf Zusammenhänge mittels Chi²-Test untersucht. Die Stärke korrelativer Zusammenhänge wurde nach den in Tabelle 7 dargestellten Konventionen beurteilt.

*Tabelle 7: Einstufung der Korrelationskoeffizienten angelehnt an Zöfel (Zöfel, 2003); *gilt für positive wie negative Werte*

Korrelationskoeffizient*	Einstufung
$r \leq 0,2$	Sehr geringe Korrelation
$0,2 < r \leq 0,5$	Geringe Korrelation
$0,5 < r \leq 0,7$	Mäßige Korrelation
$0,7 < r \leq 0,9$	Hohe Korrelation
$0,9 < r \leq 1$	Sehr hohe Korrelation

Um den Einfluss von IQ und Alter auf die abhängigen Variablen zu kontrollieren, wurden zunächst die Voraussetzungen für eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) geprüft. Dafür wurde mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede zwischen 22q11- und Kontrollgruppe in Bezug auf die möglichen Kovariaten IQ und Alter getestet. Zeigte sich hier kein Gruppenunterschied, wurde als zweite Voraussetzung einer Kovarianzanalyse die Homogenität der Regressionssteigungen (ANCOVA) geprüft. Eine Variable wurde als Kovariate aufgenommen, wenn der Interaktionsterm Gruppe*Kovariate nonsignifikant war.

Um eine möglichst hohe Qualität der TCS-Parameter zu gewährleisten, erfolgte die Interrater-Reliabilitätsbestimmung für intervallskalierte Daten (Beurteilung von SN und 3. Ventrikel)

mittels des Intraklassenkorrelationskoeffizienten und für kategoriale Daten mittels Fleiss' Kappa (Beurteilung der Raphe). Zeigte sich eine ausreichend hohe Übereinstimmung, wurden für intervallskalierte Daten Mittelwerte der drei Untersucher (J.G., J.H. und Z.F.) berechnet. Für kategoriale Daten wurde ein Konsensurteil gebildet. Die Einstufung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten erfolgte nach Cicchetti (1994) anhand der unten stehenden Tabelle.

Tabelle 8: *Einstufung der Intraklassenkorrelationskoeffizienten nach Cicchetti (Cicchetti, 1994)*

Intraklassenkorrelationskoeffizient	Einstufung
< 0,4	Schlecht
0,4 - 0,59	Durchschnittlich
0,6 - 0,74	Gut
≥ 0,75	Sehr gut

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse TCS

In die endgültige Datenanalyse des TCS-Samples wurden insgesamt 76 Versuchspersonen (N = 38 aus der Kontrollgruppe und N = 38 aus der 22q11-Gruppe) miteinbezogen. Die Kontrollen wurden anhand von passendem Geschlecht und Alter ausgewählt. Von der Datenanalyse ausgeschlossen wurden Proband*innen mit beidseitig unzureichendem temporalen Schallfenster, bei denen sich das Mittelhirn sonographisch nicht oder nur unzureichend deutlich darstellen ließ. Dies war bei fünf 22q11-Patient*innen gegeben. In diesen Fällen wurden keine Kontrollen rekrutiert.

3.1.1 Deskriptive Statistik TCS

Tabelle 9 zeigt die deskriptive Statistik des TCS-Samples. Das Durchschnittsalter der Kontrollproband*innen lag bei $14,9 \pm 8,2$ Jahren, das der 22q11-Proband*innen bei $14,7 \pm 8,1$ Jahren. Die Geschlechterverteilung lag mit insgesamt 44 männlichen gegenüber 32 weiblichen Proband*innen auf Seiten des männlichen Geschlechts (Abb. 5). Der IQ-Wert unterschied sich zwischen den beiden Gruppen (Kontrollen: $m = 109,7 \pm 16,4$; 22q11: $m = 77,1 \pm 14$).

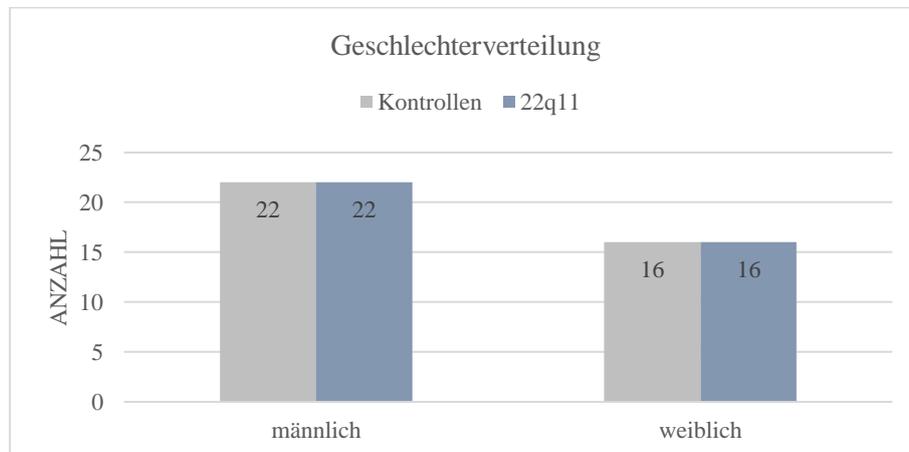


Abbildung 5: Geschlechterverteilung TCS

Tabelle 9: Übersicht Mittelwerte (*m*), Standardabweichungen (*SD*) und zweiseitige Signifikanzen (*p*) von Alter, IQ, SN, 3. Ventrikel und Summenwerten der Fragebögen im Gruppenvergleich (Kontrollen und 22q11). Signifikante Gruppenunterschiede sind **fett** markiert.

	Kontrollen (<i>m</i> ± <i>SD</i>)	22q11 (<i>m</i> ± <i>SD</i>)	<i>p</i>
Alter	14,9 ± 8,2	14,7 ± 8,1	0,933
IQ	109,7 ± 16,4	77,1 ± 14,0	< 0,001
Echogene Fläche der SN (mm²)	14,2 ± 8,8	12,4 ± 6,1	0,317
Weite des 3. Ventrikels (mm)	3,2 ± 0,7	3,5 ± 0,9	0,221
Kindersample			
CBCL	15,0 ± 19,3	50,3 ± 23,52	< 0,001
DIKJ	3,3 ± 2,7	15,7 ± 8,7	< 0,001
FBB-ADHS Gesamtscore	0,3 ± 0,4	1,2 ± 0,5	< 0,001
FBB-ADHS Unaufmerksamkeit	0,4 ± 0,6	1,7 ± 0,6	< 0,001
FBB-ADHS Hyperaktivität/Impulsivität	0,2 ± 0,3	0,8 ± 0,7	0,003
FSK	5,5 ± 4,4	9,0 ± 4,8	0,042
MBAS	25,9 ± 18,6	79,0 ± 28,4	< 0,001
Erwachsenensample			
ASI	20,6 ± 12,1	24,8 ± 21,4	0,612
ASRS Gesamtsumme	25,3 ± 6,0	34,9 ± 12,9	0,067
ASRS Unaufmerksamkeit	13,9 ± 3,2	20,3 ± 6,3	0,019
ASRS Hyperaktivität/Impulsivität	11,4 ± 3,1	14,6 ± 8,3	0,301
BAI	4,9 ± 5,2	13,1 ± 14,7	0,197
BDI 2	4,0 ± 3,1	15,4 ± 11,7	0,019
ESI	3,5 ± 2,4	20,4 ± 14,8	0,014
MDS-UPDRS motorisch	2,0 ± 1,8	4,9 ± 4,5	0,064
MDS-UPDRS nicht-motorisch	0,1 ± 0,3	6,8 ± 4,7	0,003
MDS-UPDRS Untersuchung	0,2 ± 0,6	12,5 ± 10,5	0,005
PANAS positiv	28,4 ± 3,6	28,4 ± 7,4	0,999
PANAS negativ	12,2 ± 1,9	20,0 ± 5,6	0,005
PAS	0,2 ± 0,3	1,9 ± 2,5	0,093
STAI-G X1	35,6 ± 8,5	42,7 ± 9,9	0,112
STAI-G X2	34,7 ± 10,0	46,0 ± 9,8	0,024

Bei der Betrachtung testpsychologischer Auffälligkeiten musste eine Unterteilung in Erwachsenen- und Kindersample unternommen werden, da zur Diagnostik unterschiedliche Testinstrumente verwendet wurden (siehe Tabelle 9). Korrelationen wurden gruppenübergreifend (Kontroll- und 22q11-Proband*innen) berechnet.

In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen zeigten sich Unterschiede in den Mittelwerten der zur psychologischen Diagnostik eingesetzten Fragebögen. Versuchspersonen der Gruppe 22q11 erzielten höhere Mittelwerte ($p < 0,05$) bei CBCL, DIKJ, FBB-ADHS, FSK und MBAS.

In der Gruppe der Erwachsenen erzielten die Versuchspersonen des 22q11-Samples im Mittel höhere Werte ($p < 0,05$) in der Diagnostik mittels ASRS (Unaufmerksamkeit), BDI 2, ESI, MDS-UPDRS (nicht-motorisch und Untersuchung), PANAS negativ und STAI-G X2.

3.1.2 Interrater-Reliabilität der TCS-Messung

Um eine möglichst hohe Qualität der Daten der TCS-Untersuchung zu sichern, wurden pro Messwert jeweils drei unabhängige Messungen (durch die Untersucher J.G., J.H. und Z.F.) durchgeführt. Bezüglich der erhobenen Daten der SN ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den Untersuchern ($p < 0,001$; $r = 0,895$). Bei den Messungen des 3. Ventrikels zeigte sich ebenfalls eine sehr gute Übereinstimmung ($p < 0,001$; $r = 0,918$).

Bei der Reliabilitätsprüfung der Beurteilung der Echogenität der Raphe ergab sich eine moderate Übereinstimmung (Fleiss' Kappa = 0,50).

3.1.3 Substantia nigra

Zwischen der Kontroll- und der 22q11-Gruppe zeigte sich kein Gruppenunterschied in Bezug auf die Größe des echogenen Bereichs der SN ($p = 0,317$). Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Alter und SN ($r = 0,235$; $p = 0,041$). Für die Korrelation zwischen den IQ-Werten und SN ergab sich kein signifikantes Ergebnis.

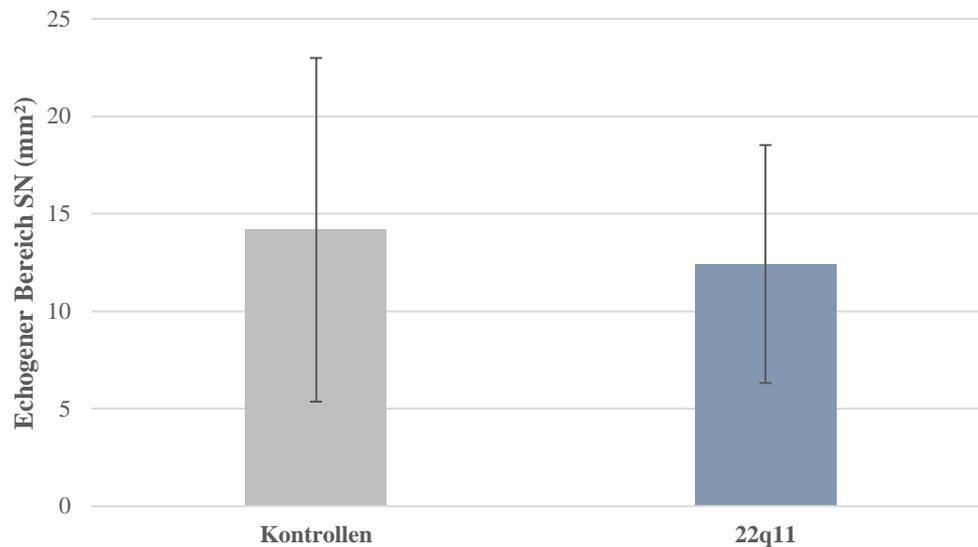


Abbildung 6: Darstellung der mittleren Fläche des echogenen Bereichs der SN (mm²) und deren Standardabweichung. Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen Kontrollen und 22q11-Gruppe ($p = 0,317$). Korrelation Alter - SN ($r = 0,235$; $p = 0,041$).

Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen klinischen Auffälligkeiten und SN untersucht. Hierfür mussten aufgrund unterschiedlicher Testinstrumente bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen die Gruppen getrennt betrachtet werden. Es wurde die Korrelation zwischen der SN und den Summenwerten in den Fragebögen ASRS, BDI 2, ESI und MDS-UPDRS bei Erwachsenen und FBB-ADHS bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Hierbei ergaben sich in der Gruppe der Erwachsenen signifikante negative Korrelationen zwischen SN und MDS-UPDRS motorisch ($r = -0,571$; $p = 0,009$) und MDS-UPDRS Untersuchung ($r = -0,457$; $p = 0,037$). Außerdem ergab sich eine negative Korrelation auf Trendniveau zwischen SN und MDS-UPDRS nicht-motorisch ($r = -0,398$; $p = 0,083$) sowie zwischen SN und BDI 2 ($r = -0,593$; $p = 0,071$), sonst zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse (alle $ps > 0,168$). Bei den Kindern und Jugendlichen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse (alle $ps > 0,191$).

3.1.4 Raphe

In der Datenanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Raphe-Echogenität und der Gruppenzugehörigkeit ($\chi^2 = 6,7; p = 0,035$). In der Kontrollgruppe war die Raphe in allen 38 Fällen durchgängig sichtbar. In der 22q11-Gruppe war die Raphe in einem Fall nicht sichtbar und in 5 Fällen nur teilweise sichtbar oder unterbrochen (Abb. 7).

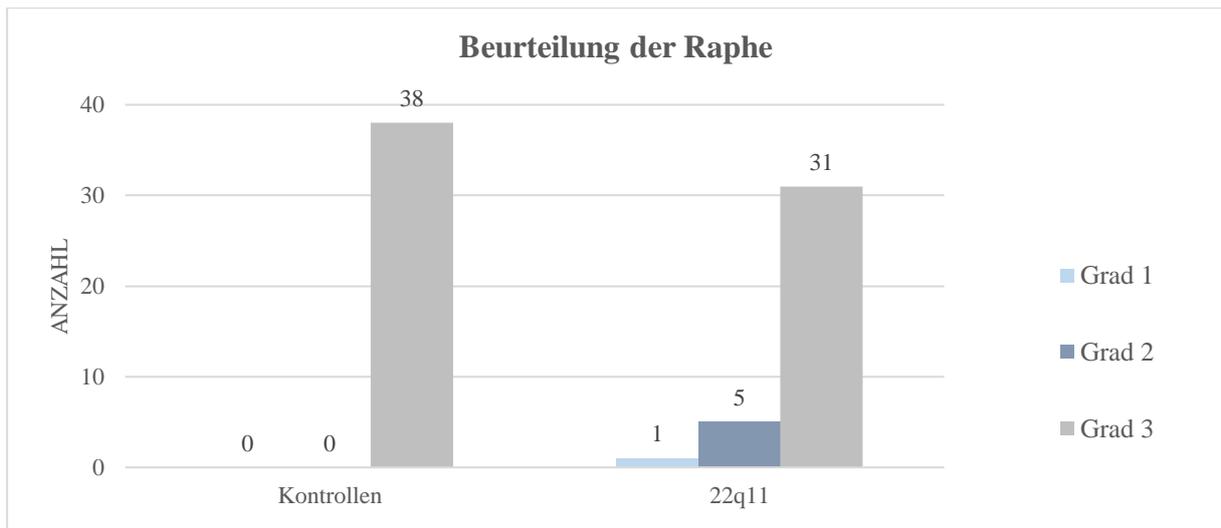


Abbildung 7: Darstellung der kategorialen Beurteilung der Echogenität der Raphe. Zusammenhang zwischen Raphe-Echogenität und Gruppenzugehörigkeit ($\chi^2 = 6,7; p = 0,035$).

Eine Untersuchung hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen klinischen Auffälligkeiten in der psychologischen Diagnostik und der Echogenität der Raphe wurde wegen der geringen Zellbesetzung (nur $N = 6$ Proband*innen mit Auffälligkeit der Raphe, $N = 69$ durchgängig sichtbare Raphe) nicht durchgeführt.

3.1.5 Dritter Ventrikel

Zwischen der Kontroll- und der 22q11-Gruppe zeigte sich kein Gruppenunterschied in Bezug auf die Weite des dritten Ventrikels ($p = 0,221$). In der Korrelationsanalyse ergab sich kein Zusammenhang zwischen Alter und der Weite des 3. Ventrikels ($r = 0,235$; $p = 0,041$).

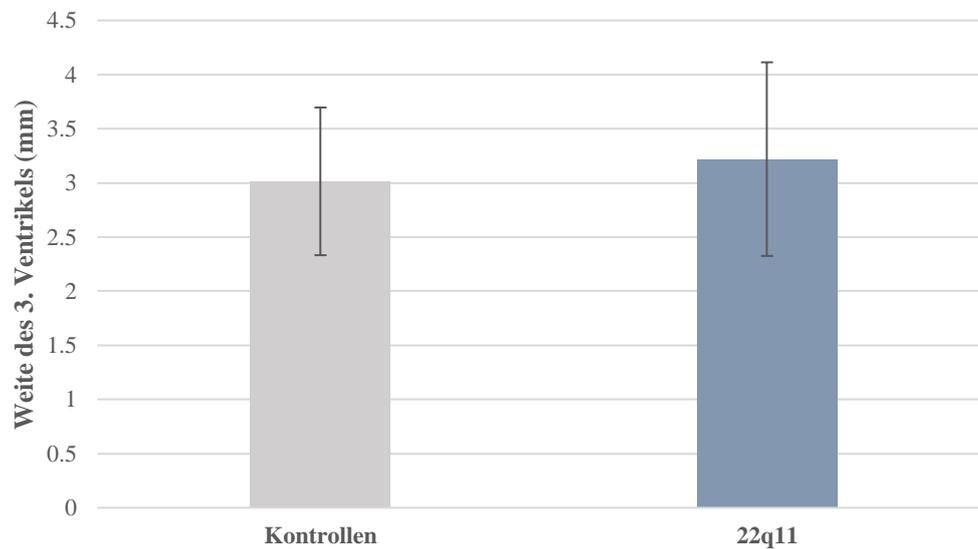


Abbildung 8: Darstellung der mittleren Weite des dritten Ventrikels (mm) und deren Standardabweichung. Kein Gruppenunterschied zwischen Kontrollen und 22q11-Gruppe ($p = 0,221$).

3.2 Ergebnisse Riechtestung

In die endgültige Datenanalyse des Riech-Samples wurden insgesamt 62 Versuchspersonen einbezogen. Die Kontrollen wurden anhand von passendem Geschlecht und Alter ausgewählt. In 3 Fällen konnten aufgrund von Verständnis- bzw. Konzentrationsproblemen in der 22q11-Gruppe nicht beide Teile der Riechtestung durchgeführt werden, sondern lediglich der Diskriminationstest. 13 Proband*innen aus dem 22q11-Patient*innenkollektiv mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da keine der beiden Riechtestungen durchgeführt werden konnten. In diesem Fall wurden keine Kontrollen rekrutiert.

3.2.1 Deskriptive Statistik Riechen

Tabelle 10 zeigt die deskriptiven Statistiken des Riech-Samples. Das Durchschnittsalter der Kontrollproband*innen lag bei $15,8 \pm 8,5$ Jahren, das der 22q11-Proband*innen bei $15,7 \pm 8,5$ Jahren. In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen wurden insgesamt 42 Proband*innen zwischen 6 und 17 Jahren in die Datenanalyse miteinbezogen ($m = 11,1 \pm 3,4$ Jahre), 30 Proband*innen davon waren männlichen Geschlechts. In der Gruppe der Erwachsenen wurden die Daten von insgesamt 20 Proband*innen zwischen 19 und 44 Jahren ausgewertet ($m = 25,1 \pm 7,0$ Jahre), davon waren 8 Probanden männlich. Die Geschlechterverteilung lag mit insgesamt 38 männlichen Probanden gegenüber 24 weiblichen Probandinnen zugunsten des männlichen Geschlechts (Abb. 9). Der IQ-Wert unterschied sich in den beiden Gruppen (Kontrollen: $m = 104,6 \pm 13,5$; 22q11: $m = 76,9 \pm 14,5$).

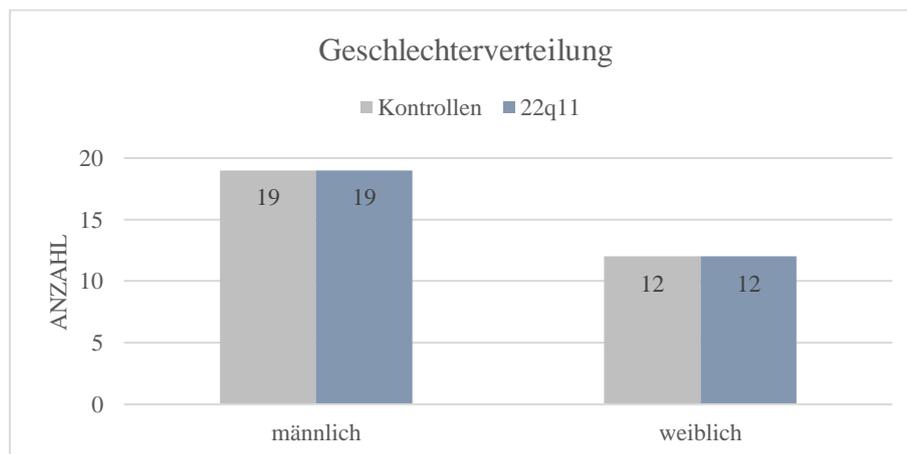


Abbildung 9: Geschlechterverteilung Riechtestung

Tabelle 10: Übersicht Mittelwerte (*m*), Standardabweichungen (*SD*) und zweiseitige Signifikanzen (*p*) von Alter, IQ, Sensitivität, Diskrimination und Summenwerten der Fragebögen im Gruppenvergleich (Kontrollen und 22q11). Signifikante Gruppenunterschiede sind **fett** markiert.

	Kontrollen (<i>m</i> ± <i>SD</i>)	22q11 (<i>m</i> ± <i>SD</i>)	<i>p</i>
Alter	15,8 ± 8,5	15,7 ± 8,5	0,954
IQ	104,6 ± 13,5	76,9 ± 14,5	< 0,001
Olfaktorische Sensitivität	9,0 ± 3,0	5,5 ± 2,7	< 0,001
Olfaktorische Diskrimination	12,3 ± 2,8	8,6 ± 2,4	< 0,001
Kindersample			
CBCL	1,5 ± 2,1	51,7 ± 24,0	0,014
DIKJ	2,3 ± 2,1	15,2 ± 8,4	0,024
FBB-ADHS Gesamtscore	0,2 ± 0,4	1,2 ± 0,5	0,003
FBB-ADHS Unaufmerksamkeit	0,5 ± 0,8	1,7 ± 0,5	0,002
FBB-ADHS Hyperaktivität/Impulsivität	0,0 ± 0,0	0,8 ± 0,7	< 0,001
Erwachsenensample			
ASI	22,1 ± 11,8	27,9 ± 20,6	0,498
ASRS Gesamtsumme	26,4 ± 5,0	37,2 ± 11,6	0,037
ASRS Unaufmerksamkeit	14,6 ± 2,6	21,4 ± 5,6	0,011
ASRS Hyperaktivität/Impulsivität	11,9 ± 2,9	15,8 ± 8,0	0,223
BAI	4,6 ± 5,4	13,7 ± 16,0	0,230
BDI 2	4,2 ± 3,2	17,4 ± 10,8	0,011
ESI	3,8 ± 2,2	22,3 ± 14,9	0,017
MDS-UPDRS motorisch	2,1 ± 1,9	5,5 ± 4,3	0,039
MDS-UPDRS nicht-motorisch	0,1 ± 0,3	7,6 ± 4,2	0,002
MDS-UPDRS Untersuchung	0,2 ± 0,6	13,9 ± 10,1	0,004
PANAS positiv	28,4 ± 3,8	28,4 ± 7,4	0,989
PANAS negativ	12,3 ± 2,0	20,0 ± 5,6	0,006
PAS	0,2 ± 0,3	2,1 ± 2,6	0,089
STAI-G X1	35,8 ± 9,0	44,6 ± 8,5	0,056
STAI-G X2	35,3 ± 10,4	47,9 ± 8,5	0,017

In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen zeigten sich Unterschiede in den Mittelwerten der zur psychologischen Diagnostik eingesetzten Fragebögen. Versuchspersonen der Gruppe 22q11 erzielten höhere Mittelwerte ($p < 0,05$) bei CBCL, DIKJ und FBB-ADHS. In der Gruppe der Erwachsenen erzielten die Versuchspersonen des 22q11-Samples höhere Mittelwerte

($p < 0,05$) in der Diagnostik mittels ASRS (Gesamtsumme und Unaufmerksamkeit), BDI 2, ESI, MDS-UPDRS, PANAS negativ und STAI-G X2.

