



Psychiatrische Aspekte bei Deletion 22q11.2

Dr. Wolfgang Briegel

Einleitung:

Ein interstitieller Verlust genetischen Materials am langen Arm (q) von Chromosom 22 (= Deletion 22q11.2), die häufigste bekannte Mikrodeletion beim Menschen, findet sich bei etwa 1 von 4000 Neugeborenen (Devriendt et al., 1998). Damit handelt es sich bei der Deletion 22q11.2 um die zweithäufigste genetische Veränderung nach der Trisomie 21 (Bassett und Chow, 1999), dennoch ist sie noch viel zu wenig bekannt. Nach aktuellem Wissensstand scheint die Deletion 22q11.2 insbesondere auch für die Kinder- und Jugendpsychiatrie bzw. die Psychiatrie von nicht unerheblicher Relevanz zu sein (Briegel und Cohen, 2004).

Die vorliegende Abhandlung befasst sich mit folgenden Themen:

- Wichtige genetische Aspekte
- Somatische Auffälligkeiten
- Entwicklungsprobleme
- Verhaltensauffälligkeiten
- Psychiatrische Störungen
- Diagnostischen Erwägungen

Besonderheiten bei der Therapie psychiatrischer Störungen

Im Anhang findet sich außerdem eine Bildergalerie, die zur Schulung des diagnostischen Blickes gedacht ist.

I. Wichtige genetische Aspekte:

Der sichere Nachweis einer Deletion 22q11.2 ist mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH] möglich (Scambler et al., 1991), ein Beispiel zeigt Abbildung 1.

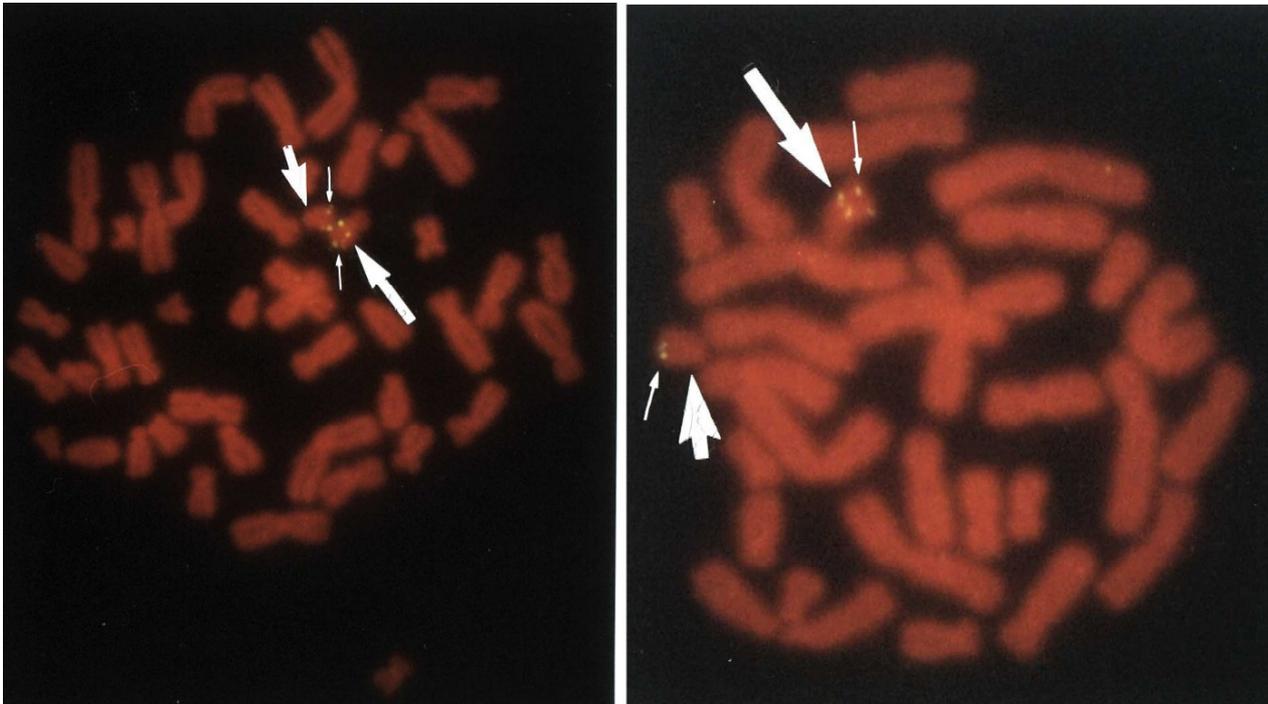


Abbildung 1: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH]

