

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

Direktor: Professor Dr. med. Andreas Warnke

Neurophysiologische Untersuchung der Antwortinhibition

während des Continuous Performance Test

bei dem Deletionssyndrom 22q11.2

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Astrid Storch

aus Rauschenberg

Würzburg, August 2009

Referent: Prof. Dr. med. A. Warnke

Koreferent: Prof. Dr. med. A. J. Fallgatter

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2009

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Definitionen	3
1.2.1 Deletionssyndrom 22q11.2	3
1.2.1.1 Genetische Definition	3
1.2.1.2 Somatische Definition	4
1.2.1.3 Psychiatrische Komorbidität	5
1.2.2 Antwortinhibition	8
2. Forschungsstand	9
2.1 Gegenstand der Studie	9
2.2 Methodischer Forschungsstand	10
2.3 Zusammenfassung	12
2.4 Fragestellung und Hypothese	12
3. Material und Methoden	13
3.1 Stichprobenbeschreibung	13
3.1.1 Experimental-Gruppe DS 22q11.2	13
3.1.2 Klinische Kontrollgruppe	14
3.1.3 Gesunde Stichprobe	14
3.2 Erhebung klinischer Parameter	14
3.2.1 Begabungstests	14
3.2.2 Child Behavior Checklist	15
3.2.3 Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Present and Lifetime German Version	15
3.2.4 Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche	15
3.2.5 Fragebogen über Verhalten und Soziale Kommunikation	16
3.2.6 Australian Scale for Asperger`s Syndrome	17
3.2.7 Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen	17
3.3 Continuous Performance Test	18
3.3.1 Messvariablen	19
3.3.1.1 Behaviorale Messvariablen	19
3.3.1.2 Elektrophysiologische Messvariablen	20
3.3.1.3 Technische Ausstattung	22
3.3.1.4 Technische Störvariablen	23

3.3.2 Ablauf der Untersuchung	23
3.3.2.1 Allgemeine Untersuchungssituation	23
3.3.2.2 Vorbereitung der EEG-Ableitung	24
3.4 Elektrophysiologische Datenerhebung	26
3.5 Auswertungsverfahren	26
3.5.1 Technische Hilfsmittel	26
3.5.2 Verhaltensdaten	27
3.5.3 EEG-Daten	27
4. Ergebnisse	29
4.1 Deskription des Samples	29
4.2 Verhaltensdaten	31
4.3 EEG-Daten	31
5. Diskussion	38
6. Ausblick	42
7. Zusammenfassung	42
8. Literaturverzeichnis	44

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die Untersuchungen des Deletionssyndroms 22q11.2 (DS 22q11.2) als eines der häufigsten menschlichen Mikrodeletionssyndrome fokussierten sich früher hauptsächlich auf seine somatischen Probleme mit deren weitreichenden Folgeerscheinungen (Shprintzen, 2000; Bassett et al., 2005).

Erst in den vergangenen Jahren wurde zunehmend über Symptome aus dem neuropsychiatrischen Spektrum berichtet, welche in deutlich erhöhtem Maße bei DS 22q11.2 anzutreffen sind. Als diagnostisch relevant sind im Erwachsenenalter insbesondere die Schizophrenie und affektive Psychose (Shprintzen et al., 1992; Pulver et al., 1994; Papolos et al., 1996; Murphy et al., 1999), bei jungen Patienten überwiegend die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung (ADHS; Golding-Kushner et al., 1985; Swillen et al., 1999; Feinstein et al., 2002) zu nennen.

Epidemiologische Daten von mehreren unabhängigen Studien deuten darauf hin, dass das DS 22q11.2 ein erheblicher genetischer Risikofaktor für ein Auftreten von Schizophrenie und bipolaren Störungen ist. Genomweite Kopplungsanalysen demonstrieren, dass die für diese Erkrankungen relevanten Regionen teilweise mit der Deletionsstelle des DS 22q11.2 übereinstimmen (Murphy and Owen, 2001; Murphy, 2002). Besonderes Augenmerk liegt dabei vor allem auf dem Gen für die Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Die COMT baut im präfrontalen Cortex (PC) extrazellulär Dopamin ab, so dass bei veränderter Expression des Gens eine Störung des dopaminergen Systems postuliert wird, welches ätiopathogenetisch eine Rolle sowohl bei der Entstehung der Schizophrenie als auch ADHS spielt (Schumacher et al., 2002). Das DS 22q11.2 wurde von Fallgatter und Lesch (2006) als natürliches Modell für die ADHS diskutiert.

Eine gestörte Inhibitionsfähigkeit und Aufmerksamkeitsdefizite, wie sie bei ADHS anzutreffen sind, wurden mit einer Funktionsstörung des Anterioren Cingulären Cortex (ACC) in Zusammenhang gebracht. Mit einer einfachen und nebenwirkungsfreien computergestützten neurophysiologischen Methode ist es möglich, ein elektrophysiologisches Korrelat der ACC-Funktion, die sogenannte

NoGo-Anteriorisierung (NGA; Fallgatter et al., 1997, 2001, 2002a) zu messen. Die NGA als eine zweidimensionale topographische Maßeinheit von ereigniskorrelierten Potentialen (EKP), welche die Verlagerung des posterior gelegenen elektrischen Potentialfeldes während der Go-Bedingung (Maximum über Pz) zu einer weiter anterior gelegenen Position während der NoGo-Bedingung (Maximum über Cz) an der abgeleiteten Kopfoberfläche widerspiegelt, ist mit hoher interindividueller Stabilität und Test-Retest-Reliabilität sowohl von Alter als auch Geschlecht der Probanden unabhängig. Eine reduzierte NGA wurde in früheren Untersuchungen bereits bei Patienten mit ADHS, Schizophrenie und Zwangsstörungen als Hinweis auf eine verminderte Aktivität des ACC gefunden, welche eine veränderte Inhibition oder Kontrollfunktion widerspiegelt (Fallgatter et al., 2002b, 2003, 2004; Herrmann et al., 2003; Seifert et al., 2003; Reif et al., 2004; Ehlis et al., 2005, 2007).

2004 wurden von Reif und Kollegen zwei Patientinnen (18 und 22 Jahre) mit DS 22q11.2 untersucht. In der Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) des Gehirns fanden sich keine Veränderungen. Jedoch ergab die Auswertung der EKPs in der elektrophysiologischen Testung mit dem Continuous Performance Test (CPT), ein weitverbreitetes Paradigma zur Untersuchung der Aufmerksamkeit, eine verminderte respektive invertierte NGA, was auf eine veränderte Funktion des PC, insbesondere des ACC, hinweist. Die Verminderung der NGA wurde damit als möglicher Endophänotyp für DS 22q11.2 diskutiert. Auch Gothelf und Kollegen (2007) berichteten in einer funktionellen MRT-gestützten Studie über eine verstärkte parietale Aktivität während einer Go-NoGo-Aufgabe bei Patienten mit dem Deletionssyndrom 22q11.2 als kompensatorische Aktivierung eines präfrontalen Defizits der Antworthemmung.

Basierend auf den erhobenen Vorbefunden stellen wir die Hypothese auf, dass bei Patienten mit DS 22q11.2 eine präfrontale Dysfunktion, untersucht mittels computergestützter elektrophysiologischer CPT-Testung, im Sinne einer verminderten Fähigkeit zur Antwortinhibition durch den neurophysiologischen Parameter NGA nachzuweisen ist. Des Weiteren soll in dieser Doktorarbeit explorativ der Frage nachgegangen werden, inwiefern die NGA die

Suszeptibilität für psychische Störungen widerspiegelt und langfristig als potentieller Surrogatmarker für die erhöhte psychiatrische Komorbidität dienen könnte.

Obwohl eine hypothesenkonforme NGA-Reduktion bei den Patienten mit DS 22q11.2 nachgewiesen werden konnte, war diese nicht auf eine verminderte Antwortinhibition zurückzuführen. Im Gegensatz zu früheren Befunden bei Schizophrenie, ADHS oder Zwang beruhte die NGA-Reduktion nicht auf einer verminderten Anteriorisierung des NoGo-Centroids, sondern auf einer isolierten Anteriorisierung des Go-Centroids.

1.2 Definitionen

1.2.1 Deletionssyndrom 22q11.2

1.2.1.1 Genetische Definition

Das DS 22q11.2 ist ein genetischer Defekt mit einer Deletion beziehungsweise (bzw.) einer Gruppe nahegelegener Mikrodeletionen auf dem Band 11.2 des langen Arms (q) des Chromosoms 22 (Carlson et al., 1997; Edelman et al., 1999; Shaikh et al., 2000), wodurch ihre Größe sehr variabel ist. Es scheint aber kein eindeutiger und klar nachvollziehbarer Zusammenhang zwischen Deletionsgröße und dem Schweregrad der klinischen Symptomatik zu bestehen (Scrambler, 2000). Die Inzidenz des DS 22q11.2 beträgt annähernd 1/5000 Geburten, wobei das Geschlechterverhältnis nahezu ausgeglichen ist (Goodship et al., 1998; Botto et al., 2003; Oskarsdottir et al., 2004). Die Mehrzahl der Deletionen entstehen in etwa 85-90% de novo. In den übrigen Fällen wird die genetische Veränderung autosomal-dominant, mit 50%igem Wiederholungsrisiko, auf das Kind übertragen, zumeist von der Mutter (Ryan et al., 1997; Swillen et al., 1998).

Die aktuelle Methode der Wahl zum Nachweis der Deletion ist die "fluorescence in situ hybridisation" (FISH; Pinkel et al., 1986). Bei den meisten Betroffenen (80-90%) fehlt immer der gleiche DNA-Abschnitt von ungefähr drei Megabasen (Mb), welcher etwa 30 verschiedene Gene beinhaltet, in etwa 8% kleinere interstitielle Deletionen von 1.5-2 Mb und bei etwa 2% der Patienten kleinere atypische Deletionen (Shaikh et al., 2000). Diese Deletionen bewirken

insgesamt ein komplexes Krankheitsbild mit multiplen Störungen, die eine große Zahl an Geweben und damit auch Organen betreffen.

(1) Unter anderem (u.a.) liegen hier Gene, welche für die Nervenzellentwicklung und -migration relevant sind (Gottlieb et al., 1997; Pizzuti et al., 1997). Die Migration von Neuralleistenzellen in die Schlundregion ist ein zentraler Prozess in der Patho- und Embryogenese dieses Krankheitsbildes.

(2) Weiterhin kann ein Allel des COMT-Gens deletiert sein (Lachman et al., 1996), die im PC hauptsächlich für den extrazellulären Abbau von Dopamin verantwortlich ist. Fehlt dieser Deaktivierungsprozess kann es zu mehr oder minder ausgeprägter dopaminerg vermittelter Hirnfunktionsstörung kommen (Gothelf et al., 2005). Gothelf und Kollegen (2005) beschrieben, dass das Ausmaß des COMT-Funktionsdefizits, das heißt (d.h.) das Vorhandensein der „haploinsuffizienten“ COMT-L-Variante (low-activity allele) mit geringerer Aktivität, ein wichtiger Prädiktionsfaktor für die neurophysiologischen Defizite, für die Volumenabnahme des PC und für das Auftreten psychotischer Symptome ist.

1.2.1.2 Somatische Definition

Das Krankheitsbild ist unter den Synonymen DiGeorge-, Shprintzen- oder Velocardiofaciales Syndrom (VCFS) sowie CATCH 22 bekannt. Erstmals beschrieben wurde das Syndrom 1927 von E. Böttiger und Wernstedt. Angelo Mario diGeorge, ein Pädiater aus Philadelphia, erweiterte 1965 die Definition des Syndroms. Die Gruppe von Shprintzen beschrieb 1978 das VCFS mit charakteristischen Gesichtsdysmorphien, angeborenen Herzfehlern, Gaumenspalte und Lernschwierigkeiten. Die dem Krankheitsbild zugrunde liegende Störung wurde schließlich 1981 durch DeLacChapelle als Deletion auf dem langen Arm des Chromosom 22 nachgewiesen, der erste Schritt zur Identifikation einer möglichen molekularen Ursache für das DS 22q11.2. Der Ausdruck CATCH 22 stellt als Akronym eine Hilfe für die Kardinalsymptome des Deletionssyndroms dar (Cardiac anomaly, Abnormal face, Thymus hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcaemia, 22 chromosome), ist jedoch negativ behaftet und sollte aufgrund der sprichwörtlichen Bedeutung einer ausweglosen Situation

nicht verwendet werden.

Im ICD-10 kann die Deletion als „DiGeorge-Syndrom“ unter D82.1 klassifiziert werden, obwohl dies primär die rein somatische Symptomatik betrifft und hier primär die Immundefizienz kodiert wird. Die kausale Mikrodeletion ist am ehesten unter der Restkategorie Q93.5 „Andere Deletionen eines Chromosomenteils“ zu kodieren.

Das phänotypische Spektrum des DS 22q11.2 ist sehr breit gefächert. Daher gibt es keine obligatorischen klinischen Befunde (Shprintzen, 2000). Etwa 180 verschiedene Erscheinungsbilder sind beschrieben worden. Die dabei am häufigsten vorkommenden somatischen Symptome sind folgende:

- (1) "Conotruncale Defekte" als klassische mit dieser Deletion assoziierten Herzfehler mit 50-75%,
- (2) Missbildungen oder Funktionsstörungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich in 50-85% der Fälle,
- (3) charakteristische faciale Dysmorphiezeichen wie langes schmales Gesicht, prominenter Nasenrücken und kleiner Mund mit Retrognathie,
- (4) Thymushypo- oder -aplasie ursächlich für rezidivierende Infekte unterschiedlichen Schweregrades (vorrangig T-zellvermittelte Immunität),
- (5) endokrine Probleme wie Wachstumshormonmangel mit Minderwuchs (35-40%) und Hypoparathyreoidismus mit resultierender Hypokalzämie (bis zu 60%).

1.2.1.3 Psychiatrische Komorbidität

Neben den körperlichen nehmen auch neuropsychiatrische Symptome eine wesentliche Stellung innerhalb dieses Krankheitsbildes ein. Bereits 1985 wurden erstmals psychische Auffälligkeiten bei Kindern mit VCFS (Golding-Kushner, 1985) beschrieben. Aber erst 1996 wurde begonnen, systematisch psychiatrische Untersuchungen bei Patienten mit DS 22q11.2 durchzuführen.

Neueste Studien an Kindern und Jugendlichen mit DS 22q11.2 zeigten psychiatrische Störungen bei ca. 60% der Betroffenen. Es fanden sich jedoch unterschiedliche Häufigkeiten für die einzelnen Störungsbilder. Einen Überblick fassten Briegel und Kollegen (2004) zusammen:

- (1) ADHS in bis zu 35-40% (Papolos et al., 1996; Niklasson et al., 2001; Feinstein et al., 2002),
- (2) affektive Störungen in 11-40% (Papolos et al., 1996; Murphy et al., 1999; Arnold et al., 2001),
- (3) Zwangsstörungen in etwa 8-33% (Papolos et al., 1996; Gothelf et al., 2004),
- (4) autistische Störungen mit 14-30% (Niklasson et al., 2001; Fine et al., 2005; Vorstman et al., 2006),
- (5) Schizophrenie in nahezu 25% (Pulver et al., 1994; Murphy et al., 1999),
- (6) psychomotorische oder sprachliche Entwicklungsrückstände, dabei stehen im Säuglingsalter eine generalisierte Muskelhypotonie und verzögerte motorische Entwicklung (über 75%), später eine Sprachentwicklungsstörung (80% aller Vorschulkinder mit Deletion) im Vordergrund, wobei die expressive Sprache in der Regel stärker beeinträchtigt ist als die rezeptive (Solot et al., 2001).

Im folgenden Abschnitt werden einzelne Störungsbilder näher beleuchtet:

Die ADHS ist charakterisiert durch die Symptomtrias Konzentrationsstörung, Impulsivität und Hyperaktivität. Nach dem DSM-IV Klassifikationssystem können jedoch neben dem Vollbild, dem kombinierten Subtyp, zwei weitere Subtypen unterschieden werden, welche durch das vorwiegende Vorhandensein der Konzentrationsstörung („unaufmerksamer Subtyp“) respektive der hyperaktiven/ impulsiven Symptome („hyperaktiv/ impulsiver Subtyp“) gekennzeichnet sind. Angesichts der hohen Prävalenz von ADHS in der Gesamtbevölkerung (Metaanalyse: weltweit 5,29%; Polanczyk et al., 2007) ist bei einer beträchtlichen Anzahl der Individuen mit DS 22q11.2 ohnehin mit einer komorbiden ADHS zu rechnen. Hierbei existieren jedoch generelle Unterschiede zwischen ADHS bei DS 22q11.2 und „idiopathischer“ ADHS. 2001 fanden Niklasson und Kollegen in ihrer Studie über neuropsychiatrische Störungen bei DS 22q11.2 unter anderem, dass 44% des Samples unter ADHS leiden, und sich der Hauptteil dieser Gruppe besonders im unaufmerksamen Typus zeigte. Übereinstimmend im Ergebnis untersuchten Antshel und Kollegen (2007) in ihrer Studie, ob es Unterschiede zwischen DS 22q11.2-Patienten mit ADHS im Vergleich zu Patienten mit „idiopathischer“ ADHS gibt. Die Ergebnisse

demonstrierten, dass insbesondere auch hier der unaufmerksame Typus der ADHS bei Patienten mit DS 22q11.2 hervorsticht, und sie generell ein anderes Symptom-Profil dieses Subtyps aufzeigten, d.h. mehr und öfter Symptome präsentieren. Sie zeigen weniger wahrscheinlich hyperaktive/ impulsive Symptome als Kinder mit „idiopathischer“ ADHS, welche im Gegensatz dazu überwiegend das Profil des kombinierten Typus aufweisen. Auch im Komorbiditätsmuster unterschieden sich die zwei Gruppen; DS 22q11.2-Kinder mit ADHS waren weniger stark von einer komorbiden Major Depression und disruptiven Verhaltensstörung betroffen als Kinder mit „idiopathischer“ ADHS. Mögliche Ursache scheint die oft begleitende Intelligenzminderung kombiniert mit den Lernschwierigkeiten der DS 22q11.2-Patienten zu sein, wobei diese die Prävalenzunterschiede jedoch nicht hinreichend zu erklären vermag (Baker and Skuse, 2005). Die kognitiven Fähigkeiten liegen meist zwischen mäßiger geistiger Behinderung und normaler Intelligenz, wobei der Gesamt-IQ im Mittel bei etwa 70 liegt (Swillen et al., 1997, 1999; Moss et al., 1999). Lernstörungen sind vorwiegend im abstrakten Denken und im Rechnen (Moss et al., 1999) festzustellen.