3.2.2 Ergebnis der Prüfung der Voraussetzungen für Kovarianzanalysen zum Einfluss von Alter und IQ auf die olfaktorische Sensitivität bzw. Diskrimination

Um zu prüfen, ob das Alter oder der IQ der Proband*innen einen Einfluss auf die olfaktorische Leistung hat, wurden Korrelationen zwischen den olfaktorischen Parametern (Sensitivität bzw. Diskriminationsfähigkeit) mit dem Alter wie auch mit dem IQ berechnet. Für das Alter und die Sensitivität ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($r = 0,283$; $p = 0,030$). Für die Diskrimination zeigte sich ein Trendeffekt ($r = 0,246$; $p = 0,054$). Beim IQ zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang für Sensitivität ($r = 0,563$; $p < 0,001$) und Diskrimination ($r = 0,601$; $p < 0,001$).

Es wurde auf Gruppenunterschiede für Alter und IQ untersucht. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim IQ zwischen der Kontroll- und der 22q11-Gruppe ($r = 7,664$; $p < 0,001$). Somit konnte der IQ nicht in Kovarianzanalysen miteinbezogen werden. Der zusätzliche Einfluss des IQs auf das Riechvermögen im Gruppenvergleich konnte daher nicht näher untersucht werden. Für das Alter wurde als zweite Voraussetzung der ANCOVA die Homogenität der Regressionssteigungen geprüft. Diese konnte für die Sensitivität bestätigt werden (Interaktionsterm Alter*Gruppe nonsignifikant: $p = 0,511$). Für die Diskriminationsfähigkeit war die Homogenität als Voraussetzung für eine Kovarianzanalyse nicht gegeben (Interaktionsterm Alter*Gruppe signifikant: $p = 0,003$).

3.2.3 Olfaktorische Sensitivität

In Bezug auf die Sensitivität ergab die ANCOVA mit dem Alter als Kovariate einen signifikanten Gruppenunterschied ($F = 23,954$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,300$), sowie einen signifikanten Alterseffekt ($F = 6,939$; $p = 0,011$; $\eta^2 = 0,110$).

In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei $9,0 (\pm 3,0)$, in der 22q11-Gruppe bei $5,5 (\pm 2,7)$, das heißt, die 22q11-Gruppe wies eine verminderte olfaktorische Sensitivität auf.

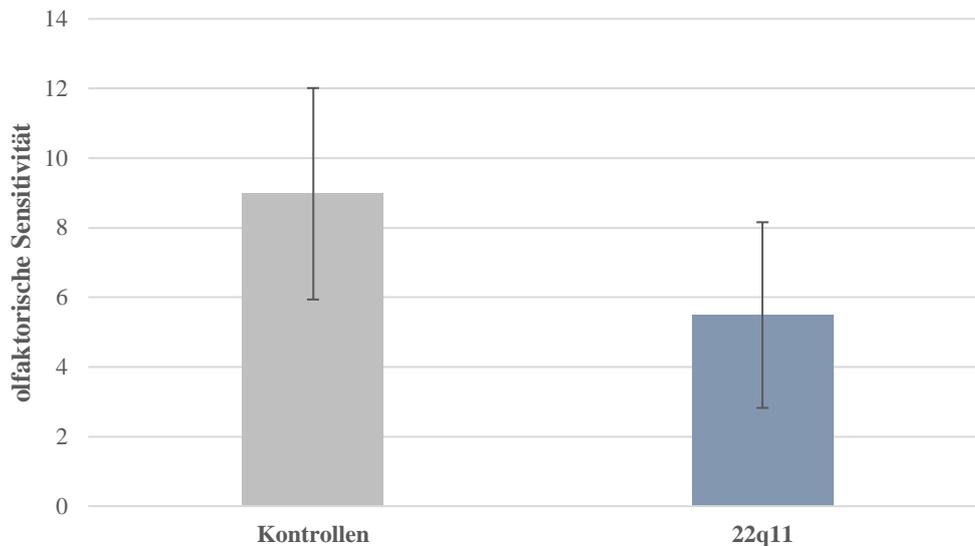


Abbildung 10: Darstellung der Mittelwerte der olfaktorischen Sensitivität und deren Standardabweichung. Gruppenunterschied: $F = 23,954$; $p < 0,001$. Korrelation Alter - Sensitivität: $r = 0,283$; $p = 0,030$.

Um die Effektstärke der Gruppe mit und ohne der Kovariate Alter zu vergleichen, wurde außerdem eine Varianzanalyse (ANOVA) ohne Kovariate durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt mit einer vergleichbaren Effektstärke ($F = 21,719$; $p < 0,001$; $\text{Eta}^2 = 0,276$).

Sensitivität und testpsychologische Auffälligkeiten Es wurde die Korrelation zwischen der olfaktorischen Sensitivität und den Summenwerten in den Fragebögen ASRS, ESI und MDS-UPDRS bei Erwachsenen und FBB-ADHS bei Kindern und Jugendlichen untersucht.

Hierbei ergaben sich in der Gruppe der Erwachsenen eine signifikant negative Korrelation zwischen der olfaktorischen Sensitivität und MDS-UPDRS nicht-motorisch ($r = -0,525$; $p = 0,031$), sowie eine Korrelation auf Trendniveau zwischen olfaktorischer Sensitivität und MDS-UPDRS Untersuchung ($r = -0,409$; $p = 0,092$). Subklinische Parkinson-assoziierte Auffälligkeiten im nicht-motorischen Bereich und der körperlichen Untersuchung gingen mit einer Verminderung der olfaktorischen Sensitivität einher. Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse für die Korrelationen zwischen olfaktorischer Sensitivität und MDS-UPDRS motorisch, ASRS (mit Untersummen für Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität, alle $ps > 0,263$) und ESI.

Im Kindersample zeigten sich negative Korrelationen auf Trendniveau zwischen der olfaktorischen Sensitivität und dem Gesamtwert des FBB-ADHS ($r = -0,498$; $p = 0,084$),

sowie dessen Untersumme im Bereich der Aufmerksamkeitsstörung ($r = -0,500$; $p = 0,082$). Proband*innen mit höheren Punktwerten in der ADHS-Diagnostik (Gesamtwert und Aufmerksamkeitsstörung) wiesen eine verminderte olfaktorische Sensitivität auf.

3.2.4 Olfaktorische Diskrimination

Für die olfaktorische Diskrimination ergab sich in der ANOVA ein signifikanter Gruppenunterschied ($F = 32,048$; $p < 0,001$; $\text{Eta}^2 = 0,348$) zwischen der Kontroll- und 22q11-Gruppe. Der Mittelwert lag in der Kontrollgruppe bei $12,3 \pm 2,8$, in der 22q11-Gruppe bei $8,6 \pm 2,4$, das heißt, die Patient*innengruppe wies eine verminderte Diskriminationsfähigkeit auf.

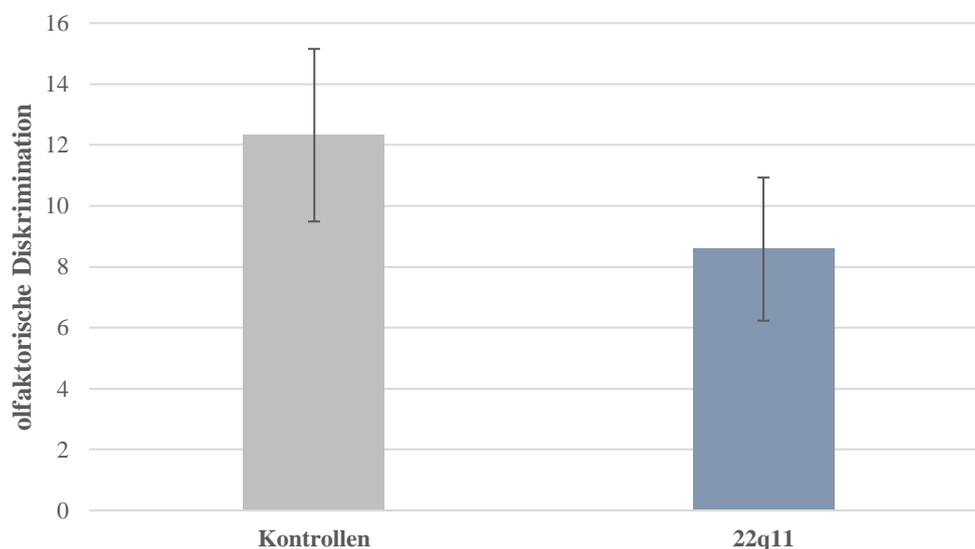


Abbildung 11: Darstellung der Mittelwerte der olfaktorischen Diskrimination und deren Standardabweichung. Gruppenunterschied: $F = 32,048$; $p < 0,001$. Trend-Korrelation Alter-Sensitivität: $r = 0,246$; $p = 0,054$

Diskrimination und testpsychologische Auffälligkeiten Bei den Erwachsenen zeigten sich negative Korrelationen zwischen der Diskriminationsfähigkeit und den erzielten Gesamtsummen bei ASRS-Gesamtsumme ($r = -0,516$; $p = 0,034$), ASRS-Unaufmerksamkeit ($r = -0,581$; $p = 0,014$), ESI ($r = -0,626$; $p = 0,005$), MDS-UPDRS motorisch ($r = -0,469$; $p = 0,050$), MDS-UPDRS nicht-motorisch ($r = -0,830$; $p < 0,001$) und MDS-UPDRS Untersuchung ($r = -0,644$; $p = 0,003$). Höhere ADHS-Werte, stärkere Schizophrenie- oder Parkinson-assoziierte Symptomatik gingen mit einer verminderten olfaktorischen Diskriminationsfähigkeit einher.

Im Kindersample ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Diskriminationsleistung und dem Gesamtwert FBB-ADHS ($r = -0,296$; $p = 0,064$), sowie der Untersumme für Unaufmerksamkeit ($r = -0,285$; $p = 0,075$).

3.2.5 Übersicht Korrelationen

Tabelle 11: Korrelationen nach Pearson (r) und zweiseitige Signifikanz (p) für den Zusammenhang zwischen den Summenwerten in den Fragebögen und der olfaktorischen Sensitivität bzw. Diskrimination. Signifikante Korrelationen sind **fett** markiert. Korrelationen auf Trendniveau sind mit * markiert.

		Sensitivität		Diskrimination	
		r	p	r	p
Erwachsene	ASRS Gesamtsumme	- 0,202	0,454	- 0,550	0,022
	ASRS Unaufmerksamkeit	- 0,323	0,222	- 0,615	0,009
	ASRS Hyperaktivität	- 0,081	0,767	- 0,365	0,150
	ESI	- 0,100	0,713	- 0,619	0,008
	MDS-UPDRS motorisch	- 0,345	0,175	- 0,469	0,050
	MDS-UPDRS nicht-motorisch	- 0,525	0,031	- 0,830	0,000
	MDS-UPDRS Untersuchung	- 0,409	0,092*	- 0,644	0,003
Kinder	FBB-ADHS Gesamt	- 0,498*	0,084*	- 0,287	0,299
	FBB-ADHS Unaufmerksamkeit	- 0,500*	0,082*	- 0,380	0,163
	FBB-ADHS Hyperaktivität/Impulsivität	- 0,329	0,273	- 0,138	0,623

3.2.6 Nebenbefunde der Riechtestung

HNO-Auffälligkeiten

Kontroll- und 22q11-Gruppe unterschieden sich in der Häufigkeit von Auffälligkeiten im HNO-Bereich ($\chi^2 = 25,833$; $p < 0,001$). In der 22q11-Gruppe konnten anamnestisch in 81,3 % der Fälle Auffälligkeiten erhoben werden (Abbildung 12). Die häufigsten Auffälligkeiten bestanden in rezidivierenden Infekten bzw. chronischen Sinusitiden (in der 22q11-Gruppe bei 71 %). 74 % Proband*innen der 22q11-Gruppe hatten in der Vorgeschichte wiederholt Mittelohrentzündungen. 19 % der Proband*innen wurden nach der Geburt aufgrund einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte operiert (gegenüber 0 % in der Kontrollgruppe).

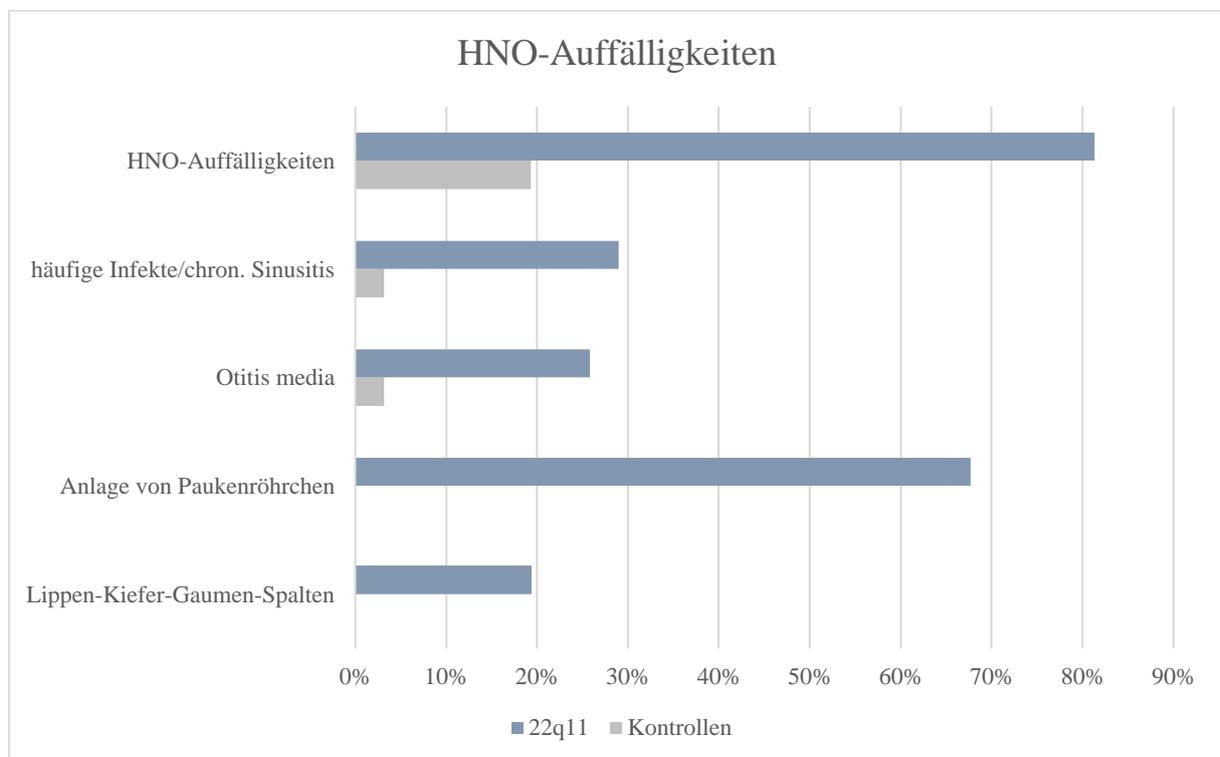


Abbildung 12: Vergleich von Auffälligkeiten im HNO-Bereich zwischen Kontroll- und 22q11-Gruppe.

Medikamentenanamnese

Außerdem unterschieden sich Kontroll- und 22q11-Gruppe in der Häufigkeit der Einnahme von Medikamenten ($\chi^2 = 20,118$; $p < 0,001$). In der 22q11-Gruppe nahmen 65,5 % der Proband*innen regelmäßig Medikamente ein, in der Kontrollgruppe hingegen nur 9,7 %. Psychopharmaka wurden von 41 % der 22q11-Proband*innen eingenommen (0 % der Kontrollen). Genauer betrachtet nahmen 13,8 % Antidepressiva und 31 % Antipsychotika ein. Antiepileptika wurden von 10,5 % der 22q11-Proband*innen eingenommen, L-Thyroxin von 13,8 %. Methylphenidat zählte weder in der

22q11- noch in der Kontrollgruppe zur Dauermedikation. In der Kontroll-Gruppe nahmen 3 von 31 Patient*innen regelmäßig Medikamente ein (die Pille zur oralen Kontrazeption, L-Thyroxin und ein Antihypertensivum).

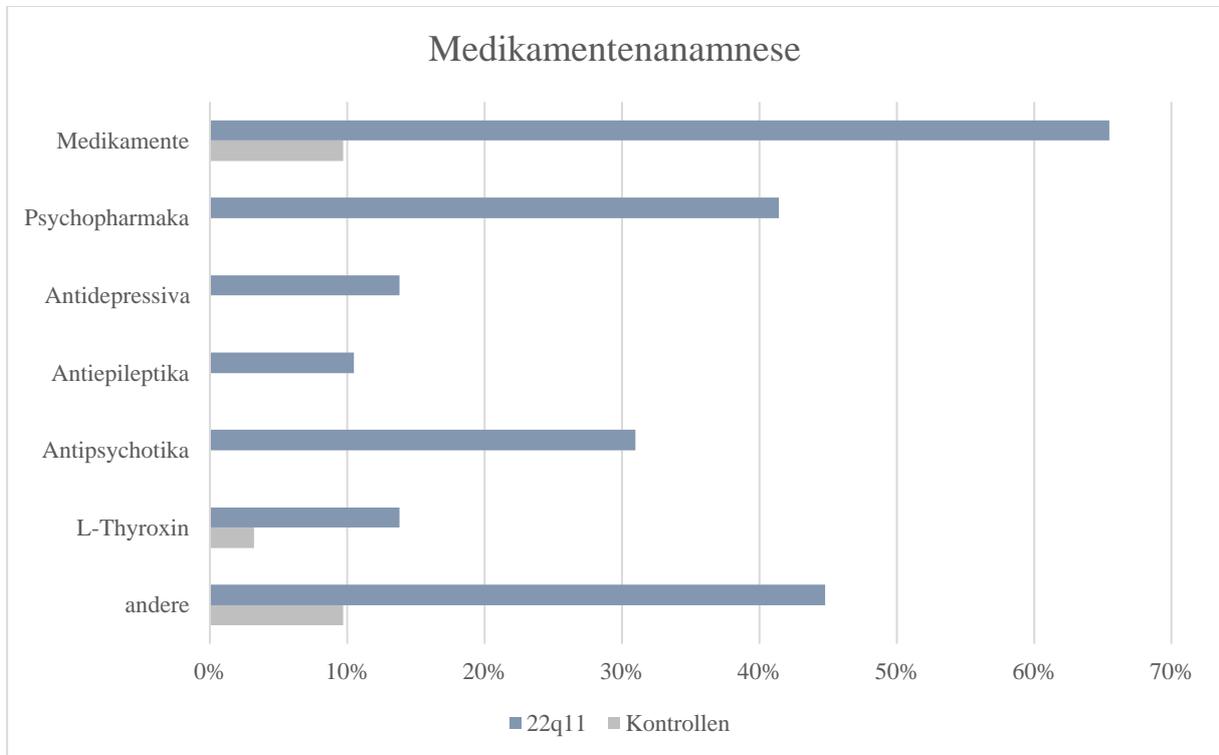


Abbildung 13: Vergleich der Häufigkeit der Einnahme von Medikamenten in Kontroll- und 22q11-Gruppe.

4. Diskussion

Die Diagnose eines DS22q11 bedeutet für die Betroffenen unter einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Vielzahl neuropsychiatrischer Störungen zu stehen. Ziel der Studie war es, phänotypische Auffälligkeiten beim DS22q11 zu identifizieren, die in Form von Biomarkern messbar sind und die dabei helfen könnten, Hochrisikogruppen innerhalb des Syndroms frühzeitig zu identifizieren. Als Testinstrumente wurden dabei die transkraniale Sonographie und eine standardisierte Riechtestung („Sniffin Sticks“) verwendet.

4.1 TCS

Substantia nigra Aus dem Forschungsstand ergab sich die Fragestellung, ob die Echogenität der SN beim DS22q11 verändert ist. Hirnorganische Veränderungen beim DS22q11, von denen bisher berichtet wurde, beziehen sich vornehmlich auf Auffälligkeiten im Bereich des Kortex (Moberg et al., 2020). Die transkraniale Sonographie, mit der sich die Region des Hirnstamms darstellen lässt, wurde beim DS22q11 bisher nur in einer Studie bei einem Kollektiv von erwachsenen 22q11-Patient*innen angewandt, in der die echogene Fläche der SN bei den 22q11-Proband*innen gegenüber den Kontrollen vergrößert war (Butcher et al., 2017). In der genannten Studie lag bei allen untersuchten 22q11-Patient*innen eine hemizygoten Deletion des Chromosoms 22q11.2 vor. Diese gilt als Hochrisiko-Faktor für die Entwicklung eines early-onset Parkinson (Mok et al., 2016) (Butcher et al., 2013). Außerdem standen die untersuchten Patient*innen altersbedingt (> 30 Jahre) unter einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Parkinsonerkrankung. Die Forschungsgruppe bestätigte unter anderem die Hypothese, dass Erwachsene mit DS22q11 eine höhere Prävalenz an Auffälligkeit im Bereich des Neuroimaging zeigen, von denen bekannt ist, dass sie der klinischen Manifestation einer Parkinson-Erkrankung vorausgehen (Butcher et al., 2017). Das Durchschnittsalter von 41,5 Jahren lag bei dieser Studie jedoch deutlich über dem unserer Proband*innen ($14,7 \pm 8,1$ Jahre). Zudem wurden die 22q11-Proband*innen in unserer Studie nicht anhand der genetischen Beschaffenheit der Deletion des Chromosoms 22q11 (in der o.g. Studie ausschließlich hemizygoten Deletionen) ausgewählt. Somit ist eine ausreichende Vergleichbarkeit der Kollektive nicht gegeben. Bei Kindern und Jugendlichen mit DS22q11 gab es bislang keine Forschungsergebnisse aus dem Bereich der transkraniellen Sonographie. Entgegen unserer Hypothese zeigten sich in unserem Untersuchungskollektiv keine Gruppenunterschiede zwischen Kontrollen und 22q11-Proband*innen (auch nicht bei getrennter Betrachtung von Erwachsenen- und Kindersample).