Das DS 22q11.2 stellt ebenfalls einen Hochrisikofaktor für die Entwicklung von psychotischen Störungen dar. Zwei retrospektive Studien fanden eine deutlich erhöhte Prävalenz unter schizophrenen Patienten mit very-early-onset (Yan et al., 1998; Usiskin et al., 1999). 1992 berichteten Shprintzen und Kollegen erstmals auch über 12 Fälle von erwachsenen Patienten mit VCFS. Weitere Studien bestätigten den Verdacht, dass die Rate schizophrener Störungen unter diesen Patienten deutlich erhöht ist, bis zu einem Viertel der Betroffenen entwickeln im adulten Alter eine Schizophrenie (Pulver et al., 1994; Murphy et al., 1999). Insgesamt sollen 2% aller Schizophrenie-Erkrankungen bei Erwachsenen durch eine Deletion 22q11.2 verursacht sein (Murphy, 2002). Das DS 22q11.2 ist somit einer der wichtigsten bisher bekannten nicht-familiären Risikofaktoren für die Entwicklung einer Schizophrenie (Murphy et al., 1999; Gothelf et al., 2005).

Patienten mit DS 22q11.2 haben weiterhin ein erhöhtes Risiko an Autismus zu erkranken, da in nahezu 10% der Autismusfälle genetische neuropathologische

Syndrome zugrunde liegen (Polleux & Lauder, 2004), denen u. a. auch die Risikogene im Bereich 22q11.2 zuzuschreiben sind (Muhle et al., 2004; Vorstman et al., 2006). In einer Studie von Antshel und Kollegen (2006) waren 40% der untersuchten DS 22q11.2-Patienten, die Kriterien für Störungen aus dem autistischen Formenkreis, und 20% für Autismus erfüllten. Diese Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen von Niklasson und Kollegen (2001), Fine und Kollegen (2005) und Vorstman und Kollegen (2006) mit 33-50% überein.

Trotz der hohen Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten bei DS 22q11.2 weisen die kategorial diagnostizierten Störungen spezifische Besonderheiten im Rahmen des Deletionssyndroms auf. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass epidemiologische Daten noch eindeutig fehlen und das noch ungeklärt bleibt, ob die bei DS 22q11.2 auftretenden Komorbiditäten ätiologisch vergleichbar sind mit Komorbiditäten, die ohne DS 22q11.2 auftreten.

1.2.2 Antwortinhibition

Unter Antwortinhibition (AI) versteht man die Fähigkeit, vorhandene kognitive oder motorische Impulse zu unterdrücken. Sie ist ein wichtiger Bestandteil der exekutiven Kontrolle. Dieses System reguliert Informationsverarbeitung und Antwortselektion in Situationen, für deren Bewältigung Routinemechanismen nicht vorhanden oder nicht adäquat sind. Auf neuronaler Ebene liegt diesem System ein komplexes Netzwerk unter Einschluss des PC und damit insbesondere des ACC zugrunde (Fallgatter, 1999; Knight et al., 1999). AI als eine Funktion exekutiver Kontrolle kann in einem sogenannten Go/NoGo-Paradigma wie dem CPT operationalisiert werden. Da präfrontale Hirnfunktionen mitunter bei verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern gestört zu sein scheinen, liegt es nahe, dass die Fähigkeit der AI bei DS 22q11.2-Patienten ebenfalls beeinträchtigt ist. Eine verminderte Inhibition wurde zum Beispiel (z.B.) bei Patienten mit Schizophrenie (Fallgatter und Müller, 2001) und ADHS (Pliszka et al., 2000) gefunden. In der vorliegenden Arbeit wird u.a. der Frage nachgegangen, ob Patienten mit DS 22q11.2 gleichermaßen eine reduzierte AI aufweisen.

Gemessen wird die AI mithilfe analysierter EKPs, die als Korrelat kognitiver Hirnprozesse gelten. Als elektrophysiologischer Parameter inhibitorischer Hirnfunktion hat sich die P300-Welle bewährt (Bruin et al., 2001). Auch anhand detektierter behavioraler Latenzzeiten ist eine Aussage über die AI möglich.

2. Forschungsstand

2.1 Gegenstand der Studie

Bislang existieren lediglich zwei Arbeiten, die sich thematisch mit der Antwortinhibition bei DS 22q11.2 beschäftigt haben.

In einem Fallbericht von Reif und Kollegen (2004) wurden zwei Patientinnen mit DS 22q11.2 im Alter von 18 bzw. 22 Jahren untersucht. Mittels MRT und PET fanden sich keine strukturellen oder funktionellen Hirnabnormalitäten. Jedoch ergab die Auswertung der EKPs in der elektrophysiologischen Testung mittels CPT eine verminderte bzw. sogar invertierte NGA, welche als veränderte Inhibitionsfunktion des medialen PC, insbesondere des ACC, interpretiert wurde.

Gothelf und Kollegen (2007) berichteten in einer funktionellen MRT-gestützten Studie während einer Go-NoGo-Aufgabe bei Patienten mit DS 22q11.2 eine parietale Aktivierung als kompensatorische Aktivierung eines präfrontalen Defizits der Antworthemmung. In dieser Studie wurde die Effektmodulation hinsichtlich des COMT Met/ Val Polymorphismus unterschieden. Dabei zeigte die COMT Met-Subgruppe eine stärkere Aktivierung des ACC.

In diesen Untersuchungen wurde ebenfalls auf den potentiellen Zusammenhang zwischen veränderter Hirnfunktion und erhöhter psychiatrischer Disposition hingewiesen. In diesem Zusammenhang ist von Relevanz, dass bei DS 22q11.2 weitere hirnfunktionelle Auffälligkeiten, aber weiterhin ebenfalls hirmorphometrische Veränderungen festgestellt wurden. Morphometrische MRT-Untersuchungen belegen, dass die Hirnanatomie bei Patienten mit DS 22q11.2 in mehreren Hirnbereichen verändert ist (Mitnick et al., 1994; Chow et al., 1999; Eliez et al., 2002; Barnea-Goraly et al., 2003; van Amelsvoort et al., 2004; Shashi et al., 2004; Kates et al., 2005; Simon et al.,

2005; Bish et al., 2006; Campbell et al., 2006; Debbane et al., 2006; Glaser et al., 2007; Gothelf et al., 2007).

Zusammenfassend sind die wesentlichen strukturellen Befunde: (1) ein reduziertes Gesamthirnvolumen von 8,5-11% durch eine regionale Verminderung sowohl der grauen als auch der weißen Substanz, (2) ein volumenreduzierter frontaler und rechts temporaler Lappen, (3) ein in seiner Masse verkleinerter linker Parietallappen bedingt durch eine Abnahme der grauen Substanz, (4) eine verminderte Kleinhirnmasse bedingt durch eine Reduktion der weißen Substanz, (5) ein vermindertes Nucleus caudatus- und Amygdalavolumen und (6) reduzierte Liquorvolumina (Eliez et al., 2000; Kates et al., 2001; van Amelsvoort et al., 2001, 2004; Chow et al., 2002; Simon et al., 2005; Gothelf et al., 2007). In einer Arbeit von Barnea-Goraly und Kollegen wandten sie 2003 die verbesserte MRT-Technik "diffusion tensor imaging" (DTI) an, mit der es möglich war, ein detailliertes Bild der Nervenfaservorgänge im Gehirn zu erhalten; im neuronalen Bereich gaben sich Hinweise darauf, dass die Ergebnisse der abweichenden Verbindungen von parietalem und fronto-temporalem Gebiet mit einer steigenden Vulnerabilität assoziiert sein könnte, psychiatrische Symptome zu entwickeln.

Insgesamt lässt sich sagen, dass besonders Störungen in fronto-temporalen Regionen sowie eine parietale Dysfunktion und verminderte Aktivität im Bereich des Gyrus fusiformis im Zusammenhang mit der Pathophysiologie der neuropsychiatrischen Komorbiditäten zu stehen scheinen, wobei die zugrunde liegenden Pathomechanismen noch völlig ungeklärt sind (Eliez et al., 2001a; Reif et al., 2004; Baker et al., 2005; Simon et al., 2005a; van Amelsvoort et al., 2006; Kates et al., 2006, 2007; Gothelf et al., 2007; Glaser et al., 2007; Andersson et al., 2008) .

2.2 Methodischer Forschungsstand

Um zu bestimmen, welche Hirnareale letztendlich beansprucht werden und insbesondere, wo die für die Inhibition zuständigen Strukturen liegen, wurden verschiedene Studien bildgebender Verfahren kombiniert mit dem CPT durchgeführt. Es gilt als gesichert, dass ein in der PET messbar erhöhter

Glukoseumsatz in Hirnregionen mit verstärkter Aktivität gleichzusetzen ist. Auf diese Weise konnten Buchsbaum und Kollegen 1990 eine Beteiligung rechts frontaler sowie rechts temporo-parietaler Strukturen nachweisen. In einer akustischen Version des CPT von Benedict und Kollegen 1998 konnte ebenfalls mittels PET gezeigt werden, dass der ACC sowie der anteriore PC beteiligt sind. Mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) konnten Fallgatter und Strik 1997 eine Beteiligung rechts präfrontaler Hirnareale demonstrieren. Eine weitere mögliche Untersuchung mit guter räumlicher Auflösung war die funktionelle MRT (fMRT). Hierbei wurden ebenfalls Aktivitäten in vorgenannten Hirnarealen gefunden, zusätzlich gelang auch der Nachweis der Beteiligung von Basalganglien und Thalamus (Häger et al., 1998). Fallgatter und Kollegen fanden 1999 in einem fMRT angepassten CPT eine Mehraktivierung rechts frontal im Bereich des präzentralen und cingulären Sulcus in der Go-Bedingung. In der NoGo-Kondition zeigten sich der mittlere und rechtsseitige superiore und frontale Gyrus, der inferiore temporale Gyrus und der mittlere temporale Gyrus aktiviert.

Bezüglich der Untersuchung der AI im Speziellen bei Patienten mit DS 22q11.2 ist zu sagen, dass diese bisher schlecht und nicht ausreichend untersucht worden ist. Es liegt bislang nur eine derartige Studie von Gothelf und Kollegen (2007) vor, wobei mittels fMRT ein Defizit des PC nachgewiesen wurde.

Eine andere einfach durchzuführende nicht-invasive Methode zur Messung von Potentialschwankungen ist die Elektroenzephalographie. Es lassen sich damit u.a. EKPs, die in Erwartung oder als Folge eines bestimmten Reizes auftreten, als Wellenformen sichtbar machen. Diese werden entweder von Sinneswahrnehmungen ausgelöst (evoziert) oder korrelieren mit kognitiven Prozessen (z. B. Aufmerksamkeit).

Eine derartige elektrophysiologische Untersuchung gab es bislang noch nie, obwohl es viele Vorteile gegenüber aufwendiger fMRT-gestützten Verfahren gibt. Zum einen in der leichteren Applikationsform, zum anderen in den weitaus günstigeren Kosten. Der wesentliche Vorteil der Elektrophysiologie liegt aber gegenüber allen, auch auf stoffwechselbasierten Methoden, in einer besseren zeitlichen Auflösung. Damit ermöglicht sie eine differenziertere, zeitlich genaue

Analyse der nach verschiedenen Stimuli auftretenden Prozesse.

Aufgrund dieser Aspekte, weil diese Form der Untersuchung noch nie angewandt wurde und leichter, kostengünstiger und vielversprechend im Ergebnis zu sein scheint, erfolgte die Studie auf der Basis einer elektrophysiologischen Datenerhebung. Bei unserer Arbeit handelt es sich um eine experimentelle Studie.

2.3 Zusammenfassung

Die Vorarbeiten von Reif und Gothelf zeigen an, dass die AI bei DS 22q11.2 vor dem Hintergrund morphologischer Auffälligkeiten gestört sein könnte. Wir untersuchten diese Fragestellung der gestörten AI mit Hilfe eines computergestützten CPT-Paradigmas unter simultaner neurophysiologischer Ableitung der Hirnströme und der daraus resultierenden EKPs, welche analysiert und bildlich dargestellt wurden. Mittels dieser Antwortinhibitions-Aufgabe können wir die Fähigkeit erfassen, eine bereits eingeleitete Handlung rechtzeitig zu hemmen, und somit die Anworthemmung zu testen, welche die Leistung des PC repräsentiert.

2.4 Fragestellung und Hypothese

Trotz seiner Häufigkeit ist das DS 22q11.2 nicht ausreichend neurobiologisch erforscht. Insofern soll diese Studie dem besseren Verständnis über die Pathophysiologie dienen. Als ein Hochrisikofaktor für psychiatrische Erkrankungen ist weiterhin die Identifikation eines Markers, welcher frühzeitig kognitive Beeinträchtigungen erfasst, von besonderem klinischen Interesse. Die insbesondere mit DS 22q11.2 assoziierten Erkrankungen ADHS und Schizophrenie gehen einher mit einer dopaminergen Dysfunktion und Störung exekutiver Funktionen, wie z. B. der AI (vgl. 1.1). Auch bei DS 22q11.2 wird infolge der Deletion von COMT eine dopaminerge Dysfunktion postuliert (vgl. 1.1). In dieser Untersuchung wurde die AI als ein putativer Marker für eine erhöhte psychiatrische Disposition erstmalig bei DS 22q11.2 elektrophysiologisch untersucht.

Basierend auf den Vorbefunden stellen wir folgende Hypothesen auf:

1. Patienten mit DS 22q11.2 weisen eine Störung der AI auf, die sich als eine verminderte NGA zeigt.
2. Die erwartete NGA-Verminderung ist nicht auf das komorbide Vorliegen von ADHS zurückzuführen.

3. Material und Methoden

3.1 Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Experimental-Gruppe DS 22q11.2

Die Kliniken und Polikliniken für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie sowie Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg betreiben ein gemeinsames Projekt mit der Selbsthilfegruppe KiDS-22q11 e.V., ein bundesweit sowie in der Schweiz und Österreich wirksamer Verein. KiDS-22q11 wurde 2001 aus zwei Elterninitiativen für Kinder mit DiGeorge-Syndrom (KiDS und 22q11) gegründet. Aus diesem Verein rekrutierten wir insgesamt 16 Familien mit 17 Kindern/ Jugendlichen, die zu den Untersuchungen in der Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg gekommen sind.

Die Geschlechterverteilung in der zur endgültigen Auswertung gekommenen Patientengruppe (n=14) betrug neun Jungen und fünf Mädchen, deren durchschnittliches Alter bei 13,6 (8,4 - 19,5) Jahren mit einer Altersspanne von 8 bis 19 Jahren lag. Der Anteil Rechtshänder zu Linkshänder war 11 zu 3. Der Vererbungsmodus war in allen Fällen de novo, was durch Vorbefunde (FISH) dokumentiert war. Der durchschnittliche IQ lag bei $82,3 \pm 14,8$.

Sie nahmen alle freiwillig und ohne materielle Gegenleistung an den Untersuchungen teil. Alle Teilnehmer sowie ihre gesetzlichen Vertreter wurden über die Untersuchungen aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Die Studie wurde im Rahmen der Klinischen Forschergruppe ADHS (KFO 125) durchgeführt, welche durch die Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt und in Anlehnung an The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) durchgeführt wurde.

3.1.2 Klinische Kontrollgruppe

Ebenfalls nach Alter, Geschlecht und Händigkeit gematchte klinische Kontrollen waren Patienten mit ADHS, welche im Rahmen der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe KFO 125 (gemeinsame Einrichtung der Kliniken für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie und für Psychiatrie und Psychotherapie) rekrutiert, durch diese eigens untersucht und als klinische Kontrollgruppe mit den erhobenen Daten für diese Doktorarbeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurden. Der Zweck und Nutzen des Einschlusses einer klinischen Kontrollgruppe mit ADHS war, um zu beurteilen, ob die erwartete NGA-Verminderung auf das komorbide Vorliegen von ADHS zurückzuführen ist.