Bisherige Studien hatten Zusammenhänge zwischen einer vergrößerten echogenen Fläche im Bereich der SN und ADHS im Kindesalter (Romanos et al., 2010), sowie mit Parkinson im Erwachsenenalter (G. Becker et al., 1995b; T. Becker et al., 1997; Berg et al., 2008) festgestellt. Bei der Vielzahl neuropsychiatrischer Komorbiditäten beim DS22q11, bei denen eine dopaminerge Dysfunktion zu vermuten ist, wären Veränderungen im Bereich des Hirnstamms zu erwarten gewesen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Fallzahl unserer Studie – besonders im Erwachsenenkollektiv – zu klein ist, um die Fragestellung letztlich beurteilen zu können. Zudem lag bei keinem unserer Proband*innen die Diagnose Parkinson vor.

Eine Vergrößerung der echogenen Fläche im Bereich der SN scheint nach unseren Ergebnissen kein Merkmal des DS22q11 im Kinder- und Jugendalter zu sein. Es könnte jedoch erfolgversprechend sein, mögliche Veränderungen im Bereich der SN im Entwicklungsverlauf anhand von Langzeitstudien zu beobachten, um mögliche Zusammenhänge mit dem Auftreten von Komorbiditäten (wie z.B. Parkinson, ADHS) feststellen zu können. Ferner wäre es sinnvoll, die SN auch gesondert weiter im genetischen Risikokollektiv für early-onset Parkinson innerhalb des 22q11-Population zu untersuchen.

Raphe In mehreren Studien konnten Zusammenhänge zwischen affektiven Störungen bzw. Angsterkrankungen und einer Hypoechogenität der Raphe festgestellt werden (Ghourchian et al., 2014; Zhang et al., 2016; Kostic et al., 2017; Silhan et al., 2015). Beim DS22q11, welches ein Hochrisiko-Faktor für die genannten Störungsbilder ist, lagen bisher keine Forschungsergebnisse in Bezug auf Veränderungen der Raphe vor. Die Vermutung, dass sich im 22q11-Kollektiv mehr Auffälligkeiten als in der Kontrollgruppe zeigen, konnte bestätigt werden. Eine genauere Untersuchung hinsichtlich des Zusammenhangs zu testpsychologischen Auffälligkeiten in den Bereichen von affektiven Störungen und Angsterkrankungen konnte aufgrund der geringen Anzahl an Proband*innen mit hypoechogener Raphe (lediglich sechs der 22q11-Proband*innen) nicht näher untersucht werden. Die Echoogenität der Raphe könnte jedoch für weitere Studien (mit größeren Fallzahlen) ein erfolgversprechender Kandidat als Biomarker für affektive Störungen und Angsterkrankungen beim DS22q11 sein. Unklar bleibt, wie sich die Veränderungen der Raphe im Entwicklungsverlauf verhalten und ob sich diese vielleicht erst im Jugend- oder Erwachsenenalter ausbilden.

4.2 Riechvermögen

In mehreren Studien, die kürzlich in einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden (Moberg et al., 2020), zeigten sich deutliche Defizite in der olfaktorischen Funktion beim DS22q11. Diese Ergebnisse konnten in unserer Untersuchungsgruppe bestätigt werden. 22q11-Proband*innen wiesen eine geringere olfaktorische Sensitivität und Diskriminationsfähigkeit als die Kontrollproband*innen auf. Wie zu vermuten war, zeigten sich auch Zusammenhänge zwischen testpsychologischen Auffälligkeiten und der olfaktorischen Funktion, die im Folgenden näher diskutiert werden.

Parkinson Das DS22q11 ist ein genetischer Risikofaktor für early-onset Parkinson (Butcher et al., 2013). Ein vermindertes Riechvermögen ist ein bekanntes Frühsymptom der Neurodegeneration bei Parkinson (Ross et al., 2008). Daher wurden im Erwachsenenkollektiv mögliche subklinische Parkinson-assoziierte Auffälligkeiten mithilfe des MDS-UPDRS erfasst. Hierbei zeigten sich Zusammenhänge mit einer verminderten olfaktorischen Sensitivitäts- und Diskriminationsfähigkeit. Es scheint also zusätzliche Effekte Parkinson-assoziiierter Symptome innerhalb der 22q11-Patient*innengruppe zu geben. Da jedoch durchschnittlich nur 6 % der über 35-jährigen 22q11-Patient*innen eine Parkinson-Erkrankung entwickeln, kann die verminderte Riechfunktion beim DS22q11 im Erwachsenenalter nicht allein auf eine mögliche frühe Neurodegeneration im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung zurückgeführt werden (Butcher et al., 2017). Es erscheint sinnvoll, in zukünftigen Studien mit größerer Fallzahl Riechvermögen und mögliche Parkinson-assoziierte Auffälligkeiten zwischen 22q11-Patient*innen, bei denen sich eine Parkinson-Erkrankung manifestiert und solchen, die kein Parkinson entwickeln, im Langzeitverlauf zu vergleichen.

ADHS In Bezug auf die ADHS-Symptomatik zeigten sich im Erwachsenen- und im Kindersample signifikant negative Korrelationen mit dem Riechvermögen. Kinder und Jugendliche mit vermehrten testpsychologischen Auffälligkeiten von ADHS wiesen eine verminderte olfaktorische Sensitivität auf. Hinsichtlich der Diskriminationsfähigkeiten zeigten sich ähnliche Trendeffekte. Dies steht im Gegensatz zu bisherigen Befunden, in denen sich zeigte, dass eine überdurchschnittliche olfaktorischen Funktion ein Charakteristikum von ADHS im Kinder- und Jugendalter sein könnte (Schecklmann et al., 2013). Da eine verminderte olfaktorische Funktion jedoch generell über die Altersgruppen hinweg ein Charakteristikum des DS22q11 zu sein scheint (Moberg et al., 2020), sind unsere Ergebnisse nicht überraschend. Dem überdurchschnittlichen Riechvermögen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS ohne

genetisch bedingte Komorbiditäten stehen beim DS22q11 eine Reihe von Auffälligkeiten im HNO-Bereich entgegen, durch die das Riechvermögen negativ beeinflusst werden könnte. Somit könnte der vermutete positive Effekt auf das Riechvermögen durch die Komorbidität ADHS beim DS22q11 relativiert werden.

Im Erwachsenen-Kollektiv zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen testpsychologischen ADHS-typischen Auffälligkeiten und einer verminderten olfaktorischen Diskriminationsfähigkeit. Der Forschungsstand zu olfaktorischer Dysfunktion und ADHS bei Erwachsenen ist bisher nicht eindeutig. Mehrere Studien gehen davon aus, dass ein vermindertes Riechvermögen kein Merkmal des ADHS (im Erwachsenenalter) ist (Crow et al., 2020). Ob sich bisherige Ergebnisse zu ADHS und Riechvermögen auch im speziellen Kollektiv des DS22q11 bestätigen lassen, bleibt durch weitere Studien mit größeren Fallzahlen zu untersuchen. In die Überlegungen muss miteinbezogen werden, dass sich das Riechvermögen allein durch das Syndrom bedingt – und nicht nur potentiell durch die Komorbidität eines ADHS – anders verhält.

In unserem Kollektiv zeigten 22q11-Proband*innen aller Altersgruppen mehr testpsychologische ADHS-typische Auffälligkeiten als die gesunden Kontrollen. Die Diagnose ADHS wurde allerdings bei keinem der erwachsenen Proband*innen gestellt. Es könnte lohnenswert sein, die Untersuchung bei 22q11-Proband*innen mit ADHS-Diagnose zu wiederholen und die Ergebnisse zu vergleichen. Außerdem werden Langzeitstudien benötigt, um zu beurteilen, ob sich Entwicklungsverlauf der Riechfunktion von 22q11-Patient*innen, die ADHS entwickeln, von den übrigen unterscheidet.

Schizophrenie Hinsichtlich einer Schizophrenie-assoziierten Symptomatik zeigte sich bei den erwachsenen Proband*innen eine signifikante Korrelation mit einer verminderten olfaktorischen Diskriminationsfähigkeit. Diese Resultate stützen die Ergebnisse der Forschungsgruppe Tang et al., die ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen einer verminderten olfaktorischen Diskriminationsfähigkeit und Schizophrenie-assoziiierter Symptomatik beim DS22q11 erstmalig festgestellt hatten (Tang et al., 2018). Wie bereits durch Tang et al. postuliert, halten auch wir die olfaktorische Diskriminationsfähigkeit für einen erfolgversprechenden Kandidaten als Biomarker für die Entwicklung einer Erkrankung aus dem psychotischen Formenkreis beim DS22q11. Warum es Unterschiede bezüglich der einzelnen olfaktorischen Domänen (in unserem Fall Sensitivität und Diskrimination) gibt,

bleibt unklar. Der klinische Eindruck bei der Testdurchführung war jedoch, dass den Proband*innen der Diskriminationstest in der Mehrheit weniger Konzentrationsfähigkeit abverlangte und seltener als der Sensitivitätstest abgebrochen werden musste. Somit könnte der Einfluss der kognitiven Leistungsfähigkeit auf den Diskriminationstest geringer sein.

IQ und Riechvermögen Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist zu bedenken, dass sich in unserem Proband*innenkollektiv ein positiver Zusammenhang zwischen der olfaktorischen Funktion und dem IQ der Proband*innen zeigte. Außerdem gab es einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontroll- und der 22q11-Gruppe hinsichtlich des IQs. Aufgrund dieser Gruppenunterschiede konnte der IQ nicht als Kovariate in unser Modell miteinbezogen und somit der Einfluss des IQs auf das Riechvermögen im Gruppenvergleich in unserer Studie nicht näher untersucht werden. Auch aus dem aktuellen Forschungsstand zum Riechvermögen bei ADHS geht jedoch hervor, dass ein niedrigerer IQ mit stärkeren olfaktorischen Defiziten einhergehen kann (Crow et al., 2020).

Idealerweise müssten IQ-gematchte Kontrollen rekrutiert werden. Es stellt eine Herausforderung dar, im unteren Bereich des IQ-Spektrums (< 70), das bei 45 % der Betroffenen mit DS22q11 vorliegt (Swillen and McDonald-McGinn, 2015), geeignete gesunde Kontrollen zu finden. Sinnvoll wäre sicherlich die Nutzung eines Riechtests, der weniger Konzentrationsvermögen erfordert und dessen Durchführung weniger Zeit in Anspruch nimmt. Somit könnte der Einfluss des IQs als mögliche Moderatorvariable minimiert werden. Eine Alternative hierbei ist z.B. der „Brief Smell Identification Test“, der in einer dänischen Studie zum DS22q11 angewendet wurde (Schmock et al., 2015). Die Datenlage hierzu ist bisher unklar. Außerdem bildet dieser Test nur eine Domäne des Riechvermögens (Identifikation) ab, die wiederum bestimmte verbale Fähigkeiten sowie kulturelle Kenntnisse voraussetzt. Ideal wäre ein elektrophysiologisches Testverfahren, das die Gehirnaktivität misst und bei dem das Instruktionsverständnis und das Konzentrationsvermögen eine untergeordnete Rolle spielen.

Unsere Ergebnisse stehen damit im Gegensatz zu bisherigen Forschungsergebnissen (Romanos et al., 2011; Tang et al., 2018), in denen kein Einfluss der kognitiven Fähigkeiten auf das Riechvermögen beim DS22q11 festgestellt wurde. Beide genannten Studien verwendeten ebenfalls die „Sniffin Sticks“ und hatten vergleichbare Stichprobengrößen. Das Durchschnittsalter lag bei Romanos et al. 2011 bei $10,5 \pm 2,7$ Jahre und bei Tang et al. 2018 bei $14,1 \pm 5,8$ Jahre (in unserer Studie: $14,7 \pm 8,1$ Jahre). Der IQ-Bereich der 22q11-Proband*innen lag bei Romanos et al. 2011 mit 80 ± 17 in einem vergleichbaren Bereich zu

dem unserer Proband*innen ($76,9 \pm 14,5$). Bei Tang et al. 2018 wurden hierzu keine Angaben gemacht, sodass eine Vergleichbarkeit fraglich ist. Der Einfluss des IQs auf das Riechvermögen ist aufgrund der kontroversen Ergebnisse eine mögliche Moderatorvariable, die weiter untersucht werden sollte.

Auffälligkeiten im HNO-Bereich Wie zu erwarten, präsentierten Proband*innen der 22q11-Gruppe signifikant häufiger Auffälligkeiten im HNO-Bereich (81,3 % der 22q11-Proband*innen gegenüber 19,4 % der Kontrollen). Da die Mehrheit der 22q11-Proband*innen Auffälligkeiten zeigte und somit die Bildung zweier Gruppen (mit und ohne HNO-Auffälligkeiten) nicht möglich war, konnten wir innerhalb des 22q11-Kollektivs für den möglichen Effekt nicht kontrollieren. In vorhergehenden Studien wurde bereits beschrieben, dass olfaktorische Defizite beim DS22q11 nicht allein durch chronische Erkrankungen der oberen Atemwege oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in der Anamnese zu erklären sind (Buckley et al., 2017; Moberg et al., 2020). Hierzu wurden beispielsweise das Riechvermögen von 22q11-Patient*innen mit und ohne velopharyngealer Insuffizienz verglichen, wobei sich keine Unterschiede ergaben (Romanos et al., 2011; Moberg et al., 2020). Da ein solcher Vergleich aus oben genannten Gründen in unserer Studie nicht möglich ist, ergibt sich hieraus eine klare Limitation für die Interpretierbarkeit unserer Ergebnisse in Bezug auf das Riechvermögen.

Medikation Zuletzt bleibt zu diskutieren, inwieweit die Einnahme von Medikamenten einen Einfluss auf das Riechvermögen haben könnte. In der 22q11-Gruppe nahmen 41 % der Proband*innen Psychopharmaka ein. In bisherigen Studien zum Riechvermögen beim DS22q11 wurde auf die mögliche Rolle der Medikation wenig eingegangen. In einer Studie bei Kindern und Jugendlichen mit DS22q11 wurden die Ergebnisse für einen möglichen Einfluss der Medikation mit Methylphenidat kontrolliert. Diese blieben signifikant (Romanos et al., 2011). Bei Butcher et al. 2017 nahmen 53,8 % der 22q11-Proband*innen Antipsychotika ein, zu einem möglichen Moderatoreffekt auf das Riechvermögen wurden allerdings keine Angaben gemacht. Eine andere Forschungsgruppe beschäftigte sich unabhängig vom DS22q11 mit der olfaktorischen Funktion bei Schizophrenie. Hierbei schien der Medikationsstatus (Medikamenteneinnahme ja oder nein) der Proband*innen keinen Einfluss auf das Riechvermögen zu haben, jedoch gab es Unterschiede innerhalb der mit Antipsychotika behandelten Patient*innen. Bei der Einnahme von typischen

Antipsychotika zeigten sich stärkere olfaktorische Defizite als bei der Einnahme von atypischen Antipsychotika (Moberg et al., 2014). In Bezug auf ADHS bei Erwachsenen (nicht in speziellen Bezug auf das DS22q11) zeigte sich in der Übersichtsarbeit von Crow et al. 2020, dass die Einnahme von Psychopharmaka in Zusammenhang mit einer stärkeren olfaktorischen Dysfunktion steht (Crow et al., 2020). Bei Kindern mit ADHS scheint sich die bereits erwähnte überdurchschnittliche Riechfunktion unter Medikation mit Methylphenidat zu normalisieren (Romanos et al., 2008).

Die bisherigen Forschungsergebnisse zur möglichen Moderatorvariable Medikation sind nicht eindeutig. Die genannten Beispiele zeigen, dass die Medikation einen Einfluss auf das Riechvermögen haben kann. Trotzdem erscheint es unwahrscheinlich, dass der Effekt der Medikation von ausreichender Stärke ist, um das Ausmaß und die Konsistenz der olfaktorischen Defizite beim DS22q11 hinreichend erklären zu können. Für zukünftige Studien könnte es lohnenswert sein, die olfaktorische Funktion besonders im Kindes- und Jugendalter zu untersuchen noch bevor sich diese durch einen möglichen Einfluss der Medikation verändert hat. Ferner sollte der Einfluss der verschiedenen Medikationsklassen auf das Riechvermögen auch unabhängig vom DS22q11 genauer untersucht werden.

4.3 Limitationen und Ausblick

Unsere Studie hat einige Limitationen. Als Pilotstudie war es das Ziel, nach möglichen Biomarkern neuropsychiatrischer Entwicklungskomorbiditäten beim DS22q11 zu fahnden. Dabei konnten mögliche Kandidaten aufgezeigt werden. Die Stichprobengröße ist jedoch vor allem im Erwachsenenalter zu klein, um zum jetzigen Zeitpunkt klare Aussagen über den Stellenwert der Ergebnisse zu treffen. Bei den präsentierten Ergebnissen handelt es sich um erste Zwischenergebnisse. Die Forschungsgruppe führt die Testungen fort, um die Stichprobe weiter zu vergrößern. Dem Studiendesign geschuldet können wir keinerlei Aussagen über kausale Zusammenhänge treffen. Es wurden Zusammenhänge festgestellt, mögliche zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen, die es in Zukunft zu erforschen gilt, bleiben unklar.

Die transkranielle Sonographie ist abhängig vom Untersucher. Durch den Einsatz von drei unabhängigen Ratern wurde versucht, für diesen Effekt zu kontrollieren. Die Analyse der Interrater-Reliabilität zeigte in der Untersuchungsgruppe gute Ergebnisse, sodass wir von einer hohen Güte unserer Messwerte ausgehen können. Bei der Riechtestung konnte aus Gründen der

Praktikabilität keine Verblindung des Untersuchers vorgenommen werden. Proband*innen mit DS22q11 benötigten vor Testbeginn meist mehr Unterstützung, um die Instruktionen zu verstehen.

Kontrollen bilden in unserer Studie psychiatrisch und bezüglich HNO-Systems gesunde Proband*innen. Dieser Vergleich ist sinnvoll bei der Prüfung der grundsätzlichen Eignung als Biomarker einer Erkrankung. Da inzwischen ein vermindertes Riechvermögen nach aktuellem Forschungsstand ein Charakteristikum des DS22q11 zu sein scheint, ist es in der Folge sinnvoll, zunächst „Normen“ des Riechvermögens für das DS22q11 zu etablieren und mit dem Riechvermögen bestimmter Subgruppen innerhalb des Deletionssyndroms, die z.B. im Verlauf an Parkinson oder Schizophrenie erkranken, zu vergleichen. Anhand der diskutierten Ergebnisse zeigt sich deutlich, dass vor allem Studien im Langzeitverlauf dabei helfen könnten, risikobehaftete Subgruppen innerhalb des DS22q11 frühzeitig erkennen zu können. Über den Entwicklungsverlauf der olfaktorischen Funktion oder von Auffälligkeiten in der transkraniellen Sonographie beim DS22q11 ist noch wenig bekannt. Es erscheint sinnvoll, Riechtestverfahren generell in die klinische Statuserhebung von Patient*innen mit DS22q11 aufzunehmen – nicht zuletzt da auch Risiken im Alltag mit einem verminderten Riechvermögen einhergehen (z.B. Erkennen von Gefahren durch Feuer, Gas oder verdorbene Nahrung). In der Test-Batterie einer dänischen Register-Studie (Schmock et al., 2015) wurde eine Riechtestung bereits integriert. Auch ein Vergleich zu anderen Erkrankungen kann sinnvoll sein, um eine diagnostische Abgrenzung im klinischen Kontext zu erleichtern.

5. Zusammenfassung

Vom DS22q11 Betroffene sind einem hohen Risiko ausgesetzt im Entwicklungsverlauf psychisch zu erkranken. Häufige Störungsbilder sind unter anderem ADHS, Angsterkrankungen, affektive Störungen, Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis und Morbus Parkinson. Ziel der Studie war es, phänotypische Auffälligkeiten beim DS22q11 zu identifizieren, die dabei helfen könnten, Hochrisikogruppen innerhalb des Syndroms frühzeitig identifizieren zu können und in Form von Biomarkern messbar sind. Hierzu wurden die bereits in Forschung und teilweise auch in der Klinik etablierten Verfahren der transkraniellen Sonographie und der standardisierten Riechtestung eingesetzt. Unsere Ergebnisse sind in Bezug auf beide Verfahren vielversprechend.

Erstmals konnten in dieser Studie Veränderungen der Raphe beim DS22q11 gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv beschrieben werden. Sich auf den bisherigen Forschungsstand stützend, könnten Veränderungen der Raphe als Biomarker für die Entwicklung von Angsterkrankung und affektiven Störungen dienen. Um Aussagen über den Zusammenhang zu klinischen Auffälligkeiten zu treffen, war unser Sample jedoch zu klein, da nur wenige Proband*innen eine veränderte Raphe aufwiesen. Veränderungen der Echogenität der SN scheinen nach unseren Ergebnissen kein allgemeines Charakteristikum des DS22q11 zu sein. Weitere Untersuchungen könnten jedoch weiterhin sinnvoll sein, um zu helfen, Risikogruppen innerhalb des DS22q11 (beispielsweise für *early-onset* Parkinson) zu identifizieren. Weiterhin zeigte unsere Studie einen Zusammenhang zwischen der bekannten verminderten olfaktorischen Funktion beim DS22q11 und diversen klinischen Auffälligkeiten. Nach unseren Ergebnissen erscheint besonders eine weitere Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der olfaktorischen Diskriminationsfähigkeit und Schizophrenie-assoziiertes Symptomatik lohnenswert.

Die Entstehungsmechanismen der untersuchten Begleiterkrankungen beim DS22q11 sind unklar, jedoch ist ein Zusammenhang mit einer dopaminergen Dysfunktion zu vermuten, der in zukünftigen Studien genauer untersucht werden sollte.

6. Literaturverzeichnis

Bandelow, B. (2016). PAS Panik- und Agoraphobie-Skala. Hogrefe Verlag (Göttingen).

Bassett, A. S., Caluseriu, O., Weksberg, R., Young, D. A., & Chow, E. W. (2007). Catechol-O-methyl transferase and expression of schizophrenia in 73 adults with 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry*, 61(10), 1135-40. doi:10.1016/j.biopsych.2006.07.038.

Becker, G., Becker, T., Struck, M., Lindner, A., Burzer, K., Retz, W., et al. (1995a). Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry*, 38(3), 180-4. doi:10.1016/0006-3223(94)00263-3.

Becker, G., & Berg, D. (2001). Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord*, 16(1), 23-32. doi:10.1002/1531-8257(200101)16:1<23::aid-mds1003>3.0.co;2-2.

Becker, G., Seufert, J., Bogdahn, U., Reichmann, H., & Reiners, K. (1995b). Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*, 45(1), 182-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7824114>.

Becker, T., Becker, G., Seufert, J., Hofmann, E., Lange, K. W., Naumann, M., et al. (1997). Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63(5), 590-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9408098>.

Berg, D., Godau, J., & Walter, U. (2008). Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*, 7(11), 1044-55. doi:10.1016/S1474-4422(08)70239-4.

Biomarkers Definitions Working, G. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69(3), 89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989.

Bölte, S., & Poustka, F. (2006). FSK Fragebogen zur Sozialen Kommunikation - Autismus-Screening, Deutsche Fassung des Social Communication Questionnaire (SCQ) von Michael Rutter, Anthony Bailey und Catherine Lord. Huber Verlag (Bern).

Bölte, S., Poustka, F., Rühl, D., & Schmötzer, G. (2006). ADI-R Diagnostisches Interview für Autismus - Revidiert, Deutsche Fassung des Autism Diagnostic Interview - Revised von Michael Rutter, Ann Le Couteur und Catherine Lord. Huber Verlag (Bern).

Boot, E., Booij, J., Zinkstok, J., Abeling, N., de Haan, L., Baas, F., et al. (2008). Disrupted dopaminergic neurotransmission in 22q11 deletion syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 33(6), 1252-8. doi:10.1038/sj.npp.1301508.

Breyer, B., & Bluemke, M. (2016). Deutsche Version der Positive and Negative Schedule PANAS (GESIS Panel). *Zusammenstellung sozialwissenschaftlicher Items und Skalen*. doi:doi:10.6102/zis242.