3.1.3 Gesunde Stichprobe

Gesunde Kontrollen wurden im Rahmen der Klinischen Forschergruppe rekrutiert über Zeitungsannoncen, lokale Schulen und Sportvereine. Die Kontrollen wurden gleichfalls bezüglich Alter, Geschlecht und der dominierenden Hand gematcht. Ausschlusskriterien waren psychiatrische Diagnosen, welche basierend auf dem Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (Kiddie-SADS) oder dem Structured Clinical Interview of DSM-IV (SCID-I, -II) erhoben wurden, Kinder mit bestehender zentral-nervöser Medikation, schwere körperliche Erkrankungen oder Drogenabusus.

3.2 Erhebung klinischer Parameter

3.2.1 Begabungstests

Zur Überprüfung der intellektuellen Leistungsfähigkeit wurde neben dem Culture-Fair-Test (CFT) 20-R (Alter 8-19 Jahre), ein Testverfahren zur Erfassung der nonverbalen Intelligenz, auch der CFT 1 (Alter 5-9 Jahre), ein sprachfreier Intelligenztest, eingesetzt. Des Weiteren kamen der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test B (Alter 20-65 Jahre), der ausschließlich die verbale Intelligenz erfasst, der Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE; Alter 16-89 Jahre) und der Hamburger Wechsler Intelligenztest für Kinder (HAWIK-III; Alter 6-16 Jahre) zum Einsatz. Entsprechend dem Alter und der vermuteten intellektuellen Leistungsfähigkeit wurden o.g. Tests (Weiss, 1987; Tewes, 1991; Lehrl et al.,

1995; Cattell et al., 1997) durchgeführt.

3.2.2 Child Behavior Checklist

Die Child Behavior Checklist (CBCL/4-18; Achenbach 1998) ist ein Screeningverfahren zur Erfassung psychiatrischer Symptome und Verhaltensmerkmale, welches auf dem Urteil der Eltern basiert. Dieses Verfahren deckt ein breites Spektrum an psychischen Störungen ab, die in acht Problem-Skalen (Sozialer Rückzug, Körperliche Beschwerden, Ängstlich/ Depressiv, Dissoziales Verhalten, Aggressives Verhalten, Soziale Probleme, Schizoid/ Zwanghaft, Aufmerksamkeitsprobleme) abgebildet werden.

3.2.3 Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Present and Lifetime German Version

Das Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Present and Lifetime German Version (Kiddie-SADS-PL; Ambrosini, Metz, Prabucki, Lee, 1989; übersetzt von Delmo, Weiffenbach, Gabriel, Poustka, 1998) ist ein semistrukturiertes diagnostisches Interview, das für die Erfassung gegenwärtiger und zurückliegender Episoden psychischer Störungen bei Kindern und Heranwachsenden im Alter von 6-18 Jahren nach DSM-IV entwickelt wurde, und zunächst mit den Eltern, dann mit dem Kind durchgeführt wird. Erfasst werden damit affektive und psychotische Störungen, Angst- und Zwangserkrankungen, Verhaltensstörungen, Substanzmissbrauch, Ess- sowie Ticstörungen. Obligatorisch zu erfassende Symptomkriterien werden im Falle auffälliger Ausprägung durch weitere fakultative Fragenkataloge ergänzt.

Ein bereits adulter Teilnehmer wurde entsprechend mittels des SCID-I & -II interviewed.

3.2.4 Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche

Um die sozial-emotionale Befindlichkeit der Patienten zu bestimmen, kam das Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ; Stiensmeier-Pelster, Schürmann & Duda, 1989) zum Einsatz, welcher als ein Selbsteinschätzungsfragebogen zur Erfassung der sozio-emotionalen Befindlichkeit von Kindern und

Jugendlichen dient. Der von den Autoren empfohlene Altersbereich liegt zwischen 8-17 Jahren, vorausgesetzt werden sprachliche und kognitive Fähigkeiten. In kindgerechter Form werden alle wesentlichen Symptome der depressiven Störung (Major Depression gemäß DSM-IV) sowie typische Begleiterscheinungen und Folgen ermittelt. Der Fragebogen beinhaltet 26 Items zur Erfassung emotionaler, kognitiver, motivationaler und körperlicher Symptome. Jedes der 26 Items fordert eine Entscheidung zwischen drei Antwortalternativen, die jeweils eine Symptomausprägung darstellen. Für die Auswertung werden den der Einzelitems zugehörigen Punkte (0-2) aufaddiert und somit ein Gesamtrohwert ermittelt. Ein fester Trennwert zwischen „depressiv“ und „nicht depressiv“ wird nicht angegeben, jedoch sind Gesamtrohwerte ab 18 als „auffällig“ zu betrachten (Stiensmeier-Pelster et al., 1989).

Ein weiteres Selbstbeurteilungsverfahren, u. a. für Erwachsene, zur Erfassung depressionstypischer Denkens- und Verhaltensweisen kam mit dem Beck-Depressionsinventar (BDI; A.T. Beck, 1993) zum Einsatz. Der BDI wurde bei einem Patienten angewandt, der wegen Überschreitung des vorgegebenen Alters des DIKJ durchgeführt wurde. Die Skala umfasst 21 Items mit jeweils vier Aussagemöglichkeiten. Die Itemstufen sind mit 0 bis 3 gekennzeichnet. Ein Summenwert über 9 gilt als Hinweis für eine leichte Depression, ab 18 für eine klinisch relevante Depression.

3.2.5 Fragebogen über Verhalten und Soziale Kommunikation

Der Fragebogen über Verhalten und Soziale Kommunikation (VSK; Bölte, Crecelius & Poustka, 2000) umfasst 40 Items und wird von den Eltern (bzw. Bezugspersonen) zum Screening auf autistische Symptome ausgefüllt. Der VSK wurde in der Lebenszeit-Fassung verwendet, d. h. es wird in den Items auf jemals gezeigtes Verhalten eingegangen und ein besonderes Augenmerk auf den 12-monatigen Zeitraum zwischen dem 4. und 5. Lebensjahr gelegt, da sich autistisches Verhalten in dieser Zeit oftmals am deutlichsten zeigt. Der klassische Einsatzbereich des VSK ist ab einem Alter von vier Jahren durchführbar und ermöglicht eine Schweregradmessung klinisch relevanter

autistischer Symptomatik. Durch das Vorhandensein von empirisch gewonnenen Trennwerten erlaubt er eine Einschätzung, ob wahrscheinlich Autismus oder eine andere Störung aus dem autistischen Spektrum vorliegt oder nicht. Das Itemformat des VSK ist binär (ja/ nein), wobei etwas mehr als die Hälfte invers kodiert (Item 3, 10, 20 bis 40) sind, d. h. hier Nein-Antworten als symptomatisch gewertet werden. Pro symptomatisch beantwortetem Item wird je ein Punkt berechnet. Die Auswertung erfolgt durch Addition der Punkte, wobei sich ein maximaler Summenwert von 40 ergibt. Wird der Cut-off von 15 Punkten erreicht, ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Störung aus dem autistischen Spektrum deutlich erhöht und eine weiterführende Diagnostik indiziert. Bei Überschreitung des Cut-offs mit 16 Punkten ist Autismus wahrscheinlich. Der Summenwert ist in der Regel jedoch ein guter Index für den Schweregrad autistischer Symptomatik und relativ unabhängig von Alters-, Intelligenz- und Geschlechtseinflüssen.

3.2.6 Australian Scale for Asperger`s Syndrome

Die Australian Scale for Asperger`s Syndrome (ASAS; deutsche Übersetzung: Melfsen et al., 2005) ist ein Screening-Fragebogen zur Erfassung von Verhaltensweisen und Fertigkeiten, die typisch sind für das Asperger-Syndrom bei Kindern im Grundschulalter, in dem die ungewöhnlichen Verhaltensweisen und Fähigkeiten am stärksten auffallen. In dem Fragebogen wird auf Symptombereiche im sozialen und emotionalen Verhalten, der kognitiven Entwicklung, den kommunikativen Fähigkeiten, den spezifischen Interessen und der motorischen Beeinträchtigung eingegangen. Die Beurteilung erfolgt auf einer sechsstufigen Skala.

3.2.7 Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen

Der Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) ist Bestandteil des Diagnostik-Systems für Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter (DISYPS-KJ) nach ICD-10 und DSM-IV (Döpfner & Lehmkuhl, 2000) und findet in allen Altersstufen Verwendung. Das DISYPS umfasst die im Kindes- und Jugendalter wichtigsten Störungsbereiche. Es werden drei

Beurteilungsebenen miteinander kombiniert: das klinische Urteil in sogenannten Diagnose-Checklisten, das Fremdurteil durch Eltern, Lehrer oder Erzieher in Fremdbeurteilungsbögen und die Selbsteinschätzung des Kindes oder Jugendlichen ab dem Alter von 11 Jahren anhand von Selbstbeurteilungsbögen. Der Fremdbeurteilungsbogen kann sowohl von den Eltern als auch von den Lehrern ausgefüllt werden. Um aber den Generalisierungsgrad der Symptomatik auch über das Familienleben hinaus beurteilen zu können, erfolgte eine Begutachtung der Bögen mit entsprechender Einschätzung durch den Lehrer. Der Fragebogen erfasst in 20 Items alle Symptomkriterien für die Diagnose einer HKS nach ICD-10. Für jedes Item wird anhand von vierstufigen Antwortskalen beurteilt, wie zutreffend die Beschreibung die Symptomausprägung widerspiegelt.

Die Auswertung erfolgt dimensional, d. h. es werden Kennwerte für die Symptomausprägung gebildet, indem die Summe der entsprechenden Items durch ihre Anzahl dividiert wird. Die Grenzwerte für die FBB-HKS-Kennwerte können anhand einer tabellarischen Übersicht, getrennt nach alters- und geschlechtsspezifischen Eigenschaften, entnommen werden und eignen sich darüber hinaus zur Bestimmung der Stärke der Symptomausprägung sowie zur Überprüfung von Therapieeffekten im Rahmen der Verlaufskontrolle.

3.3 Continuous Performance Test

Der CPT ist ein weit verbreitetes Paradigma zur Untersuchung der Aufmerksamkeit bei psychiatrischen Patienten. Ursprünglich wurde er von Rosvold und Kollegen 1956 zur Untersuchung hirngeschädigter Patienten entwickelt. In der Grundversion sind die Probanden angehalten, eine kontinuierliche Abfolge von Zahlen oder Buchstaben auf einem Bildschirm zu beobachten. Um anzuzeigen, dass ein Zielreiz entdeckt wurde, müssen die Probanden eine motorische Reaktion durch Betätigen des Antwortknopfes zeigen. Eine Reaktion auf Distraktoren, also Nicht-Zielreize, soll vermieden werden. In der ursprünglichen Version ist dabei der Zielreiz ein einzelner Stimulus (z. B. der Buchstabe „X“). In der vorliegenden Arbeit wird der sogenannte „CPT-OX“ (Fallgatter et al., 1997) durchgeführt, in dem der

Proband reagieren muss, wenn der Zielreiz „X“ auf den Warnreiz „O“ folgt. Nach dem Warnreiz wird normalerweise eine motorische Reaktion vorbereitet und entweder ausgeführt, wenn der Zielreiz folgt (Go-Bedingung), oder gehemmt, wenn ein Distraktor folgt (NoGo-Bedingung). Durch diese Eigenschaft wird der CPT auch zu einem idealen Instrument zur Untersuchung der motorischen Steuerung, insbesondere der motorischen Hemmung, und damit der inhibitorischen Hirnfunktion im Allgemeinen.

3.3.1 Messvariablen

3.3.1.1 Behaviorale Messvariablen

Um die behaviorale Leistung der Probanden im CPT zu beurteilen, existieren drei Messgrößen, die nach überwiegender Meinung auch unterschiedliche Prozesse widerspiegeln (Dougherty et al., 1999).

„Commission-Fehler“ (Commission-Error, CE) oder „falsche Alarme“: sie treten auf, wenn auf das Cue-Item (Auslösereiz) ein NoGo-Target (Nicht-Zielreiz) folgt, und die Testperson trotzdem mittels einer motorischen Antwort reagiert. Einige Forscher rechnen jede motorische Antwort nach einem NoGo-Target dazu, unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens. Eine erhöhte Fehleranzahl dieser Art zeige impulsives Reagieren an (Sykes et al., 1971; O'Dougherty et al., 1984). Andere Forschungsgruppen vertreten die Meinung, dass impulsives Verhalten nur durch Fehler in Form von schnellen falschen Reaktionen bedingt ist (Wohlberg and Kornetsky, 1973; Dykman et al., 1979). Antizipatorische oder inkomplette Stimulusverarbeitung sollen der Grund dafür sein, dass eine Antwort erfolgt, bevor die Stimulusverarbeitung abgeschlossen ist. Der Zahl der CEs gilt das Hauptinteresse im CPT. Sie gilt als Maß für die Inhibitionsleistung und lässt Rückschlüsse auf mögliche Aufmerksamkeits- defizite und Impulsivität zu. Dabei sind zu unterscheiden CE vom Typ I, wobei eine nicht korrekte Antwort in allen Bedingungen außer der NoGo-Bedingung gegeben wurde, vom CE Typ II, wobei eine Antwort in der NoGo-Bedingung gegeben wurde.

„Omission-Fehler“ (Omission-Error, OE): sind Auslassungsfehler, wenn die geforderte Reaktion auf die Zielsequenz ausbleibt, die Testperson mit keiner Antwort auf die Go-Bedingung reagiert. Sie scheinen Defizite in der

Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit anzuzeigen (Baker et al., 1995; Dougherty et al., 1999). Die Zahl der OEs kann somit als Indikator für die Aufmerksamkeit und Compliance der Testperson über die Testsitzung hinweg herangezogen werden.

Reaktionszeiten schließlich dienen zur Beurteilung von benötigter Verarbeitungskapazität.

Reliabilität und Stabilität über mehrere Jahre sind für oben genannte Messgrößen als ausreichend beschrieben worden. Als problematisch bei der Fehleridentifizierung im CPT stellen sich verspätete Antworten auf Zielreize dar, die erst nach Einblenden des folgenden Stimulus auftreten. Diese werden im herkömmlichen CPT als zweifacher Fehler gezählt, nämlich als Auslassungsfehler und als falscher Alarm, was zu falsch erhöhten Fehlerraten führen könnte.

Es konnte in einigen Untersuchungen demonstriert werden, dass Patienten mit einer ADHS eine höhere Anzahl an CEs aufweisen als gesunde Kontrollen (Sykes et al., 1973; Dykman et al., 1979; O'Dougherty et al., 1984). Halperin und Kollegen (1991) fanden dabei auch verkürzte Reaktionszeiten.

3.3.1.2 Elektrophysiologische Messvariablen

Das Elektroenzephalogramm (EEG), dargestellt als Spannungsverlauf in der Zeit, setzt sich aus der Frequenz, in Hertz ($\text{Hz} = 1/\text{s}$) gemessen, und der Spannung, in Mikro-Volt (μV) angegeben, zusammen. Das Grundprinzip ist bei allen Ableitungsformen immer das Gleiche, d. h. man leitet Potentialdifferenzen zwischen zwei Punkten ab. Die abgeleiteten niedrigamplitudigen EKPs werden von der höheramplitudigen Spontanaktivität des Gehirns jedoch verdeckt, weshalb viele stimulusbezogene Datenepochen gemittelt werden müssen. Die ereignisunabhängigen Anteile des Spontan-EEG mitteln sich dabei heraus und fördern die spezifischen EKPs zutage. Als EKP bezeichnete Rösler (1982) im Gegensatz zur hirnelektrischen Spontanaktivität definierte Potentialverschiebungen, die vor, während oder nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis im EEG messbar sind. Die EKPs stellen bis heute eine der wenigen Möglichkeiten dar, die Hirnaktivität bei kognitiven Vorgängen

nicht-invasiv zu messen und damit psychische Parameter zu objektivieren. Im Zusammenhang mit kognitiven Prozessen ist die P300-Welle am intensivsten untersucht worden. Ihr wird häufig ein Korrelat einer inhibitorischen Hirnfunktion zugeschrieben. Zur Untersuchung dieser Eigenschaft eignet sich unser angewandtes Go/NoGo-Paradigma CPT, welches u.a. zur Auslösung der P300-Welle führt. Die beiden wichtigsten Parameter zur Beschreibung der P300-Welle sind Amplitude und Latenz. Die Amplitude ist abhängig vom Ausmaß der Aufmerksamkeits-zuwendung, die Latenz dagegen von der Geschwindigkeit der Reizevaluation und -kategorisierung. Neueste Erkenntnisse belegen, dass mehrere kortikale und subkortikale Strukturen, insbesondere der parietale und temporale Kortex, an ihrer Entstehung beteiligt sind. Die EKPs wurden über den zentralen Elektroden Fz, Pz und Cz gemessen.