Bücheler, E., & Götttsche, T. (2006). Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen ; 116 Tabellen. Thieme.

Buckley, E., Siddique, A., & McNeill, A. (2017). Hyposmia, symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder, and parkinsonian motor signs suggest prodromal neurodegeneration in 22q11 deletion syndrome. *Neuroreport*, 28(11), 677-681. doi:10.1097/WNR.0000000000000815.

Butcher, N. J., Kiehl, T. R., Hazrati, L. N., Chow, E. W., Rogaeva, E., Lang, A. E., et al. (2013). Association between early-onset Parkinson disease and 22q11.2 deletion syndrome: identification of a novel genetic form of Parkinson disease and its clinical implications. *JAMA Neurol*, 70(11), 1359-66. doi:10.1001/jamaneurol.2013.3646.

Butcher, N. J., Marras, C., Pondal, M., Rusjan, P., Boot, E., Christopher, L., et al. (2017). Neuroimaging and clinical features in adults with a 22q11.2 deletion at risk of Parkinson's disease. *Brain*, 140(5), 1371-1383. doi:10.1093/brain/awx053.

Cicchetti, D. (1994). Guidelines, Criteria, and Rules of Thumb for Evaluating Normed and Standardized Assessment Instrument in Psychology. *Psychological Assessment*, 6, 284-290. doi:10.1037/1040-3590.6.4.284.

Cnv, & Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics, C. (2017). Erratum: Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*, 49(10), 1558. doi:10.1038/ng1017-1558d.

Crow, A. J. D., Janssen, J. M., Vickers, K. L., Parish-Morris, J., Moberg, P. J., & Roalf, D. R. (2020). Olfactory Dysfunction in Neurodevelopmental Disorders: A Meta-analytic Review of Autism Spectrum Disorders, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *J Autism Dev Disord*. doi:10.1007/s10803-020-04376-9.

Debbane, M., Glaser, B., David, M. K., Feinstein, C., & Eliez, S. (2006). Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: Neuropsychological and behavioral implications. *Schizophr Res*, 84(2-3), 187-93. doi:10.1016/j.schres.2006.01.019.

Doepfner, M., Goertz-Dorten, A., & Lehmkuhl, G. (2008). Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche-II (DISYPS-II). Verlag Hans Huber.

Doepfner, M., Plück, J., Kinnen, C., & Checklist, A. D. C. B. (2014b). Manual deutsche Schulalter-Formen der Child Behavior Checklist von Thomas M. Achenbach. Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen, (CBCL/ 6-18R), Lehrerfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (TRF/6-18R), Fragebogen für Jugendliche (YSR/11-18R). Hogrefe.

Doepfner, M., Schnabel, M., Goletz, H., & Ollendick, T. H. (2006). Phobiefragebogen für Kinder und Jugendliche. Hogrefe Verlag (Göttingen).

Dössel, O. (2016). Bildgebende Verfahren in der Medizin. Heidelberg: Springer Verlag.

Doty, R. L. (2007). Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13 Suppl 3, S225-8. doi:10.1016/S1353-8020(08)70006-3.

Drepper, C., Geissler, J., Pastura, G., Yilmaz, R., Berg, D., Romanos, M., et al. (2018). Transcranial sonography in psychiatry as a potential tool in diagnosis and research. *World J Biol Psychiatry*, 19(7), 484-496. doi:10.1080/15622975.2017.1386325.

Esser, G., Laucht, M., Drews, S., & Ihle, W. (2013). DTGA Depressionstest für Kinder im Grundschulalter. Hogrefe Verlag (Göttingen).

Fallgatter, A. J., & Lesch, K. P. (2007). 22q11.2 deletion syndrome as a natural model for COMT haploinsufficiency-related dopaminergic dysfunction in ADHD. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10(3), 295-9. doi:10.1017/S1461145706006985.

Fung, W. L., McEvelly, R., Fong, J., Silversides, C., Chow, E., & Bassett, A. (2010). Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*, 167(8), 998. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101463.

Geissler, J., Holweck, J., Drepper, C., Fouskova, Z., Gerlach, M., & Romanos, M. (2018). Transcranial Ultrasound in Attention-Deficit/Hyperactivity disorder (ADHD).

Gensthaler, A., & Schwenck, C. (2015). Frankfurter Skala zur Erfassung des Selektiven Mutismus (FSSM).

Ghourchian, S., Zamani, B., Poorkosary, K., Malakouti, S. K., & Rohani, M. (2014). Raphe nuclei echogenicity changes in major depression. *Med J Islam Repub Iran*, 28, 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25250254>.

Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., et al. (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, 22(1), 41-7. doi:10.1002/mds.21198.

Hodapp, V., Rohrman, S., & Ringeisen, T. (2011). Prüfungsangstfragebogen. Hogrefe Verlag (Göttingen).

Huisman, E., Uylings, H. B., & Hoogland, P. V. (2004). A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 19(6), 687-92. doi:10.1002/mds.10713.

Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the „Sniffin’ Sticks“ including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264(3), 237-43. doi:10.1007/s00405-006-0173-0.

Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). ‚Sniffin’ sticks‘: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22(1), 39-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9056084>.

Jabs, B. E., Bartsch, A. J., & Pfuhlmann, B. (2003). Susceptibility to neuroleptic-induced parkinsonism--age and increased substantia nigra echogenicity as putative risk factors. *Eur Psychiatry*, 18(4), 177-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814851>.

Jabs, B. E., Berg, D., Merschorf, U., Bartsch, A. J., & Pfuhlmann, B. (2001). Differences in substantia nigra echogenicity of nosological subtypes within the schizophrenic spectrum. A preliminary transcranial ultrasound study. *Neuropsychobiology*, 44(4), 183-6. doi:10.1159/000054940.

Kamath, V., Moberg, P. J., Gur, R. E., Doty, R. L., & Turetsky, B. I. (2012). Effects of the val(158)met catechol-O-methyltransferase gene polymorphism on olfactory processing in schizophrenia. *Behav Neurosci*, 126(1), 209-215. doi:10.1037/a0026466.

Kamp-Becker, I., Mattejat, F., Wolf-Ostermann, K., & Remschmidt, H. (2005). Die Marburger Beurteilungsskala zum Asperger-Syndrom (MBAS) - ein Screening-Verfahren für autistische Störungen auf hohem Funktionsniveau. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 33, 15-26. doi:<https://doi.org/10.1024/1422-4917.33.1.15>.

Kay, S., Fiszbein, A., & LA., O. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13, 261-276.

Kemper, C. J., Ziegler, M., & Taylor, S. (2009). Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3. *Diagnostica*, 55(4), 223-233. www.christoph-kemper.net.

Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., et al. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med*, 35(2), 245-56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841682>.

Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). ‚Sniffin’ sticks‘: screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050101>.

Koglin, U., & Petermann, F. (2016). Verhaltensskalen für das Kindergartenalter. Hogrefe Verlag (Göttingen).

- Kostic, M., Munjiza, A., Pesic, D., Peljto, A., Novakovic, I., Dobricic, V., et al. (2017). A pilot study on predictors of brainstem raphe abnormality in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 209, 66-70. doi:10.1016/j.jad.2016.11.034.
- Kranick, S. M., & Duda, J. E. (2008). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurosignals*, 16(1), 35-40. doi:10.1159/000109757.
- Krauel, K., Feldhaus, H. C., Simon, A., Rehe, C., Glaser, M., Flechtner, H. H., et al. (2010). Increased echogenicity of the substantia nigra in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 68(4), 352-8. doi:10.1016/j.biopsych.2010.01.013.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2). Beltz (Weinheim).
- Lehrl, S. (2005). MWT-B Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. Spitta Verlag (Balingen).
- Margraf, J., & al., e. (2017). Strukturierte klinische Interviews zur Erfassung psychischer Störungen über die Lebensspanne Gütekriterien und Weiterentwicklungen der DIPS-Verfahren. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 46 (3), 176–186. <https://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1026/1616-3443/a000430?journalCode=zkp>.
- Margraf, J., & Ehlers, A. (2007). BAI Beck-Angst-Inventar Deutschsprachige Adaptation des Beck Anxiety Inventory von A. T. Beck und R. A. Stern. Pearson Verlag.
- Maß, R. (2004). Psychometrische Erfassung charakteristischer subjektiver Zeichen und Symptome der Schizophrenie mit dem Eppendorfer Schizophrenie-Inventar (ESI). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 33, 7-14. doi:<https://doi.org/10.1026/0084-5345.33.1.7>.
- McDonald-McGinn, D. M., & Sullivan, K. E. (2011). Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*, 90(1), 1-18. doi:10.1097/MD.0b013e3182060469.
- Melfsen, S., Florin, I., & Warnke, A. (2001). Sozialphobie und -angstinventar für Kinder. Hogrefe Verlag (Göttingen).
- Mijajlovic, M. D. (2010). Transcranial sonography in depression. *Int Rev Neurobiol*, 90, 259-72. doi:10.1016/S0074-7742(10)90018-4.
- Moberg, P. J., Kamath, V., Marchetto, D. M., Calkins, M. E., Doty, R. L., Hahn, C. G., et al. (2014). Meta-analysis of olfactory function in schizophrenia, first-degree family members, and youths at-risk for psychosis. *Schizophr Bull*, 40(1), 50-9. doi:10.1093/schbul/sbt049.

- Moberg, P. J., Turetsky, B. I., Moberg, E. A., Kohler, C. G., Tang, S. X., Gur, R. C., et al. (2020). Meta-analysis of olfactory dysfunction in 22q11.2 deletion syndrome. *Psychiatry Res*, 285, 112783. doi:10.1016/j.psychres.2020.112783.
- Mok, K. Y., Sheerin, U., Simon-Sanchez, J., Salaka, A., Chester, L., Escott-Price, V., et al. (2016). Deletions at 22q11.2 in idiopathic Parkinson's disease: a combined analysis of genome-wide association data. *Lancet Neurol*, 15(6), 585-96. doi:10.1016/S1474-4422(16)00071-5.
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hahner, A., & Hummel, T. (2018). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. doi:10.1007/s00405-018-5248-1.
- Petermann, F. (2014). WNV Wechsler Nonverbal Scale of Ability, Ein sprachfreier Intelligenztest im Altersbereich von 4 bis 21 Jahren. Pearson Verlag.
- Pollard, R., Hannan, M., Tanabe, J., & Berman, B. D. (2016). Early-onset Parkinson disease leading to diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*, 25, 110-1. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.01.027.
- Poustka, L., Rühl, D., & al., e. (2016). ADOS-2, Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen - 2, Deutschsprachige Fassung der Autism Diagnostic Observation Schedule - 2 von C. Lord, M. Rutter, P.C. DiLavore, S. Risi, K. Gotham und S.L. Bishop (Module 1-4) und C. Lord, R.J. Luyster, K. Gotham und W. Guthrie (Kleinkind-Modul). Huber Verlag.
- Romanos, M., Renner, T. J., Schecklmann, M., Hummel, B., Roos, M., von Mering, C., et al. (2008). Improved odor sensitivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 64(11), 938-40. doi:10.1016/j.biopsych.2008.08.013.
- Romanos, M., Schecklmann, M., Kraus, K., Fallgatter, A. J., Warnke, A., Lesch, K. P., et al. (2011). Olfactory deficits in deletion syndrome 22q11.2. *Schizophr Res*, 129(2-3), 220-1. doi:10.1016/j.schres.2010.12.015.
- Romanos, M., Weise, D., Schliesser, M., Schecklmann, M., Löffler, J., Warnke, A., et al. (2010). Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 35(1), 55-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20040247>.
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K., et al. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 63(2), 167-73. doi:10.1002/ana.21291.
- Satzger, W., Fessmann, H., & Engel, R. R. (2002). Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 23(2), 159-170. doi:10.1024//0170-1789.23.2.159.