Eine weitere Möglichkeit, die Eigenschaften der Potentiale zu beschreiben, besteht in der topographischen Analyse mittels referenzunabhängiger Karten und der Berechnung von Centroiden als positive und negative Schwerpunkte des hirnelektrischen Feldes, das aus average-reference-Feldkarten berechnet wird (Lehmann and Skrandies, 1980, 1984; Lehmann, 1987). Diese Technik scheint zuverlässigere Ergebnisse zu liefern als die Berechnung mit Hilfe gemittelter Wellenformen und absoluter Spannungswerte (Fallgatter, 1999). Fallgatter und Strik führten einen visuellen CPT-OX bei gesunden Probanden durch und verglichen die Centroiden der Go- und NoGo-Bedingung miteinander. Sie konnten zeigen, dass der positive (und negative) Feldschwerpunkt der NoGo-Bedingung signifikant weiter anterior liegt als derjenige der Go-Bedingung und bezeichneten diesen Effekt als NGA. Sie führten diese als ersten topographischen Standard-Index in die Elektrophysiologie ein (Fallgatter, 1999; Fallgatter and Strik, 1999; Fallgatter et al., 1997, 2000; Fallgatter and Müller, 2001). Fallgatter und Strik nehmen an, dass die NGA durch die Aktivierung inhibitorischer Hirnareale hervorgerufen wird. Die NGA lässt sich einfach quantifizieren, indem das hirnelektrische Feld in Form eines zweidimensionalen Koordinatensystems dargestellt und die Position des NoGo-Centroiden auf der Anterior-Posterior-Achse von der des Go-Centroiden abgezogen wird. Die NGA zeichnet sich durch eine außergewöhnliche Stabilität

und ein hohes Signifikanzniveau aus, sie ist unbeeinflusst von Geschlecht oder Alter der Probanden. Allerdings liegen sowohl Go-, als auch NoGo-Centroide mit zunehmendem Alter weiter anterior (Fallgatter, 1999). Dies wurde als Ausdruck einer verstärkten Frontalhirnkontrolle interpretiert.

3.3.1.3 Technische Ausstattung

Bei der Untersuchung wurden Napfelektroden (Ag/AgCl) an definierte Stellen der Schädeloberfläche angebracht. Da die Schädelform und -größe jedoch von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich ist, musste ein relatives System definiert werden, welches vergleichbare Ergebnisse zulässt. Herbert Jasper erfand 1958 ein System, welches bis heute seine Verwendung findet.

Dieses sogenannte 10-20-System ist durch markante knöcherne Bezugspunkte am Kopf genau definiert. Sie erleichtern das Ausmessen, sind sehr zuverlässig zu finden und die unter der jeweiligen Elektrode zugehörige Hirnregion verhält sich proportional zur Kopfgröße. Als geeignete Bezugspunkte haben sich zum einen das Nasion als tiefster Punkt am Übergang der Nasenwurzel zur Stirn, zum anderen das Inion, das meist gut tastbar als unterer Knochenhöcker in der Mittellinie des Hinterkopfes am Ansatz der Nackenmuskeln ist, erwiesen. Des Weiteren die beiden präaurikulären Punkte, welche sich als Vertiefung vor dem äußeren Gehörgang direkt unterhalb des Jochbeins und oberhalb des Unterkiefergelenkes befinden. Verbindet man die Linien zwischen Nasion, Inion und den präaurikulären Punkten miteinander, erhält man einen Schnittpunkt über dem Vertex. Aus diesen vorhandenen Punkten ergeben sich die Ausgangsmesspunkte für die Quer- und Längsreihen. Der Schädelknochen wird vom Nasion bis zum Inion gemessen. Diesen Wert nimmt man als 100% an. Nun teilt man diesen auf, indem man vom Nasion 10% in Richtung Inion geht, dann vier weitere 20%-Schritte und am Schluss wieder 10%. Die weiteren Messstrecken werden ebenfalls in 10%- und 20%-Abschnitte aufgeteilt, wonach dieses Elektrodensystem seinen Namen erhalten hat. Das System ist so ausgelegt, dass gleiche Elektrodenabstände entlang jeder antero-posterioren oder transversalen Reihe bestehen. Diese Methode ist exakt und gewährleistet eine umfassende Überdeckung der konvexen Hemisphären.

Die elektrische Aktivität an der Schädeloberfläche schwankt zwischen 1 und 100 μV , ist damit ein sehr schwaches Signal. Aufgrund dieser Tatsache ist zur Aufzeichnung des EEGs empfindliches technisches Gerät notwendig, das die Signale vor der Weiterverarbeitung verstärkt. Dies geschieht durch einen sogenannten Differenzverstärker.

3.3.1.4 Technische Störvariablen

Bei der Aufzeichnung des EEG können folgende Störparameter entstehen: (1) Elektrodenartefakte durch Wackeln der Ableitkabel oder schlechten Sitz oder falsches Ausmessen der Elektroden, (2) Bewegungsartefakte durch Bewegungen des Kopfes, (3) biologische Artefakte als Potentiale, die von anderen Körperteilen ausgehen (Augenlid, Muskeln, Gefäße, Kau- und Schluckbewegungen), (4) elektrostatische Artefakte durch statische Aufladung (z. B. bei Gummisohlen des Patienten) sowie (5) instrumentelle Artefakte durch Störungen im Gerät selbst.

Bewegungen der Augen (Lidschlag, Bulbusbewegungen) machen sich deutlich in der EEG-Aufzeichnung bemerkbar. Solche Störeinflüsse lassen sich jedoch nicht verhindern. Um unruhiges Verhalten der Probanden zu minimieren, wurden diese immer wieder aufgefordert, still sitzen zu bleiben. Insgesamt können angegebene mögliche Fehlerquellen jedoch nachträglich rechnerisch eliminiert werden.

3.3.2 Ablauf der Untersuchung

3.3.2.1 Allgemeine Untersuchungssituation

Vor dem Ausmessen wurde der Proband gebeten, seine Blase vollständig zu entleeren, da dieses während der Testung durch die Verkabelung mit den zahlreichen Elektroden unmöglich war. Idealerweise sitzt der Patient entspannt in einem Stuhl mit kurzer Lehne, um bei Bewegungen die Elektroden nicht abzureissen. Die Entfernung zum mittig aufgestellten Monitor betrug ca. 1,20 Meter. Störende Lichteinflüsse während der Untersuchung wurden durch Abdunkeln des Raumes gewährleistet, störende Geräusche jeglicher Art mussten vermieden werden. Um das eventuelle Schwitzen der Probanden zu

reduzieren, welches sich merklich auf die Qualität der Ableitung durch veränderte elektrochemische Eigenschaften der Elektrodenpaste niederschlägt, wurden Ventilatoren eingesetzt. Zusätzlich wurden die Probanden instruiert, sich möglichst wenig zu bewegen und die Kaumuskulatur entspannt zu halten, um so Artefakten vorzubeugen. Um Ablenkungen des Probanden zu unterbinden, hielt sich der Untersuchungsleiter während der Tests für die Testperson nicht sichtbar hinter einer Stoffwand auf. Des Weiteren befanden sich hinter der Sichtschutzwand Kontrollbildschirme, die die EEG-Aufzeichnungen simultan wiedergaben. Beim Auftreten starker Muskelartefakte während der Ableitung konnten die Probanden gleich aufgefordert werden, entspannt weiterzuarbeiten.

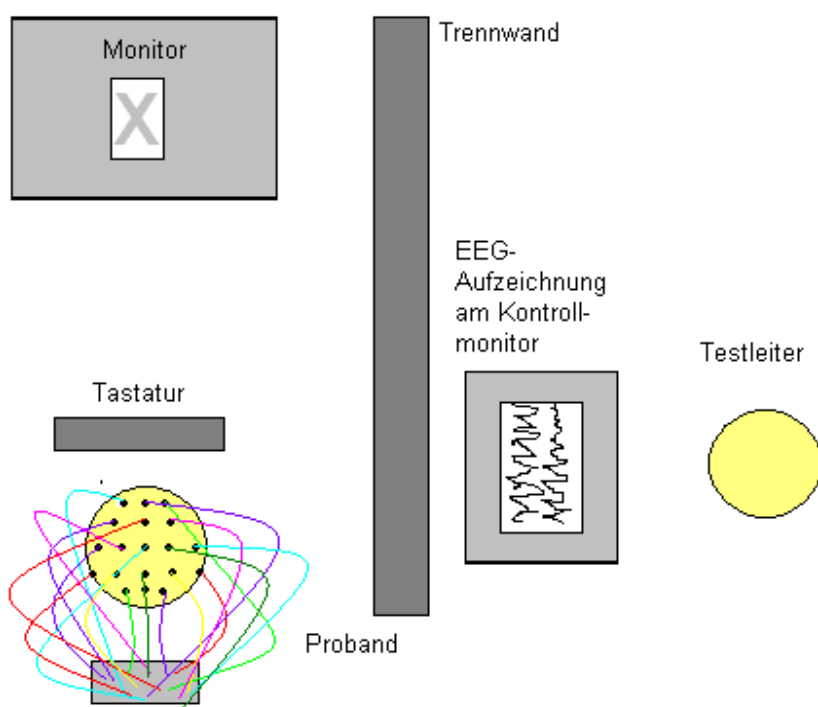
3.3.2.2 Vorbereitung der EEG-Ableitung

Eine zuvor kurze Erklärung des Vorgehens schafft Klarheit und reduziert etwaige Ängste vor den unbekanntem Geräten. Das Zentimeterband wird so angelegt, dass keine Mitbewegungen der Kopfhaut zu Fehlern führen können. Es sollte darauf geachtet werden, dass der Patient die Stirn nicht wechselweise hochzieht und entspannt, da dadurch Differenzen bei der Messung entstehen. Eine Elektrodenposition ist erst dann genau bestimmt, wenn sich ein Schnittpunkt aus zwei Linien ergibt. Mittels eines roten Fettstiftes werden die so ermittelten Punkte auf der Kopfhaut markiert. Ein einziger Fehler beim Ausmessen der Elektrodenplatzierung wird auf jeden weiteren Vorgang übertragen. Daraus ergeben sich Verschiebungen der ursprünglichen Geometrie. Somit wird die Grundlage einer sicheren anatomisch-funktionellen Zuordnung fraglich. Außerdem führen fehlerhafte Elektrodenplatzierungen zu räumlich verschobenen Lokalisationen von fokalen Aktivitäten, zur Vortäuschung sowie Maskierung von Asymmetrien, fälschlicher Überbetonung geringer Veränderungen und zu widersprüchlichen Darstellungen der gleichen Aktivität in unterschiedlichen Ableitprogrammen. Damit möglichst störungsfreie Untersuchungsergebnisse erzielt werden, ist eine Hauptvorbereitung unerlässlich. Um die elektrischen Eigenschaften an der Ableitstelle zu verbessern und dadurch den Übergangswiderstand deutlich zu senken, wird die

Stelle durch Abreiben mit einer Peelingpaste gesäubert und leicht angeraut. Die Napfelektroden werden danach mit einer elektrisch leitenden Elektrodenpaste gefüllt, welche eine Verbindung zwischen Kopfhaut und Elektrode herstellt. Die Qualität der Verbindung kann über den elektrischen Widerstand bzw. der Impedanz angegeben werden. Je kleiner die Impedanz, desto sauberer ist die Aufzeichnung. Da es bei einer EEG-Ableitung keinen absoluten Nullpunkt gibt, ein Bezugspunkt aber notwendig ist, werden alle aufgezeichneten Messwerte relativ zu einer weiteren Elektrode bestimmt, die sogenannte Referenzelektrode. Die sogenannte Ground-Elektrode ist notwendig zur Erdung, ohne sie wäre kein Signal möglich.

Insgesamt wurden 26 Elektroden (Multikanal-EEG) auf der Kopfhaut, dem rechten und linken Mastoid und dem Gesicht (3 Elektroden an beiden Augen, um die Augenbewegungen zu registrieren) platziert, deren richtiger Sitz im Anschluss über das aufgezeichnete EEG überprüft wurde.

Die folgende Abbildung demonstriert die gesamte Messanordnung.



3.4 Elektrophysiologische Datenerhebung

Während der gesamten Untersuchung wurden die Hirnströme digitalisiert aufgezeichnet und gespeichert. Jedes Paradigma wurde nur einmal absolviert. Zu Beginn wurde ein fünfminütiges Ruhe-EEG aufgezeichnet, bei dem sich der Proband entspannen sollte und die Aufzeichnung gleichzeitig als Überprüfung der richtigen Elektrodenplatzierung diente. Nach drei Minuten mit geschlossenen Augen wurde der Proband aufgefordert, diese für weitere zwei Minuten zu öffnen.

Im Anschluss wurde der CPT absolviert. Dem Probanden wurden auf einem Bildschirm verschiedene Buchstaben in pseudozufälliger Reihenfolge dargeboten, die aufgrund ihrer Merkmale leicht zu unterscheiden waren. Jeder Buchstabe erschien für 200 ms, nach einer Pause von 1650 ms wurde jeweils der nächste Buchstabe dargeboten. Das auftauchende „O“ galt als Signal für den Probanden, eine motorische Antwort vorzubereiten, und das direkt darauffolgende „X“ als Zielsequenz bzw. Go-Target. Der Proband hatte die Aufgabe, mit einem Druck auf die Leertaste der vorliegenden Tastatur so schnell wie möglich mit der dominierenden Hand zu reagieren, wenn direkt auf ein „O“ ein „X“ folgte. Folgte jedoch ein anderer Buchstabe, wurde der Proband aufgefordert, eine motorische Antwort zu unterdrücken. Innerhalb einer Testphase wurden 200 Stimulussequenzen dargeboten, von denen 100 gänzlich irrelevante (nicht-O und nicht-X), 50 Nontarget- (O und nicht-X) sowie 50 Targetsequenzen (O und X) auf dem Bildschirm erschienen. Die Testdauer betrug 13 Minuten.

3.5 Auswertungsverfahren

3.5.1 Technische Hilfsmittel

Für alle statistischen Untersuchungen wurde SPSS 16.0 (SPSS, U.S.A.) auf einem Intel-basiertem Rechner mit Windows XP verwendet.

3.5.2 Verhaltensdaten

Von den 17 EEG-Aufzeichnungen konnten schließlich 14 zur Auswertung verwendet werden, da einige Probanden unseres spezifischen Samples erhebliche Defizite bezüglich des Aufgabenverständnisses hatten oder das Durchhaltevermögen beeinträchtigt war. In diesem Zusammenhang war das dabei aufgezeichnete EEG durch vermehrte Bewegungen stark artefaktbelastet. Da die CE und OE bei allen Probanden nicht normalverteilt waren (Signifikanzniveau $p < .10$ im Kolmogorov-Smirnov-Test), wandten wir deshalb im statistischen Vergleich den Kruskal-Wallis-Test (KST) an.

Die Ergebnisse des KST sind für die einzelnen Variablen:

- CE Typ I (nicht korrekte Antwort in allen Bedingungen außer NoGo-Bedingung): $Z=1.631$; $p=.010$;
- CE Typ II (Antwort in der NoGo-Bedingung): $Z=1.535$; $p=.018$;
- OE (keine Antwort in der Go-Bedingung): $Z=1.259$; $p=0.084$

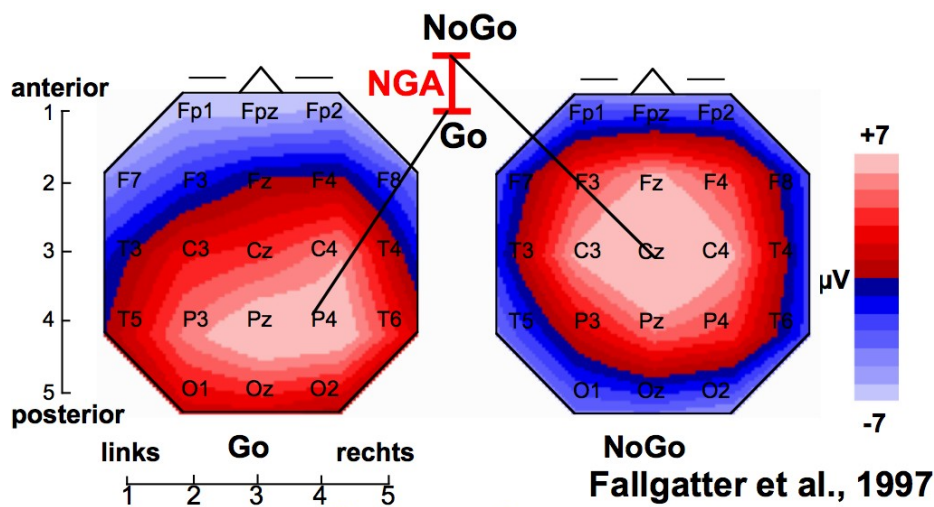
Die Hauptreaktionszeit in der Go-Antwort (RZ; $Z=0.832$; $p=0.494$; nicht signifikant=ns) und die Standardabweichung der Go-Reaktionszeiten als ein Maß für die Antwortvariabilität (RZV; $Z=0.465$; $p=0.982$; ns) waren normalverteilt. Somit führten wir parametrische Testungen mit ANOVA mit Diagnosen als unabhängige Variable durch.

3.5.3 EEG-Daten

Eine Bewegungsartefaktkorrektur sowie eine Korrektur der Augenbewegungen wurden durchgeführt (Gratton et al., 1983). Datensegmente, deren Amplituden $\pm 70 \mu\text{V}$ überstiegen, wurden verworfen. EKPs wurden halbautomatisch in einem P300-Zeitfenster zwischen 275 und 515 ms detektiert, welches individuell für die Untersuchungsgruppen basierend auf der visuellen Inspektion der gemittelten Grand Average Kurve bestimmt wurde.