- Schecklmann, M., Schenk, E., Maisch, A., Kreiker, S., Jacob, C., Warnke, A., et al. (2011). Altered frontal and temporal brain function during olfactory stimulation in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 63(2), 66-76. doi:10.1159/000323448.
- Schecklmann, M., Schwenck, C., Taurines, R., Freitag, C., Warnke, A., Gerlach, M., et al. (2013). A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders. *J Neural Transm (Vienna)*, 120(1), 121-30. doi:10.1007/s00702-012-0855-2.
- Schmock, H., Vangkilde, A., Larsen, K. M., Fischer, E., Birknow, M. R., Jepsen, J. R., et al. (2015). The Danish 22q11 research initiative. *BMC Psychiatry*, 15, 220. doi:10.1186/s12888-015-0594-7.
- Schneider, M., Debbane, M., Bassett, A. S., Chow, E. W., Fung, W. L., van den Bree, M., et al. (2014). Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry*, 171(6), 627-39. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070864.
- Schneider, S., Adornetto, C., In-Albon, T., Federer, M., & Hensdiek, M. (2009). Psychometrische Eigenschaften und Normierung der deutschen Version des Childhood Anxiety Sensitivity Index (CASI). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 38 (3), 175–180. http://www.ruhr-uni-bochum.de/klipsychologie/kkjp/team/public/Schneider%20Journals/2009/Schneider%20et%20al._CASI.pdf.
- Silhan, P., Jelinkova, M., Walter, U., Pavlov Prasko, J., Herzig, R., Langova, K., et al. (2015). Transcranial sonography of brainstem structures in panic disorder. *Psychiatry Res*, 234(1), 137-43. doi:10.1016/j.psychres.2015.09.010.
- Stiensmeier-Pelster, J., Braune-Krickau, M., Schürmann, M., & Duda, K. (2014). DIKJ Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche. Hogrefe Verlag (Göttingen).
- Swillen, A., & McDonald-McGinn, D. (2015). Developmental trajectories in 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 169(2), 172-81. doi:10.1002/ajmg.c.31435.
- Tang, S. X., Moberg, P. J., Yi, J. J., Wiemken, A. S., Dress, E. M., Moore, T. M., et al. (2018). Olfactory deficits and psychosis-spectrum symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res*, 202, 113-119. doi:10.1016/j.schres.2018.07.012.
- Trepel, M. (2012). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Elsevier Health Sciences Germany.
- Troja, E., Lipunov, V. M., Mundell, C. G., Butler, N. R., Watson, A. M., Kobayashi, S., et al. (2017). Significant and variable linear polarization during the prompt optical flash of GRB 160625B. *Nature*, 547(7664), 425-427. doi:10.1038/nature23289.
- Walter, U., Behnke, S., Eyding, J., Niehaus, L., Postert, T., Seidel, G., et al. (2007). Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol*, 33(1), 15-25. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.021.

Wintjen, L., & Petermann, F. (2010). Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 58, 243-245. doi:<https://doi.org/10.1024/1661-4747.a000033>.

Zhang, Y. C., Hu, H., Luo, W. F., Sheng, Y. J., Chen, X. F., Mao, C. J., et al. (2016). Alteration of brainstem raphe measured by transcranial sonography in depression patients with or without Parkinson's disease. *Neurol Sci*, 37(1), 45-50. doi:10.1007/s10072-015-2350-7.

Zoefel, P. (2003). Statistik für Psychologen: Im Klartext. *Pearson Deutschland GmbH*.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

3-AFC	three alternative forced choice
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADI-R	Diagnostisches Interview für Autismus - Revidiert
ADOS-2	Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen - 2
ANCOVA	analysis of covariance
ANOVA	analysis of variance
ASI-3	Angstsensitivitätsindex-3
ASRS	Adult Self Report Scale (für ADHS)
BAI	Beck Angst-Inventar
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar
BRCA	BReast CAncer
CBCL	Child Behavior Checklist
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
DIPS	Diagnostisches Interview für psychische Störungen
DISYPS-II	Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-5 für Kinder und Jugendliche - II
DS22q11	Deletionssyndrom 22q11.2
DSM-5	ünfte Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTGA	Depressionstest für Kinder im Grundschulalter
ESI	Eppendorfer Schizophrenie-Inventar
FBB-ADHS	Fremdbeurteilungsbogen zur Erfassung von ADHS
FBB-ANZ	Fremdbeurteilungsbogen zur Erfassung von Angst- und Zwangsstörungen
FBB-DES	Fremdbeurteilungsbogen zur Erfassung depressiver Störungen
FBB-SSV	Fremdbeurteilungsbogen zur Erfassung einer Störung des Sozialverhaltens
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FSK	Fragebogen zur Sozialen Kommunikation - Autismus-Screening
FSSM	Frankfurter Skala zur Erfassung des Selektiven Mutismus
GABA	γ -Aminobuttersäure
HCV	Hepatitis-C-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases Related Health Problems
IQ	Intelligenzquotient
KASI	Kinder-Angstsensitivitätsindex
m	arithmetischer Mittelwert
MBAS	Marburger Beurteilungsskala zum Asperger-Syndrom
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
<i>p</i>	Signifikanzniveau
PAF	Prüfungsangstfragebogen
PANAS	Positive-and-negative-affect-Schedule
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PAS	Panik- und Agoraphobie-Skala

PHOKI	Phobiefragebogen für Kinder und Jugendliche
r	Korrelationskoeffizient
SBB-ADHS	Selbstbeurteilungsbogen für ADHS
SD	Standardabweichung
SN	Substantia nigra
SPAIK	Sozialphobie und -angstinventar für Kinder
STAIK	State-Trait-Angstinventar
TCS	Transkranielle Sonographie
VSK	Verhaltensskalen für das Kindergartenalter
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition
WISC-V	Wechsler Intelligence Scale for Children - Fifth Edition
WNV	Wechsler Nonverbal Scale of Ability
WPPSI-III	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition
YSR	Youth Self-Report

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schallebenen bei der transkraniellen Sonographie. Schematische und vereinfachte Darstellung des 3. Ventrikels und des Thalamus in der Thalamus-Ebene (1), sowie der Substantia nigra und der Raphe in der orbitomeatalen Ebene (2).....	3
Abbildung 2: Orbitomeatale Ebene mit SN (1), schmetterlingsförmiger Hirnstamm (2) umgeben von den hyperechogenen basalen Zisternen (*), Raphe-Kerne (Pfeil) in A) gesunder Kontrolle und B) Kind mit ADHS (Geissler et al., 2018).....	5
Abbildung 3: Orbitomeatale Ebene: Hirnstamm (1) und SN (2) wurden manuell umfahren (grüne gestrichelte Linie). Die Raphe wurde als unauffällig (Grad 3) bewertet.....	19
Abbildung 4: Thalamus-Ebene: Die Weite des 3. Ventrikels wurde manuell zwischen den beiden Kreuzen (+) bestimmt (1).	19
Abbildung 5: Geschlechterverteilung TCS	29
Abbildung 6: Darstellung der mittleren Fläche des echogenen Bereichs der SN (mm ²) und deren Standardabweichung. Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen Kontrollen und 22q11-Gruppe (p = 0,317). Korrelation Alter - SN (r = 0,235; p = 0,041)....	32
Abbildung 7: Darstellung der kategorialen Beurteilung der Echogenität der Raphe. Zusammenhang zwischen Raphe-Echogenität und Gruppenzugehörigkeit (Chi ² = 6,7; p = 0,035).	33
Abbildung 8: Darstellung der mittleren Weite des dritten Ventrikels (mm) und deren Standardabweichung. Kein Gruppenunterschied zwischen Kontrollen und 22q11-Gruppe (p = 0,221).	34
Abbildung 9: Geschlechterverteilung Riechstestung	35
Abbildung 10: Darstellung der Mittelwerte der olfaktorischen Sensitivität und deren Standardabweichung. Gruppenunterschied: F = 23,954; p < 0,001. Korrelation Alter - Sensitivität: r = 0,283; p = 0,030.	38
Abbildung 11: Darstellung der Mittelwerte der olfaktorischen Diskrimination und deren Standardabweichung. Gruppenunterschied: F = 32,048; p < 0,001. Trend-Korrelation Alter-Sensitivität: r = 0,246; p = 0,054.....	39
Abbildung 12: Vergleich von Auffälligkeiten im HNO-Bereich zwischen Kontroll- und 22q11-Gruppe.....	41
Abbildung 13: Vergleich der Häufigkeit der Einnahme von Medikamenten in Kontroll- und 22q11-Gruppe.....	42

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht neuropsychiatrischer Komorbiditäten beim DS22q11 (Mok et al., 2016; Schneider et al., 2014).....	8
Tabelle 2: Übersicht neuropsychiatrischer Komorbiditäten in der Gruppe der Proband*innen mit DS22q11	15
Tabelle 3: Systemeinstellungen Sonographiegerät MyLab Gold™25.....	17
Tabelle 4: Übersicht Intelligenzdiagnostik im Kinder- und Jugendalter. *gewähltes Instrument bei mobiler Testung in Kurzform.....	20
Tabelle 5: Übersicht testpsychologische Diagnostik im Kinder- und Jugendalter. Die bei Testungen außerhalb der Klinik verwendeten Verfahren sind mit • markiert.	23
Tabelle 6: Übersicht testpsychologische Diagnostik im Erwachsenenalter.....	26
Tabelle 7: Einstufung der Korrelationskoeffizienten angelehnt an Zöfel (Zoefel, 2003); *gilt für positive wie negative Werte	27
Tabelle 8: Einstufung der Intraklassenkorrelationskoeffizienten nach Cicchetti (Cicchetti, 1994).....	28
Tabelle 9: Übersicht Mittelwerte (m), Standardabweichungen (SD) und zweiseitige Signifikanzen (p) von Alter, IQ, SN, 3. Ventrikel und Summenwerten der Fragebögen im Gruppenvergleich (Kontrollen und 22q11). Signifikante Gruppenunterschiede sind fett markiert.	30
Tabelle 10: Übersicht Mittelwerte (m), Standardabweichungen (SD) und zweiseitige Signifikanzen (p) von Alter, IQ, Sensitivität, Diskrimination und Summenwerten der Fragebögen im Gruppenvergleich (Kontrollen und 22q11). Signifikante Gruppenunterschiede sind fett markiert.....	36
Tabelle 11: Korrelationen nach Pearson (r) und zweiseitige Signifikanz (p) für den Zusammenhang zwischen den Summenwerten in den Fragebögen und der olfaktorischen Sensitivität bzw. Diskrimination. Signifikante Korrelationen sind fett markiert. Korrelationen auf Trendniveau sind mit * markiert.....	40

IV Danksagung

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Marcel Romanos, der es mir ermöglicht hat die Arbeit an seiner Klinik durchzuführen und jene betreut hat. Er hatte immer ein offenes Ohr für mich und hat mich nicht nur für das wissenschaftliche Arbeiten, sondern auch für das Fach Kinder- und Jugendpsychiatrie begeistert.

Vielen Dank gilt auch allen aus der KJP, die mich auf meinem Weg begleitet, geschult und unterstützt haben. Danke an Zuzanna Fouskova, die mir die Sonographie beigebracht und als Raterin unzählige ‚Schmetterlinge‘ für diese Arbeit vermessen hast. Danke an Dr. Carsten Drepper dafür, dass ich mir oft Rat bei ihm holen durfte. Ganz besonders möchte ich mich bei Dr. Julia Geißler bedanken, für die Geduld bei all meinen Fragen und Problemen. Danke für die Zeit und Unterstützung, ohne sie hätte diese Arbeit nicht verwirklicht werden können. Außerdem danke ich Herrn Dr. Dr. Matthias Fischer für die Betreuung, auch in besonderem Bezug auf die erwachsenen Patient*innen. Zu guter Letzt möchte mich ganz herzlich bei allen Patient*innen und deren Familien bedanken, die an der Studie teilgenommen haben, sowie bei KiDS-22q11 e.V. für die Zusammenarbeit.

Von Herzen danke ich meinen Eltern, Großeltern, Katja, Christian und Simon.