Die Centroidlokalisation (Zentrum des Feldschwerpunkts des positiven hirnelektischen Feldes) ist definiert durch eine 2-dimensionale Beschreibung der Elektrodenanordnung. Die Stellen/ Felder 1 bis 5 weisen jeweils auf die Elektrodenpositionen in Richtung anterior-posterior und links-rechts hin.

Kleinere Zahlen auf der anterior-posterior-Achse zeigen eine weiter anteriore Lage des Centroids ($\hat{1}$ = Elektrodenposition Fpz, $\hat{5}$ = Elektrodenposition Oz, Elektrodenpositionen zwischen 2 Elektroden werden in Dezimalzahlen ausgedrückt). Um nun die NGA zu erhalten, wird die Lokalisation des NoGo-Centroids von der Lokalisation des Go-Centroids subtrahiert. Die folgende Abbildung veranschaulicht die NGA mittels P300-Feldkarten in den Bedingungen Go und NoGo (aus Fallgatter et al., 1997).



Die Impedanz war unter 5 k Ω . Die Aufzeichnung erfolgte über einen 32-Kanal DC BrainAmp Verstärker (Brain Products, München) und der Software Brain Vision Recorder (version 1.01 b; Brain Products, München). Die A/D-Rate (analog to digital: das analoge Signal wird in digitale Signale umgewandelt, die Rate ist dann die Abtastfrequenz) war 1000 Hz, der Hardwarefilter wurde auf 0.1-100 Hz gesetzt. Ein Bandpass-Filter wurde offline durchgeführt (0.1-30 Hz). Die NGA wurde analysiert mit Hilfe einer univariaten ANOVA (analysis of variance). Für die Centroide, Amplituden und Latenzen wurden ANOVAs mit Messwiederholung durchgeführt mit den Inner-Subjekt Variablen „Bedingung“ (Go vs. NoGo) und für die Amplituden und Latenzen weiterhin „Position“ sowie der Zwischen-Subjekt Variable „Diagnose“.

Für die post-hoc-Testung wurden zwei T-Tests für gematchte oder abhängige Stichproben durchgeführt. Levene Tests wurden zur Überprüfung der Varianzhomogenität eingesetzt; Korrekturen wurden durchgeführt sofern nötig. Für ANOVAs mit Messwiederholung wurden Verletzungen der Sphärizität mittels der Huynh-Feldt-Prozedur korrigiert. Das Signifikanzniveau war $p < 0.05$. Die mit Hilfe einer Frequenzanalyse ermittelten Daten wurden mit einem Lokalisationsverfahren topographisch verortet (LORETA, Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography; Pascual-Marqui et al., 1994, 1999; Fallgatter et al., 2004). Diese sogenannte 3D-Hirnstrom-Messung ist eine Methode zur Lokalisierung von elektrischer Aktivität im Gehirn. Der LORETA-Algorithmus zur EEG-Auswertung verrechnet die Daten in der Art, dass die EEG-Variationen in einem räumlichen Koordinatensystem wiedergegeben werden.

4. Ergebnisse

4.1 Deskription des Samples

Die meisten DS 22q11.2-Patienten wurden erstmalig kinder- und jugendpsychiatrisch untersucht. Bis auf einen Patienten, welcher aus der Studie wegen starker EEG-Artefakte ausgeschlossen wurde, nahmen alle Patienten trotz der hohen Rate an psychiatrischer Morbidität keine Medikamente, weder Stimulanzien, Benzodiazepine noch Antipsychotika oder Antidepressiva.

Die Auswertung der klinischen Parameter zeigte, dass 11 von 14 der DS 22q11.2-Patienten die diagnostischen Kriterien der ADHS gemäß DSM-IV erfüllten. Ein weiterer Großteil zeigte affektive oder Verhaltensstörungen. Bei einem DS 22q11.2-Patienten bestätigte sich die Diagnose einer Störung aus dem autistischen Formenkreis. Es wurde in der Anamnese über früher bestehende Halluzinationen, auditorisch und taktil, berichtet. Keiner der anderen Patienten zeigte psychotische Symptome wie Wahn, Halluzinationen oder Paranoia.

Ein Überblick über diverse Komorbiditäten zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1

	'DS 22q11.2'	'ADHS'	'Kontrolle'
N	14	13	13
Alter (in Jahre)	13.6 (8.4 - 19.5)	13.4 (8.5 - 20.7)	12.6 (6.7 - 19.9)
Geschlecht (m/f)	9/5	8/5	9/4
Händigkeit (r/l)	11/3	11/2	12/1
IQ *	82.3 ± 14.8	96.8 ± 8.9	105.8 ± 10.5
ADHS (komb/inatt/hyp)	11 (7/4/0)	13 (10/3/0)	0 (0/0/0)
ODD	3	2	0
CD	4	0	0
Affektive Störung	4	0	0
Angststörung	4	2	0
Enuresis	3	3	0
Persönlichkeitsstörung	0	0	0
Autistische Störung	1	0	0

Anmerkung: komb: ADHS kombinierter Typ; inatt: ADHS unaufmerksamer Typ; hyp: ADHS hyperaktiv/ impulsiver Typ; ODD: oppositional defiant disorder (oppositionell-aggressives Verhalten); CD: conduct disorder (Verhaltensstörung); *: IQ ist signifikant geringer bei DS 22q11.2 verglichen mit der ADHS-Gruppe ($p < .01$) und der Kontrollgruppe ($p < .001$).

Die diagnostischen Gruppen unterschieden sich weder in der Verteilung der Geschlechter noch in der Händigkeitsverteilung (Fisher`s Exact Test; $p = 1.000$; ns; und $p = .856$; ns) oder im Alter ($F = .201$; Freiheitsgrade= $df = 2$; $p = .819$; ns). Dagegen differierten sie signifikant im IQ ($F = 13.404$; $df = 2$; $p < .001$). Zurückzuführen sind diese Ergebnisse aufgrund des signifikant geringeren IQ der DS 22q11.2- Patienten im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen ($p < .01$ und $p < .001$). Keine signifikante Korrelation (Pearson) ergab sich bei dem IQ und der NGA respektive der Lokalisation der Centroiden (NGA: $r = 0.012$; $p = 0.249$; ns; Go-Centroid: $r = 0.267$; $p = 0.101$; ns; NoGo-Centroid: $r = -0.012$; $p = 0.940$; ns).

4.2 Verhaltensdaten

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Verhaltensdaten zwischen den diagnostischen Gruppen gefunden werden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2

	'DS 22q11.2'	'ADHS'	'Kontrolle'	Statistik	
CE I	7.36 ± 8.36	3.23 ± 4.19	2.31 ± 2.02	X ² = 4.257	p=.119
CE II	3.29 ± 3.75	1.31 ± 2.10	2.00 ± 2.86	X ² = 3.056	p=.217
OE	6.86 ± 6.27	2.69 ± 3.25	2.54 ± 2.18	X ² = 4.055	p=.132
RT (ms)	461.31 ± 99.26	460.61 ± 124.48	461.71 ± 119.04	F=0.000	p=1.000
RTV (ms)	150.49 ± 47.39	135.34 ± 73.71	121.73 ± 68.16	F=0.689	p=.509

Verhaltensdaten (Hauptwerte, Standardabweichung, Statistik)

CE I: Commission-Error Typ I, CE II: Commission-Error Typ II, OE: Omission-Error, RT: Reaktionszeit, RTV: Standardabweichung der Reaktionszeit

4.3 EEG-Daten

Für die Amplituden ergab sich ein Haupteffekt für „Diagnose“ (F=4.439; df=2, 37; p<.05). Die paarweise Analyse zeigte höhere Amplituden bei der DS 22q11.2-Gruppe verglichen mit der ADHS-Gruppe (p<.01) und eine Tendenz verglichen mit der Kontrollgruppe (p=.061; ns). Kein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen der ADHS- und Kontroll-Gruppe (p=.338; ns). Wir fanden eine signifikante Interaktion für die Interaktion „Bedingung“ x „Position“ (F=31.50; df=2, 67; p<.001) und eine Tendenz für die Interaktion „Bedingung“ x „Position“ x „Diagnose“ (F=2.175; df=4, 67; p<.1): Durch alle Gruppen hindurch waren die Fz- und Cz-Amplituden signifikant größer in der NoGo- vs. Go-Bedingung (p<.05 und p<.01), wohingegen die Pz-Amplituden größer waren in der Go- vs- NoGo-Bedingung (p<.001). Diese Ergebnisse

zeigten sich zwar bei der ADHS- und der Kontrollgruppe, aber nicht bei DS 22q11.2, deren Fz-Amplitude in der Go-Bedingung nicht erhöht war ($p=.299$; ns). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Ergebnisse.

Bei den Latenzen fanden wir einen signifikanten Haupteffekt für „Bedingung“ ($F=6.548$; $df=1, 37$; $p<.05$): die Latenzen waren signifikant länger in der NoGo- (395.60 ± 5.29 ms) verglichen mit der Go-Bedingung (378.00 ± 8.47 ms) über alle Gruppen hinweg ($p<.05$). Weitere signifikante Unterschiede wurden nicht gefunden.

Bezüglich der Centroide fanden wir Haupteffekte für „Bedingung“ ($F=23.695$; $df=1, 37$; $p<.001$) und die Interaktion „Bedingung“ x „Diagnose“ ($F=3.586$; $df=2, 37$; $p<.05$), aber nicht für „Diagnose“ ($F=.416$; $df=2, 37$; $p=.663$; ns). Bei dem Vergleich der Gruppen in separaten ANOVAs detektierten wir Haupteffekte für „Diagnose“ für die Go- ($F=4.540$; $df=2, 37$; $p<.05$), aber nicht für die NoGo-Centroide ($F=.337$; $df=2, 37$; $p=.716$; ns). Dementsprechend war der Go-Centroid signifikant mehr anterior bei den DS 22q11.2-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p<.01$) und ADHS-Gruppe ($p<.05$), wohingegen ADHS- und Kontrollgruppe ihrerseits sich nicht signifikant unterschieden ($p<.56$; ns) (siehe Abbildung 1). Die Lokalisation der Go- und NoGo-Centroide unterschied sich signifikant innerhalb der Kontroll- ($t=4.790$; $df=12$; $p<.001$) und ADHS-Gruppe ($t=2.200$; $df=12$; $p<.05$), aber nicht in der DS 22q11.2-Gruppe ($t=1.710$; $df=13$; $p=.111$; ns).

Bei allen Probanden zeigte sich eine NGA ($m=.46$; Standardabweichung= $sd=.64$). Der Haupteffekt für „Diagnose“ ($F=3.586$; $df=2, 37$; $p<.05$) war zurückzuführen auf eine signifikant kleinere NGA bei DS 22q11.2 im Vergleich zur Kontroll-Gruppe ($p=.012$; $p<.05$), aber nicht im Vergleich zur ADHS-Gruppe ($p=.106$; ns). Die NGA zwischen ADHS- und Kontrollgruppe differierte nicht signifikant ($p=.340$; ns) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

Parameter		'DS 22q11.2'	'ADHS'	'Kontrolle'	Haupteffekt 'Diagnose'	
Fz	Go	4.74 ± 4.65	-.39 ± 4.64	-.07 ± 3.02	t=2.261	p=.029 ^a
	NoGo	3.50 ± 3.87	2.24 ± 5.53	3.87 ± 3.33		
	t-test	p=.299	p=.011*	p=.019*		
Cz	Go	13.46 ± 6.62	7.44 ± 6.13	9.87 ± 4.88	t=2.775	p=.008*
	NoGo	16.15 ± 7.13	8.79 ± 4.92	12.69 ± 4.87		
	t-test	p=.160	p=.244	p=.053		
Pz	Go	17.42 ± 10.38	17.22 ± 6.89	15.39 ± 6.06	t=-5.149	p=.000*
	NoGo	13.01 ± 5.57	9.97 ± 5.10	11.31 ± 4.17		
	t-test	p=.060	p=.000*	p=.043*		
Centroi d	Go	3.57 ± .44	3.90 ± .36	3.99 ± .33	F=4.540	p=.017 ^b
	NoGo	3.43 ± .51	3.38 ± .88	3.24 ± .41		
NGA		.13 ± .29	.52 ± .85	.75 ± .56	F=3.586	p=.038 ^c

Haupt-Mittellinien-Amplituden, Centroide und NGA mit Standardabweichung und T-Test Statistiken

*: Signifikanter Haupteffekt für 'Diagnose'. ^a: Haupteffekt für die Fz-Amplitude erklärt sich aus der höheren Amplitude während des NoGo vs. Go bei der 'Kontrolle' (p<.05) und 'ADHS' (p<.05), aber nominal höhere Go-Amplituden im Vergleich zum NoGo bei 'DS 22q11.2' (p=.299; ns). ^b: Haupteffekt 'Diagnose' für den Go-Centroid erklärt sich aus einem signifikant weiter anterior gelegenen Go-Centroid bei 'DS 22q11.2' im Vergleich zur 'Kontrolle' (p<.01) und 'ADHS' (p<.05) ^c: NGA war signifikant vermindert bei 'DS 22q11.2' im Vergleich zur 'Kontrolle'. (p<.05).

Bezüglich der Quellenlokalisierung (LORETA) zeigte die Kontrollgruppe einen Trend zur stärkeren Aktivierung des ACC, Brodmann Area (BA) 32, in der NoGo- verglichen mit der Go-Bedingung (p=.0940; ns). Das gleiche Muster zeigte sich signifikant bei der DS 22q11.2-Gruppe (BA 24; p<.01; Abbildung 2). Für die ADHS-Gruppe fand LORETA eine verminderte Aktivität in der NoGo-

verglichen mit der Go-Bedingung im Parietallappen (BA 7, Präkuneus; $p < .05$; keine Daten abgebildet). Der paarweise Vergleich der Gruppen für die Bedingungen zeigte bei DS 22q11.2 verglichen mit der Kontrollgruppe eine signifikant geringere Aktivierung im linken mittleren Temporalgyrus (BA 21; $p < .01$; Abbildung 3) in der Go-Bedingung. Ein ähnliches Muster zeigte die NoGo-Bedingung, obwohl keine Signifikanz (BA 20; $p = .0682$; ns) erreicht wurde. Weitere signifikante Effekte wurden nicht gefunden.

Abbildung 1

Go/NoGo-Centroide und P300-Amplituden der Mittellinien-Elektroden aller drei Gruppen

Der Go-Centroid bei 'DS 22q11.2' ist signifikant weiter anterior im Vergleich mit der 'Kontrolle' ($p < .01$) und 'ADHS' ($p < .05$). Es wurde kein Unterschied in der Lokalisation des NoGo-Centroids zwischen den Gruppen gefunden. Die Amplituden waren signifikant höher bei 'DS 22q11.2' verglichen mit 'ADHS' ($p < .01$) und im Trend höher verglichen mit der 'Kontrolle' ($p = .061$; ns).

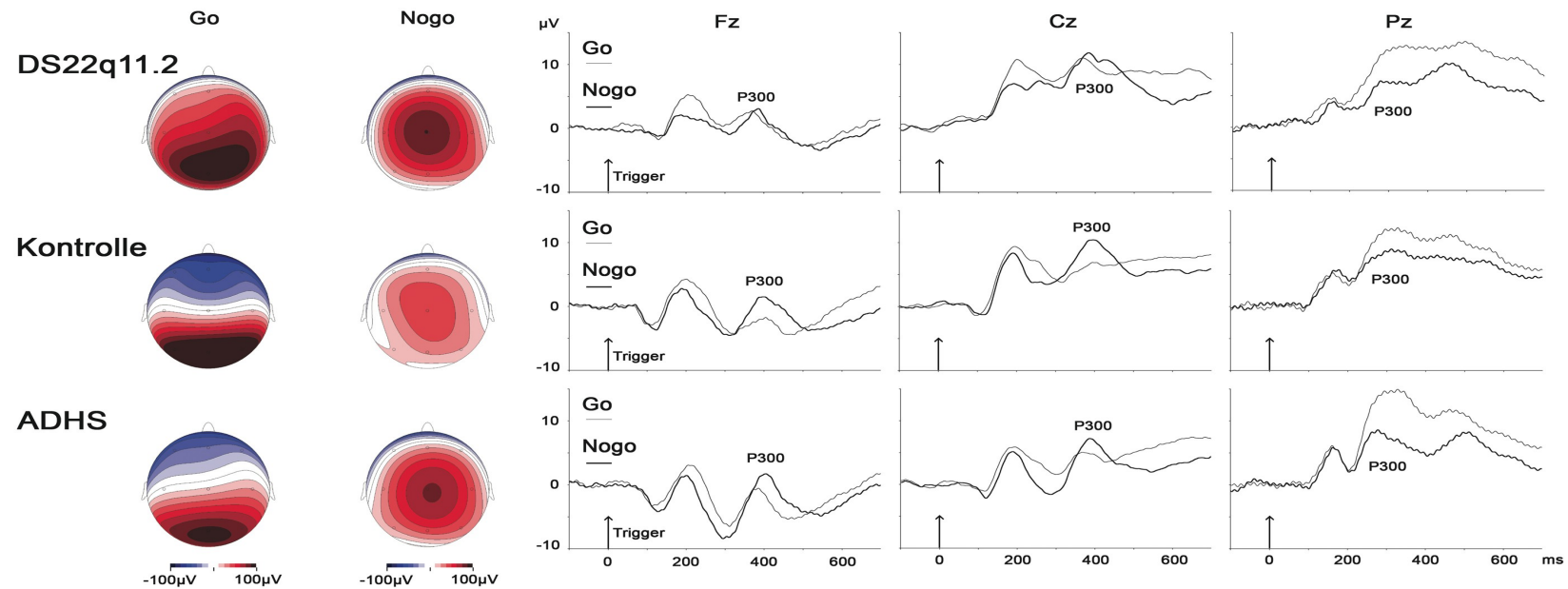


Abbildung 2

Rot markiert sind die Regionen (ACC, Brodmann Area 24, X= -3 , Y= 24 , Z= 29) mit signifikant stärkerer Aktivierung während der NoGo- im Vergleich zur Go-Bedingung bei 'DS 22q11.2' (d=1 mm; p=.0016 <.01; t=5.5465) mittels LORETA.

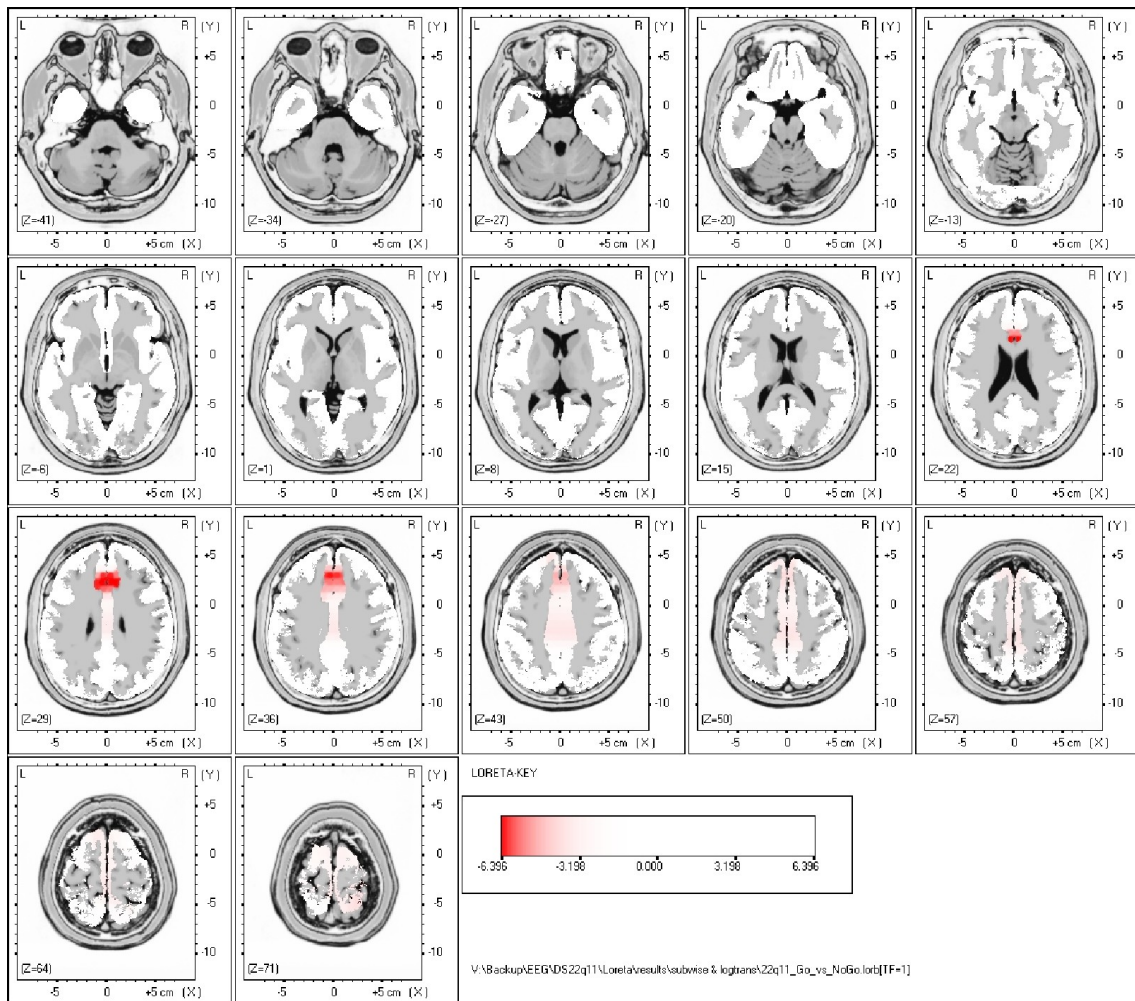
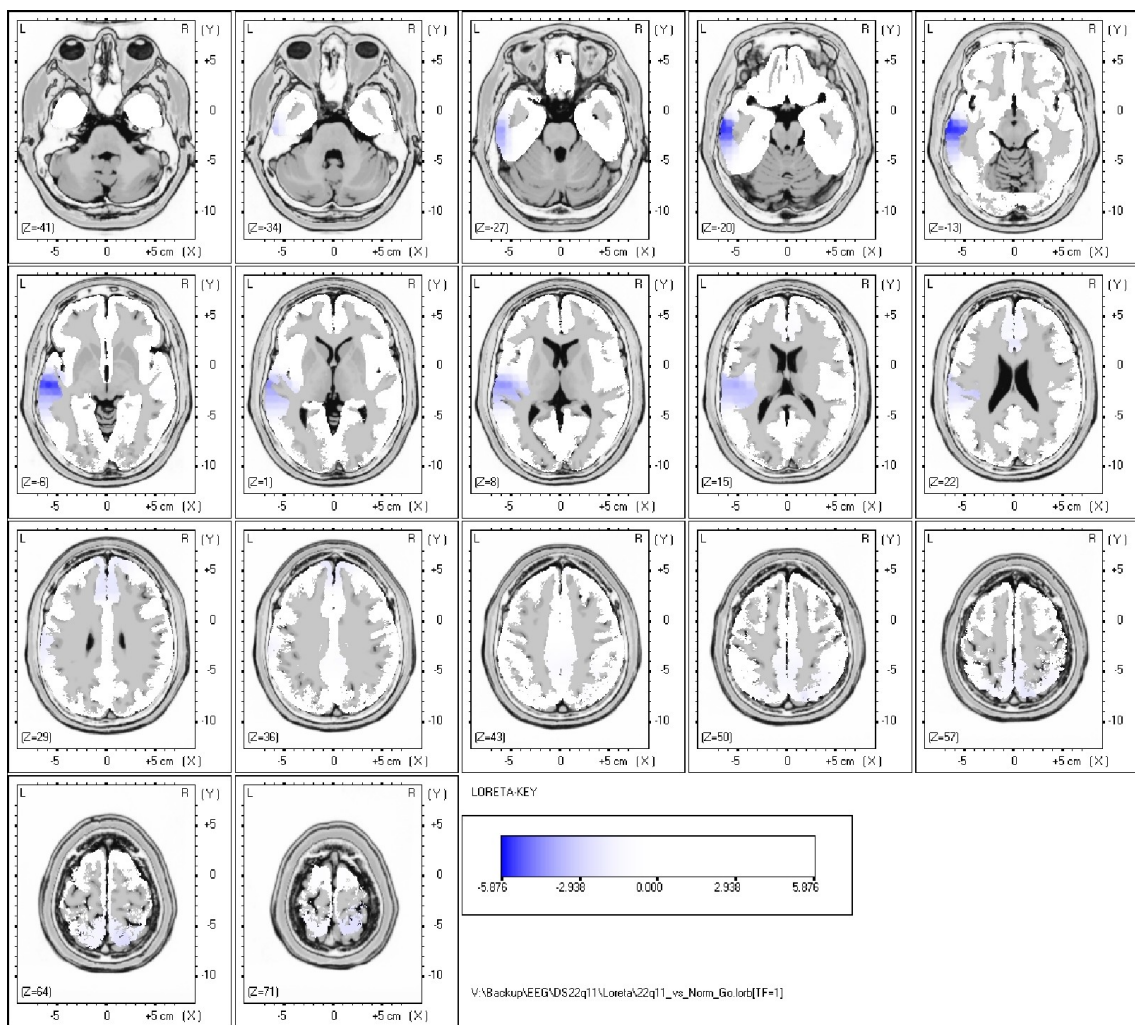


Abbildung 3

Blau markiert sind die Regionen (Temporallappen- mit einem Minimum im linken mittleren Temporalgyrus, Brodmann Area 21, X= -66 , Y= -18 , Z= -13) mit signifikant geringerer Aktivierung während der Go-Bedingung bei 'DS 22q11.2' im Vergleich mit der 'Kontrolle' (d=2mm; p=.0014 <.01; t=4.5534) mittels LORETA.



5. Diskussion

Angesichts der postulierten dopaminergen Dysfunktion bei DS 22q11.2 und gleichzeitig hoher psychiatrischer Komorbidität ist die Identifikation eines biologischen Markers für die erhöhte psychiatrische Disposition von hoher klinischer und wissenschaftlicher Relevanz. Komorbide Erkrankungen wie ADHS und Schizophrenie gehen einher mit einer Störung exekutiver Funktionen, was bislang für DS 22q11.2 nur unzureichend belegt ist. In dieser Untersuchung wurde die AI als ein putativer Marker für eine erhöhte psychiatrische Disposition erstmalig elektrophysiologisch untersucht.

Wir untersuchten eine Stichprobe von Patienten mit DS 22q11.2, welche eine hohe Rate an komorbider ADHS aufwies. Kein Patient des Samples hatte eine psychotische Störung; ein Patient wies in der Anamnese eine Episode an visuellen Halluzinationen auf. Wir verglichen neurophysiologische Parameter der DS 22q11.2-Patienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe und einer Stichprobe von ADHS-Patienten. Obwohl die Gruppen bezüglich des IQ differierten, fanden wir keine signifikante Korrelation von Begabungsniveau zu den neurophysiologischen Daten. Darüber hinaus führte der IQ-Unterschied nicht zu Differenzen in den Verhaltensdaten.

Die Hypothese 1 bestand in der Annahme, dass Patienten mit DS 22q11.2 eine Störung der AI aufweisen, die sich als eine verminderte NGA zeigt.

Die NGA, welche als stabiles (Fallgatter et al., 1997, 1999, 2000) und reliables (Fallgatter et al., 2001, 2002a) Maß der medialen präfrontalen Hirnfunktion etabliert ist, ist unabhängig von Alter oder Geschlecht (Fallgatter et al., 1999). Mittels LORETA konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Kontrollen der mediale PC, insbesondere der ACC, während einer Antwoorthemmung (Strik et al., 1998; Fallgatter et al., 2002b) aktiviert ist. Fallgatter und Kollegen (Fallgatter et al., 2004, 2005) konnten zeigen, dass eine reduzierte NGA einer verminderten Aktivierung des ACC während der NoGo-Bedingung bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS entspricht. Dieser Parameter scheint jedoch nicht spezifisch für diese Störung zu sein, da eine verminderte NGA und Dysfunktion des ACC ebenso bei Patienten mit Zwangserkrankung (Herrmann et al., 2003) und bei Schizophrenie (Fallgatter et al., 2003; Kerns et al., 2005; Snitz et al.,

2005; Zielasek et al., 2005) gefunden wurde. Trotzdem repräsentiert es möglicherweise einen generellen Marker für eine gestörte mediale präfrontale Hirnfunktion. Wir bestätigten mit unseren Ergebnissen einer reduzierten NGA frühere Befunde von zwei DS 22q11.2-Patienten mit psychotischen Störungen (Reif et al., 2004), obwohl unser Patientenkollektiv keinerlei psychotische Symptome aufwies. Überraschenderweise enthüllten die Analysen eine unveränderte Lokalisation der NoGo-Centroide, jedoch signifikant anteriorisierte Go-Centroide, was einem bislang noch nicht beschriebenen Aktivierungsmuster entspricht und bislang spezifisch für DS 22q11.2-Patienten zu sein scheint. Da jedoch eine vermutete inhibitorische Dysfunktion in der Kondition des CPT, in welcher tatsächlich eine Inhibition der vorbereiteten motorischen Antwort erforderlich ist, sichtbar werden sollte, scheinen die beobachteten Veränderungen nicht einer Veränderung in der Inhibitionsleistung zuzuschreibbar. Folglich aktivierten DS 22q11.2-Patienten den ACC während einer NoGo-Bedingung stärker im Vergleich zur Go-Bedingung als typisches Muster gesunder Kontrollgruppen (Strik et al., 1998; Fallgatter et al., 2002b). Zusammenfassend muss die Hypothese 1 daher – trotz der postulierten NGA-Reduktion bei DS 22q11.2 – zurückgewiesen werden, da die NGA-Reduktion nicht einer verminderten AI zugeschrieben werden konnte.

Dennoch bleibt ungeachtet dessen die Hypothese 2 zu prüfen, welche besagt, dass die NGA-Verminderung nicht auf das komorbide Vorliegen von ADHS zurückzuführen ist.

In der klinischen Kontrollgruppe von ADHS-Patienten zeigte sich das bei DS 22q11.2 beschriebene Aktivierungsmuster nicht. LORETA zeigte bei ADHS eine verminderte kortikale Aktivierung des Präkuneus während der AI, was sich mit aktuellen fMRT-Daten deckt, die ebenfalls eine dysfunktionale Konnektivität von ACC und dem Präkuneus bei ADHS postulieren (Castellanos et al., 2008). Jedoch war es nicht möglich, frühere Ergebnisse einer verminderten Aktivierung des ACC während der NoGo-Bedingung bei einem ähnlich jungen Sample (7-11 Jahre) von ADHS-Kindern (Fallgatter et al., 2004; Vance et al., 2007) zu replizieren, was möglicherweise auf die geringe Power bei kleiner Samplegröße zurückzuführen ist. Der primäre Zweck einer klinischen

Kontrollgruppe bestand jedoch darin, auszuschließen, dass Defizite bei DS 22q11.2 auf das komorbide Vorliegen von ADHS zurückzuführen sind.

Zusammenfassend kann Hypothese 2 angenommen werden, zumal die NGA-Reduktion bei DS 22q11.2 nicht auf das komorbide Vorliegen von ADHS zurückgeführt werden konnte.

Insofern stellen die vorliegenden Befunde einen ersten direkten Beleg für eine erhaltene AI bei DS 22q11.2 dar. Eine frühere fMRT-Studie, welche einen modifizierten CPT im Block-Design verwendete, zeigte übereinstimmend keine veränderte Funktion des ACC bei DS 22q11.2-Patienten. Die Autoren diskutierten eine erhöhte nach links lateralisierte parietale Aktivierung als Kompensationsmechanismus einer gestörten exekutiven Funktion (Gothelf et al., 2007). In unserer Studie deckte LORETA eine verminderte Aktivierung des linkstemporalen Lappens während der Go-Aufgabe auf verglichen mit gesunden Kontrollen. Beide Studien sind allerdings aufgrund methodischer Unterschiede nur teilweise vergleichbar. Das Fehlen von Gruppenunterschieden in der NoGo-Bedingung zusammen mit der starken Aktivierung des ACC in der LORETA, und die qualitativ unterschiedlichen Aktivierungsmuster der DS 22q11.2-Gruppe verglichen mit ADHS-Patienten, bei denen Defizite der Antworthemmung bekannt sind, unterstützen die Annahme, dass die AI in der untersuchten DS 22q11.2-Gruppe unbeeinträchtigt ist. Bei Verwendung der ansonsten gleichen Methodik, führten Reif und Kollegen keine Quellenlokalisierung durch. Deshalb bleibt unklar, ob die beschriebenen Verringerungen der NGA bei den zwei kasuistisch beschriebenen DS 22q11.2-Patienten, welche psychotische Symptome aufwiesen, zurückzuführen sind auf ein Defizit der AI oder analog zu unseren Ergebnissen, eine alternative Interpretation erfordert. Unbetroffen davon war unser Sample jünger und nicht an psychotischen Störungen erkrankt, was eine Diskrepanz zwischen den beiden Patientengruppen erklären könnte.

Unsere Resultate einer verminderten linkstemporalen Aktivierung sind möglicherweise in Beziehung zu setzen mit einer im strukturellen MRT detektierten Volumenminderung des Temporallappens und Hippokampus bei DS 22q11.2 (Eliez et al., 2001b; Kates et al., 2006). Obwohl diese

Veränderungen gleichzeitig mit einem generell verminderten Hirnvolumen auftraten, zeigten sich in den genannten Regionen Alterseffekte, die auf eine entwicklungsabhängige Volumenabnahme der linkstemporalen Hirnstrukturen hindeuten (Eliez et al., 2001b). Weiterhin wurde bei DS 22q11.2 ein größeres Volumen der Amygdala gefunden, welches mit psychiatrischen Symptom-Scores von Angststörungen und aggressiven Verhalten korrelierte (Kates et al., 2006). Kürzlich beschriebene Volumenabweichungen des Gyrus fusiformis (Glaser et al., 2007) und seine Hypoaktivierung im fMRT während einer Gesichtswiedererkennungsaufgabe bei DS 22q11.2-Patienten mit psychotischen Symptomen (Andersson et al., 2008) unterstützen weiter die Annahme, dass funktionell relevante Veränderungen im temporalen Kortex zur Psychopathologie bei dem Deletionssyndrom beitragen.

Dennoch bleibt es unklar, warum eine einfache Aufgabe mit Präsentation einzelner Buchstaben während einer Go-Bedingung diese doch drastische unilaterale Veränderung der Hirnaktivität sichtbar machen sollte. Die Go-Bedingung des CPT erfordert in erster Linie Aufmerksamkeit gegenüber der Aufgabe, beansprucht das Arbeitsgedächtnis und führt zur Durchführung einer vorbereiteten motorischen Antwort während der Präsentation von Buchstaben. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte auch im Stimulusmaterial liegen, zumal der temporale Kortex und im Speziellen der linke Gyrus fusiformis funktionell in die visuelle Verarbeitung von Wortmaterial im sog. „Ventralen Stream“ involviert ist. Interessanterweise aktiviert Wortmaterial bereits in der frühen prälexikalen Verarbeitung den linken Gyrus fusiformis (Dehaene et al., 2002; Stephan et al., 2007). Insofern könnte die Präsentation von Buchstaben und vergleichende Analysen zum Zielstimulus während des CPT zu einer Aktivierung linkstemporaler Hirnstrukturen führen und hierbei spezifische Defizite bei DS 22q11.2 in Zusammenhang mit der Analyse von Buchstaben erkennbar machen. Diese Defizite würden insbesondere während der Go-Bedingung sichtbar sein, da eine robuste und unveränderte Anwerthemmung mit Aktivierung des ACC diese Effekte möglicherweise überdecken könnte. Dementsprechend konnten wir das Muster einer verminderten linkstemporalen Aktivierung in der Go-Bedingung nur im verminderten Ausmaß während der

NoGo-Bedingung nachweisen.

Es gibt zudem auch Hinweise darauf, dass die Dysfunktion des temporalen Kortex mit dem Auftreten komorbider Psychosen bei DS 22q11.2 zusammenhängen könnte. Temporale Strukturdefizite sind bekannt bei Schizophrenie und temporale Strukturanomalien korrelierten mit schlechterer exekutiver Funktion (Wright et al., 2000; Shenton et al., 2001; Nestor et al., 2007). Ein computerbasiertes neuronales Modell für Schizophrenie postulierte eine reduzierte links frontal-temporale Verbindung bei gleichzeitig rechtsseitiger kompensatorischer Aktivierung (Winder et al., 2007).

6. Ausblick

Computerbasierte Tests der Aufmerksamkeit wie der CPT sind im Allgemeinen bei der Diagnosefindung nicht nützlich, da sie bei häufig hoher Spezifität eine geringe Sensitivität haben (Trommer et al., 1988). Wenn dieses Verfahren auch nicht zur Verifikation einer Diagnose tauglich ist, so kann es doch wertvolle Informationen über Aufmerksamkeitsstörungen, exekutive Funktionen und andere neuropsychologische Leistungen geben.

Die Suche nach Surrogatparametern für die psychiatrische Disposition von DS 22q11.2 könnte langfristig eine suffizientere prognostische Vorhersage und damit Versorgung der Patienten ermöglichen. In der vorliegenden Studie wurde erstmalig die AI elektrophysiologisch in dieser Hochrisikogruppe untersucht. Obwohl die Hypothese einer gestörten AI zurückgewiesen werden musste, konnte dennoch ein bislang für diese Patienten spezifisches Aktivierungsmuster identifiziert werden. Insofern können Folgestudien auf diesem Befund aufbauen und prüfen, inwiefern das spezifische NGA-Muster als biologischer Marker für die hohe psychiatrische Disposition geeignet ist.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ging von der Hypothese aus, dass bei DS 22q11.2 eine Störung der AI vorliegt. Als Parameter der inhibitorischen Leistung untersuchten

wir die NGA, welche entsprechend der Hypothese eine Verringerung aufwies. Jedoch zeigten die weiteren topographischen und Quellenanalysen, entgegen unserer Annahme, dass die AI bei den DS 22q11.2-Patienten unbeeinträchtigt ist. Die nachgewiesene Reduktion der NGA konnte also im Gegensatz zu früheren Befunden bei Schizophrenie, ADHS oder Zwang nicht auf ein Defizit während der NoGo-Bedingung zurückgeführt werden, sondern auf eine isolierte Anteriorisierung des Go-Centroids.

Des Weiteren zeigte sich in der Quellenlokalisierung LORETA bei DS 22q11.2 eine unveränderte Aktivität des ACC während der AI, jedoch eine verminderte linkstemporale Aktivität während der Go-Bedingung. Die klinische Kontrollgruppe von ADHS-Patienten, die aufgrund der hohen Komorbidität mit ADHS untersucht wurde, zeigte dieses Aktivierungsmuster nicht. Unterschiedliche Aktivierungsmuster unterstützen die Annahme, dass die beobachteten Veränderungen bei DS 22q11.2 nicht auf das komorbide Vorliegen von ADHS zurückzuführen sind, sondern vielmehr spezifische Defizite widerspiegeln könnten.

Weiterhin sollte in dieser Doktorarbeit im Ausblick der Frage nachgegangen werden, inwiefern die NGA die Suszeptibilität für psychische Störungen widerspiegelt und langfristig als potentieller Surrogatmarker für die erhöhte psychiatrische Komorbidität dienen könnte. Linkstemporale Veränderungen konnten sowohl bei Schizophrenie als auch bei DS 22q11.2 nachgewiesen werden und stellen damit eine mögliche Erklärung für die hohe Auftretenswahrscheinlichkeit psychotischer Störungen bei DS 22q11.2 dar. Die Topographie der Centroide ist bislang als spezifisch für DS 22q11.2 anzusehen und sollte im Weiteren hinsichtlich seiner Relevanz bei der psychiatrischen Disposition untersucht werden. Um beurteilen zu können, ob die beschriebenen Veränderungen und die spezifischen Aktivierungsmuster als biologischer Marker für psychiatrische Komorbiditäten bei DS 22q11.2 dienen könnten, sind weitere Studien mit grösseren Samples im Längsschnittverlauf unter Hinzuziehung genetischer Untersuchungen erforderlich.

8. Literaturverzeichnis

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disease (DSM-IV), 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Publishing (1994).

Andersson, F., Glaser, B., Spiridon, M., Debbane, M., Vuilleumier, P., Eliez, S. (2008). Impaired activation of face processing networks revealed by functional magnetic resonance imaging in 22q11.2 deletion syndrome. *Biological Psychiatry*, 63, 49-57.

Antshel, K.M., Aneja, A., Strunge, L., Peebles, J., Fremont, W.P., Stallone, K., Abdulsabur, N., Higgins, A.M., Shprintzen, R.J., Kates, W.R. (2006). Autistic Spectrum Disorders in Velo-cardio Facial Syndrome (22q11.2 Deletion). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Dec 19 2006 (Epub ahead of print).

Antshel, K.M., Faraone, S.V., Fremont, W., Monuteaux, M.C., Kates, W.R., Doyle, A., Mick, E., Biederman, J. (2007). Comparing ADHD in Velocardiofacial Syndrome to Idiopathic ADHD: a preliminary study. *Journal of attention disorders*, 11, 64-73.

Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1998a). Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen; deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18). 2. Auflage mit deutschen Normen, bearbeitet von M. Döpfner, J. Plück, S. Bölte, K. Lenz, P. Melchers & K. Heim.

Arnold, P.D., Siegel-Bartelt, J., Cytrynbaum, C., Teshima, I. & Schachar, R. (2001). Velo-cardio-facial syndrome: Implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 354-362.

Baker, D.B., Taylor, C.J., Leyva, C. (1995). Continuous Performance Tests: A comparison of modalities. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 548-551.

Baker, K., Baldeweg, T., Sivagnanasundaram, S., Scambler, P., Skuse, D. (2005). COMT Val108/158 Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. *Biological Psychiatry*, 58, 23-31.

Baker, K.D. & Skuse, D.H. (2005). Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group. *The British Journal of Psychiatry*, 186, 115-120.

Barnea-Goraly, N., Menon, V., Krasnow, B., Ko, A., Reiss, A., Eliez, S. (2003). Investigation of white matter structure in velocardiofacial syndrome: a diffusion tensor imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1863-1869.

- Bassett, A.S., Chow, E.W., AbdelMalik, P., Gheorghiu, M., Husted, J., Weksberg, R. (2003). The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1580-1586.
- Bassett, A.S., Chow, E.W., Husted, J., Weksberg, R., Caluseriu, O., Webb, G.D., Gatzoulis, M.A. (2005). Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 138, 307-313.
- Beck, A.T. (1993). *Beck Depressions Inventar (BDI)*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Benedict, R.H., Lockwood, A.H., Shucard, J.L., Shucard, D.W., Wack, D., Murphy, B.W. (1998). Functional neuroimaging of attention in the auditory modality. *Neuroreport*, 9, 121-126.
- Bish, J.P., Pendyal, A., Ding, L., Ferrante, H., Nguyen, V., McDonald-McGinn, D., Zackai, E., Simon, T.J. (2006). Specific cerebellar reductions in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Neuroscience Letters*, 399, 245-248.
- Bölte, S., Crecelius, K. & Poustka, F. (2000). Der Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK): Psychometrische Eigenschaften eines Autismus-Screening-Instrumentes für Forschung und Praxis. *Diagnostica*, 46, 149-155.
- Botto, L.D., May, K., Fernhoff, P.M., Correa, A., Coleman, K., Rasmussen, S.A., Merritt, R.K., O'Leary, L.A., Wong, L.Y., Elixson, E.M., Mahle, W.T., Campbell, R.M. (2003). A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*, 112, 101-107.
- Briegel, W. & Cohen, M. (2004). Das 22q11.2-Deletionssyndrom und seine Relevanz für die Kinder- und Jugendpsychiatrie. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 32, 107-115.
- Bruin, K.J., Wijers, A.A. & van Staveren, A.S. (2001). Response priming in a go/nogo task: do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition? *Clinical Neurophysiology*, 112, 1660-1671.
- Buchsbaum, M.S., Nuechterlein, K.H., Haier, R.J., Wu, J., Sicotte, N., Hazlett, E., Asarnow, R., Potkin, S., Guich, S. (1990). Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *The British Journal of Psychiatry*, 156, 216-227.

- Campbell, L.E., Daly, E., Toal, F., Stevens, A., Azuma, R., Catani, M., Ng, V., van Amelsvoort, T., Chitnis, X., Cutter, W., Murphy, D.G., Murphy, K.C. (2006). Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain*, 129, 1218-1228.
- Carlson, C., Sirotkin, H., Pandita, R., Goldberg, R., McKie, J., Wadey, R., Patanjali, S.R., Weissman, S.M., Anyane-Yeboah, K., Warburton, D., Scrambler, P., Shprintzen, R., Kucherlapati, R., Morrow, B.E. (1997). Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *American Journal of Human Genetics*, 61, 620-629.
- Castellanos, F.X., Margulies, D.S., Kelly, C., Uddin, L.Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., Shaw, D., Shehzad, Z., Di Martino, A., Biswal, B., Sonuga-Barke, E.J., Rotrosen, J., Adler, L.A., Milham, M.P. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 332-337.
- Cattell, R.B., Weiß, R. & Osterland, J. (1997). Grundintelligenztest Skala 1 - CFT1. Goettingen: Hogrefe.
- Chow, E.W., Mikulis, D.J., Zipursky, R.B., Scutt, L.E., Weksberg, R., Bassett, A.S. (1999). Qualitative MRI findings in adults with 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46, 1436-1442.
- Chow, E.W., Zipursky, R.B., Mikulis, D.J. & Bassett, A.S. (2002). Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and 22q11 deletion syndrome. *Biological Psychiatry*, 51, 208-215.
- Debbané, M., Schaer, M., Farhoumand, R., Glaser, B., Eliez, S. (2006). Hippocampal volume reduction in 22q11.2 deletion syndrome. *Neuropsychologia*, 44, 2360-2365.
- Dehaene, S., Le Clec, H.G., Poline, J.B., Le Bihan, D., Cohen, L. (2002). The visual word form area: a prelexical representation of visual words in the fusiform gyrus. *Neuroreport*, 13, 321-325.
- Dougherty, D.M., Moeller, F.G., Steinberg, J.L., Marsh, D.M., Hines, S.E., Bjork, J.M. (1999). Alcohol increases commission error rates for a Continuous Performance Test. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 1342-1351.
- Dykman, R.A., Ackerman, P.T. & Oglesby, D.M. (1979). Selective and sustained attention in hyperactive, learning-disabled and normal boys. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 167, 288-297.

- Edelmann, L., Pandita, R.K. & Morrow, B.E. (1999). Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 64, 1076-1086.
- Edelmann, L., Pandita, R.K., Spiteri, E., Funke, B., Goldberg, R., Palanisamy, N., Chaganti, R.S., Magenis, E., Shprintzen, R.J., Morrow, B.E. (1999). A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Human Molecular Genetics*, 8, 1157-1167.
- Ehlis, A.C., Reif, A., Herrmann, M.J., Lesch, K.P., Fallgatter, A.J. (2007). Impact of catechol-O-methyltransferase on prefrontal brain functioning in schizophrenia spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*, 32, 162-170.
- Ehlis, A.C., Zielasek, J., Herrmann, M.J., Ringel, T., Jacob, C., Wagener, A., Fallgatter, A.J. (2005). Evidence for unaltered brain electrical topography during prefrontal response control in cycloid psychoses. *International Journal of Psychophysiology*, 55, 165-178.
- Eliez, S., Barnea-Goraly, N., Schmitt, J.E., Liu, Y., Reiss, A.L. (2002). Increased basal ganglia volumes in velo-cardio-facial syndrome (deletion 22q11.2). *Biological Psychiatry*, 52, 68-70.
- Eliez, S., Blasey, C.M., Menon, V., White, C.D., Schmitt, J.E., Reiss, A.L. (2001a). Functional brain imaging study of mathematical reasoning abilities in velocardiofacial syndrome (del22q11.2). *Genetics in Medicine*, 3, 49-55.
- Eliez, S., Blasey, C.M., Schmitt, E.J., White, C.D., Hu, D., Reiss, A.L. (2001b). Velocardiofacial syndrome: are structural changes in the temporal and mesial temporal regions related to schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 158, 447-453.
- Eliez, S., Schmitt, J.E., White, C.D. & Reiss, A.L. (2000). Children and adolescents with velo-cardio-facial syndrome: a volumetric MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 157, 409-415.
- Fallgatter, A.J. (1999). Untersuchungen zur Neurophysiologie der bewußten motorischen Steuerung bei Gesunden und psychiatrischen Patienten, *Habilitationsschrift*, Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- Fallgatter, A.J., Aranda, D.R., Bartsch, A.J., Herrmann, M.J. (2002a). Long-term reliability of electrophysiologic response control parameters. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19, 61-66.
- Fallgatter, A.J., Bartsch, A.J. & Herrmann, M.J. (2002b). Electrophysiological measurements of anterior cingulate function. *Journal of Neural Transmission*, 109, 977-988.

- Fallgatter, A.J., Bartsch, A.J., Strik, W.K., Mueller, T.J., Eisenack, S.S., Neuhauser, B., Aranda, D., Herrmann, M.J. (2001). Test-retest reliability of electrophysiological parameters related to cognitive motor control. *Clinical Neurophysiology*, 112, 198-204.
- Fallgatter, A.J., Bartsch, A.J., Zielasek, J., Herrmann, M.J. (2003). Brain electrical dysfunction of the anterior cingulate in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 124, 37-48.
- Fallgatter, A.J., Brandeis, D. & Strik, W.K. (1997). A robust assessment of the NoGo-antiorisation of P300 microstates in a cued Continuous Performance Test. *Brain Topography*, 9, 295-302.
- Fallgatter, A.J., Ehlis, A.C., Rosler, M., Strik, W.K., Blocher, D., Herrmann, M.J. (2005). Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood related to attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 138, 157-169.
- Fallgatter, A.J., Ehlis, A.C., Seifert, J., Strik, W.K., Scheuerpflug, P., Zillesen, K.E., Herrmann, M.J., Warnke, A. (2004). Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Clinical Neurophysiology*, 115, 973-981.
- Fallgatter, A.J., Eisenack, S.S., Neuhauser, B., Aranda, D., Scheuerpflug, P., Herrmann, M.J. (2000). Stability of late event-related potentials: topographical descriptors of motor control compared with the P300 amplitude. *Brain Topography*, 12, 255-261.
- Fallgatter, A.J. & Lesch, K.P. (2006). 22q11.2 deletion syndrome as a natural model for COMT haploinsufficiency-related dopaminergic dysfunction in ADHD. *International Journal of Neuropsychopharmacol*, 10, 295-299.
- Fallgatter, A.J. & Mueller, T.J. (2001). Electrophysiological signs of reduced prefrontal response control in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 107, 19-28.
- Fallgatter, A.J., Mueller, T.J. & Strik, W.K. (1999). Age-related changes in the brain electrical correlates of response control. *Clinical Neurophysiology*, 110, 833-838.
- Fallgatter, A.J. and Strik, W.K. (1997). Right frontal activation during performance of the CPT assessed with near-infrared-spectroscopy. *Neuroscience Letters*, 223, 89-92.

- Feinstein, C., Eliez, S., Balsey, C. & Reiss, A.L. (2002). Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velo-cardio-facial syndrome: Usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biological Psychiatry*, 51, 312-318.
- Fine, S.E., Weissman, A., Gerdes, M., Pinto-Martin, J., Zackai, E.H., McDonald-McGinn, D.M. et al. (2005). Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorder*, 35, 461-470.
- Fydrich, T., Renneberg, B., Schmitz, B. & Wittchen, H.-U. (1997). SKID II. Interviewheft. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse II (Persönlichkeitsstörungen). Eine deutschsprachige, erweiterte Bearbeitung der amerikanischen Originalversion des SCID-II von: First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., Williams, J. B. W., Benjamin, L. (Version 3/96). Göttingen: Hogrefe.
- Glaser, B., Schaer, M., Berney, S., Debbané, M., Vuilleumier, P., Eliez, S. (2007). Structural changes to the fusiform gyrus: A cerebral marker for social impairments in 22q11.2 deletion syndrome? *Schizophrenia Research*, 96, 82-86.
- Golding-Kushner, K., Weller, G. & Shprintzen, R.J. (1985). Velo-cardio-facial syndrome: Language and psychological profiles. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 5, 259-266.
- Goodship, J., Cross, I., LiLing, J. & Wren, C. (1998). A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Archives of Disease in Childhood*, 79, 348-351.
- Gothelf, D., Eliez, S., Thompson, T., Hinard, C., Penniman, L., Feinstein, C., Kwon, H., Jin, S., Jo, B., Antonarakis, S.E., Morris, M.A., Reiss, A.L. (2005). COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Neuroscience*, 8, 1500-1502.
- Gothelf, D., Feinstein, C., Thompson, T., Gu, E., Penniman, L., Van Stone, E., Kwon, H., Eliez, S., Reiss, A.L. (2007). Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 164, 663-669.
- Gothelf, D., Hoefft, F., Hinard, C., Hallmayer, J.F., Van Dover Stoecker, J., Antonarakis, S.E., Morris, M.A., Reiss, A.L. (2007). Abnormal cortical activation during response inhibition in 22q11.2 deletion syndrome. *Human Brain Mapping*, 28, 533-542.

- Gothelf, D., Penniman, L., Gu, E., Eliez, S., Reiss, A. (2007). Developmental trajectories of brain structure in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 96, 72-81.
- Gothelf, D., Presburger, G., Zohar, A.H., Burg, M., Nahmani, A., Frydman, M., Shohat, M., Inbar, D., Aviram-Goldring, A., Yeshaya, J., Steinberg, T., Finkelstein, Y., Frisch, A., Weizman, A., Apter, A. (2004). Obsessive-compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 126, 99-105.
- Gottlieb, S., Emanuel, B.S., Driscoll, D.A., Sellinger, B. et al. (1997). The DiGeorge syndrome minimal critical region contains a gooseoid-like (GSCL) homeobox gene that is expressed early in human development. *American Journal of Human Genetics*, 60, 1194-1201.
- Gratton, G., Coles, M.G. & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55, 468-484.
- Halperin, J.M., Wolf, L.E., Greenblatt, E.R., Young, G. (1991). Subtype analysis of commission errors on the Continuous Performance Test in children. *Developmental Neuropsychology*, 7, 207-217.
- Häger, F., Volz, H.P., Gaser, C., Mentzel, H.J., Kaiser, W.A., Sauer, H. (1998). Challenging the anterior attentional system with a continuous performance task: a functional magnetic resonance imaging approach. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248, 161-170.
- Herrmann, M.J., Jacob, C., Unterecker, S., Fallgatter, A.J. (2003). Reduced response-inhibition in obsessive-compulsive disorder measured with topographic evoked potential mapping. *Psychiatry Research*, 120, 265-271.
- Kates, W.R., Antshel, K., Willhite, R., Bessette, B.A., AbdulSabur, N., Higgins, A.M. (2005). Gender-moderated dorsolateral prefrontal reductions in 22q11.2 Deletion Syndrome: implications for risk for schizophrenia. *Child Neuropsychology*, 11, 73-85.
- Kates, W.R., Burnette, C.P., Jabs, E.W., Rutberg, J., Murphy, A.M., Grados, M., Geraghty, M., Kaufmann, W.E., Pearlson, G.D. (2001). Regional cortical white matter reductions in velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI analysis. *Biological Psychiatry*, 49, 677-684.
- Kates, W.R., Krauss, B.R., Abdulsabur, N., Colgan, D., Antshel, K.M., Higgins, A.M., Shprintzen, R.J. (2007). The neural correlates of non-spatial working memory in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Neuropsychologia*, 45, 2863-2873

- Kates, W.R., Miller, A.M., Abdulsabur, N., Antshel, K.M., Conchelos, J., Fremont, W., Roizen, N. (2006). Temporal lobe anatomy and psychiatric symptoms in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 587-595.
- Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald, A.W., 3rd, Johnson, M.K., Stenger, V.A., Aizenstein, H., Carter, C.S. (2005). Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1833-1839.
- Knight, R.T., Staines, W.R., Swick, D., Chao, L.L. (1999). Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychologica*, 101, 159-178.
- Lachman, H.M., Morrow, B., Shprintzen, R., Veit, S., Parsia, S.S., Faedda, G., Goldberg, R., Kucherlapati, R., Papolos, D.F. (1996). Association of codon 108/158 catechol-o-methyl transferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of VCFS. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 468-472.
- Lehmann, D. (1987). *Principles of spatial analysis*. Amsterdam: Elsevier.
- Lehrl, S., Triebig, G. & Fischer, B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91, 335-345.
- Melfsen, S., Walitza, S., Attwood, A., Warnke, A. (2005). [Validation of the German version of the Australian Scale of Asperger's Syndrome (ASAS)]. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 33, 27-34.
- Mitnick, R.J., Bello, J.A. & Shprintzen, R.J. (1994). Brain anomalies in velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 54, 100-106.
- Moss, E.M., Batshaw, M.L., Solot, C.B., Gerdes, M., McDonald-McGinn, D.M., Driscoll, D.A., Emanuel, B.S., Zackai, E.H., Wang, P.P. (1999). Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: a complex pattern. *Journal of Pediatrics*, 134, 193-198.
- Muhle, R., Trentacoste, S.V. & Rapin, I. (2004). The genetics of autism. *Pediatrics*, 113, e472-e486.
- Murphy, K.C. (2002). Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *The Lancet*, 359, 426-430.
- Murphy, K.C. (2005). Annotation: velo-cardio-facial syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 46, 563-571.

- Murphy, K.C., Jones, L.A. & Owen, M.J. (1999). High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 56, 940-945.
- Murphy, K.C. & Owen, M.J. (2001). Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 179, 397-402.
- Nestor, P.G., Onitsuka, T., Gurrera, R.J., Niznikiewicz, M., Frumin, M., Shenton, M.E., McCarley, R.W. (2007). Dissociable contributions of MRI volume reductions of superior temporal and fusiform gyri to symptoms and neuropsychology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 91, 103-106.
- Niklasson, L., Rasmussen, P., Oskarsdottir, S. & Gillberg, C. (2001). Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 3, 79-84.
- Niklasson, L., Rasmussen, P., Oskarsdottir, S. & Gillberg, C. (2002). Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): neuropsychiatric and neuropsychological aspects. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 44, 44-50.
- O'Dougherty, M., Nuechterlein, K.H. & Drew, B. (1984). Hyperactive and hypoxic children: Signal detection, sustained attention and behavior. *Journal of Abnormal Psychology*, 93, 178-191.
- Oskarsdottir, S., Vujic, M. & Fasth, A. (2004). Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Archives of Disease in Childhood*, 89, 148-151.
- Papoulos, D.F., Faedda, G.L., Veit, S., Goldberg, R., Morrow, B., Kucherlapati, R., Shprintzen, R.J. (1996). Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *American Journal of Psychiatry*, 153, 1541-1547.
- Pascual-Marqui, R.D., Lehmann, D., Koenig, T., Kochi, K., Merlo, M.C., Hell, D., Koukkou, M. (1999). Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Research*, 90, 169-179.
- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M. & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18, 49-65.

- Pinkel, D., Straume, T. & Gray, J.W. (1986). Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 83, 2934-2938.
- Pizzuti, A., Novelli, G., Ratti, A., Amati, F. et al. (1997). UFD1L, a developmentally expressed ubiquitination gene, is deleted in CATCH 22 syndrome. *Human Molecular Genetics*, 6, 259-265.
- Pliszka, S.R., Liotti, M. & Woldorff, M.G. (2000). Inhibitory control in children with adhd: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biological Psychiatry*, 48, 238-246.
- Polanczyk, G., De Lima, M.S., Horta, B.L. et al. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164, 942-948.
- Polleux, F. & Lauder, J.M. (2004). Toward a developmental neurobiology of autism. *Mental Retardation and Developmental Disability Research Reviews*, 10, 303-317.
- Pulver, A.E., Nestadt, G., Goldberg, R., Shprintzen, R.J., Lamacz, M., Wolyniec, P.S., Morrow, B. et al. (1994). Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 476-478.
- Reif, A., Fallgatter, A.J., Ehlis, A.C., Lesch, K.P. (2004). Altered functioning of the cingulate gyrus in two cases of chromosome 22q11 deletion syndrome. *Psychiatry Research*, 132, 273-278.
- Rösler, F. (1982). *Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse*. Springer, Berlin.
- Ryan, A.K., Goodship, J.A., Wilson, D.I., Philip, N., Levy, A., Seidel, H. et al. (1997). Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *Journal of Medical Genetics*, 34, 798-804.
- Schumacher, J., Cichon, S., Rietschel, M., Nothen, M.M. & Propping, P. (2002). Genetics of bipolar affective disorders. Current status of research for identification of susceptibility genes. *Nervenarzt*, 73, 581-592.
- Seifert, J., Scheuerpflug, P., Zillesen, K.E., Fallgatter, A., Warnke, A. (2003). Electrophysiological investigation of the effectiveness of methylphenidate in children with and without ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 110, 821-829.

- Scrambler, P.J. (2000). The 22q11 deletion syndromes. *Human Molecular Genetics*, 9, 2421-2426.
- Shaikh, T.H., Kurahashi, H., Saitta, S.C., O'Hare, A.M., Hu, P., Roe, B.A., Driscoll, D.A., McDonald-McGinn, D.M., Zackai, E.H., Budarf, M.L., Emanuel, B.S. (2000). Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: Genomic organization and deletion endpoint analysis. *Human Molecular Genetics*, 9, 489-501.
- Shashi, V., Muddasani, S., Santos, C.C., Berry, M.N., Kwapil, T.R., Lewandowski, E., Keshavan, M.S. (2004). Abnormalities of the corpus callosum in nonpsychotic children with chromosome 22q11 deletion syndrome. *Neuroimage*, 21, 1399-1406.
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 1-52.
- Shprintzen, R.J. (2000). Velocardiofacial syndrome. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 33, 1217-1240.
- Shprintzen, R.J. (2000). Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 6, 142-147.
- Shprintzen, R.J., Goldberg, R., Golding-Kushner, K.J., Marion, R.W. (1992). Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 42, 141-142.
- Simon, T.J., Bish, J.P., Bearden, C.E., Ding, L., Ferrante, S., Nguyen, V., Gee, J.C., McDonald-McGinn, D.M., Zackai, E.H., Emanuel, B.S. (2005a). A multilevel analysis of cognitive dysfunction and psychopathology associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome in children. *Development and Psychopathology*, 17, 753-784.
- Simon, T.J., Ding, L., Bish, J.P., McDonald-McGinn, D.M., Zackai, E.H., Gee, J.C. (2005b). Volumetric, connective, and morphologic changes in the brains of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: an integrative study. *Neuroimage*, 25, 169-180.
- Snitz, B.E., MacDonald, A., 3rd, Cohen, J.D., Cho, R.Y., Becker, T., Carter, C.S. (2005). Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naive state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2322-2329.

- Solot, C.B., Gerdes, M., Kirschner, R.E., McDonald-McGinn, D.M., Moss, E., Woodin, M., Aleman, D., Zackai, E.H. & Wang, P.P. (2001). Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: Children at risk. *Genetics in Medicine*, 3, 67-71.
- Stephan, K.E., Marshall, J.C., Penny, W.D., Friston, K.J., Fink, G.R. (2007). Interhemispheric integration of visual processing during task-driven lateralization. *Journal of Neuroscience*, 27, 3512-3522.
- Stiensmeier-Pelster, J., Schuermann, M. & Duda, K. (1989). *Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ)*. Testmappe und Handanweisung, Göttingen: Hogrefe.
- Strik, W.K., Fallgatter, A.J., Brandeis, D., Pascual-Marqui, R.D. (1998). Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108, 406-413.
- Swillen, A. (2001a). *The behavioural phenotyp in velo-cardio-facial syndrome: From infancy to adolescence*. Department of Psychology and Educational Sciences. Leuven: Acco Leuven, University of Leuven.
- Swillen, A., Devriendt, K., Legius, E., Eyskens, B., Dumoulin, M., Gewillig, M., Fryns, J.P. (1997). Intelligence and psychosocial adjustment in velo-cardio-facial syndrome: a study of 27 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics*, 34, 453-458.
- Swillen, A., Devriendt, K., Legius, E., Prinzie, P., Vogels, A., Ghesquiere, P., Fryns, J.P. (1999a). The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): From infancy to adolescence. *Genetic Counselling*, 10, 79-88.
- Swillen, A., Devriendt, K., Vantrappen, G., Vogels, A., Rommel, N., Fryns, J.P., Eyskens, B., Gewillig, M., Dumoulin, M. (1998). Familial deletions of chromosome 22q11: the Leuven experience. *American Journal of Medical Genetics*, 80, 531-532.
- Swillen, A., Vandeputte, L., Cracco, J., Maes, B., Ghesquiere, P., Devriendt, K., Fryns, J.P. (1999b). Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): Evidence for a non-verbal learning disability? *Child Neuropsychology*, 5, 230-241.
- Sykes, D.H., Douglas, V.I. & Morgenstern, G. (1973). Sustained attention in hyperactive children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 14, 213-220.

- Sykes, D.H., Douglas, V.I., Weiss, G., Minde, K.K. (1971). Attention in hyperactive children and the effect of methylphenidate (Ritalin). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 12, 129-139.
- Tewes, U. (1991). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R)*. Bern, Stuttgart, Toronto: Huber.
- Trommer, B.L., Hoepfner, J.A., Lorber, R., Armstrong, K.J. (1988). The go-no-go paradigm in attention deficit disorder. *Annals of Neurology*, 24, 610-614.
- Usiskin, S.I., Nicolson, R., Krasnewich, D.M., Yan, W., Lenane, M., Wudarsky, M., Hamburger, S.D., Rapoport, J.L. (1999). Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 1536-1543.
- van Amelsvoort, T., Daly, E., Henry, J., Robertson, D., Ng, V., Owen, M., Murphy, K.C., Murphy, D.G. (2004). Brain anatomy in adults with velo-cardio-facial syndrome with and without schizophrenia: preliminary results of a structural magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1085-1096.
- van Amelsvoort, T., Daly, E., Robertson, D., Suckling, J., Ng, V., Critchley, H., Owen, M.J., Henry, J., Murphy, K.C., Murphy, D.G. (2001). Structural brain abnormalities associated with deletion at chromosome 22q11: quantitative neuroimaging study of adults with velo-cardio-facial syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 178, 412-419.
- van Amelsvoort, T., Schmitz, N., Daly, E., Deeley, Q., Critchley, H., Henry, J., Robertson, D., Owen, M., Murphy, K.C., Murphy, D.G. (2006). Processing facial emotions in adults with velo-cardio-facial syndrome: functional magnetic resonance imaging. *British Journal of Psychiatry*, 189, 560-561.
- Vance, A., Silk, T.J., Casey, M., Rinehart, N.J., Bradshaw, J.L., Bellgrove, M.A., Cunnington, R. (2007). Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Molecular Psychiatry*, 12, 793, 826-832.
- Vorstman, J.A., Morcus, M.E., Duijff, S.N., Klaassen, P.W., Heineman-de Boer, J.A., Beemer, F.A., Swaab, H., Kahn, R.S., van Engeland, H. (2006). The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 1104-1113.
- Vorstman, J.A., Staal, W.G., van Daalen, E., van Engeland, H., Hochstenbach, P.F., Franke, L. (2006). Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Molecular Psychiatry*, 11, 1, 18-28.

- Weiss, R.H. (1987). Grundintelligenztest Skala 2 CFT 20. pp1-67. Goettingen: Verlag für Psychologie.
- Winder, R., Cortes, C.R., Reggia, J.A., Tagamets, M.A. (2007). Functional connectivity in fMRI: A modeling approach for estimation and for relating to local circuits. *Neuroimage*, 34, 1093-1107.
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. (1997). SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearbeitung der amerikanischen Originalversion des SCID I. . Göttingen: Hogrefe.
- Wohlberg, G.W. & Kornetsky, C. (1973). Sustained attention in remitted schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 28, 533-537.
- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W., David, A.S., Murray, R.M., Bullmore, E.T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 16-25.
- Yan, W., Jacobsen, L.K., Krasnewich, D.M., Guan, X.Y., Lenane, M.C., Paul, S.P., Dalwadi, H.N., Zhang, H., Long, R.T., Kumra, S., Martin, B.M., Scrambler, P.J. et al. (1998). Chromosome 22q11.2 interstitial deletions among childhood-onset schizophrenics and "multidimensionally impaired". *American Journal of Medical Genetics*, 81, 41-43.
- Zielasek, J., Ehli, A.C., Herrmann, M.J., Fallgatter, A.J. (2005). Reduced prefrontal response control in patients with schizophrenias: a subgroup analysis. *Journal of Neural Transmission*, 112, 969-977.