In 80-90 % findet sich bei Deletion 22q11.2 der Verlust von etwa drei Megabasen DNA (Shaikh et al., 2000), circa 30 verschiedene Gene sind davon betroffen. Unter diesen ist für das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten und psychiatrischen Störungen das Gen für die Catechol-O-Methyl-Transferase [COMT] (Lachman et al., 1996) von besonderem Interesse, aber auch Gene wie UFD1L, GSC1 und das Gen für die Prolin-Dehydrogenase könnten von Bedeutung sein. Tierversuche sprechen dafür, dass es infolge der Mikrodeletion zu einer abnormen Entwicklung von Zellen der embryonalen Neuralfalte und damit zu den typischen klinischen Symptomen kommt (Kirby & Waldo, 1995; Conway et al., 1997).

In der weit überwiegenden Zahl der Fälle einer Deletion 22q11.2, nämlich in 85-90%, liegt eine Neumutation vor, in den übrigen Fällen wird die genetische Veränderung autosomal dominant auf das Kind übertragen, zumeist von der Mutter (Ryan et al., 1997; Swillen et al., 1998). Beide Geschlechter sind in etwa gleich häufig von einer Deletion 22q11.2 betroffen.

II. Somatische Auffälligkeiten:

Die klinische Symptomatik bei Deletion 22q11.2 kann ausgesprochen variabel sein. Es wurden bisher über 180 verschiedene Auffälligkeiten beschrieben, nahezu jedes menschliche Organ oder System kann betroffen sein (Shprintzen, 2000). Obligatorische klinische Befunde gibt es zwar nicht (Shprintzen, 2000), jedoch mehr oder weniger typische Merkmale, wie sie bereits in der Erstbeschreibung des velo-kardio-fazialen oder Shprintzen-Syndroms (Shprintzen et al., 1978) genannt wurden: hypernasale Sprache, Fehlbildungen des Herzens, intellektuelle Defizite und charakteristische Gesichtszüge. Neben dem Shprintzen-Syndrom, bei dem in etwa 85 % aller Fälle eine Deletion 22q11.2 gefunden werden kann (Driscoll et al., 1992), gibt es weitere, bereits vor Entdeckung der Mikrodeletion beschriebene klinisch-genetische Syndrome und Anomalien, bei denen sich eine Deletion 22q11.2 als Ursache finden kann: u.a. beim DiGeorge-Syndrom [in 90 % aller Fälle] (Scambler et al., 1992), beim Conotruncal anomaly face oder Takao-Syndrom [in ca. 80 % aller Fälle] (Burn et al., 1993) und bei isolierten konotrunkalen Fehlbildungen des Herzens [in 15 % aller Fälle] (Goldmuntz et al., 1993). Die einzelnen Syndrombezeichnungen werden zwar weiterhin benutzt, als Oberbegriff hat sich jedoch mittlerweile die molekulargenetisch definierte Bezeichnung 22q11.2-Deletions-syndrom durchgesetzt.

Mehr oder weniger charakteristische Gesichtszüge können, insbesondere im Kindesalter, für die Diagnose einer Deletion 22q11.2 wegweisend sein, jedoch finden sie sich nicht bei allen Patienten. Als typisch gelten: langes, schmales Gesicht; enge Lidspalten; prominenter Nasenrücken mit breiter, teils zwiebel förmiger Nasenspitze und schwach ausgebildeten Nasenflügeln; kleiner Mund und kleine Ohren (Shprintzen et al.; 1978).

Etwa 75 % aller Patienten mit Deletion 22q11.2 leiden unter einem Herzfehler, typischerweise handelt es sich dabei um konotrunkale Defekte, wie z.B. Fallot'sche Tetralogie [20%], Ventrikelseptumdefekt [14 %] oder unterbrochener Aortenbogen [12 %]. Schwere kardiale Fehlbildungen sind die häufigste Todesursache bei Menschen mit Deletion 22q11.2 (McDonald-McGinn et al.; 1999).

Eine velopharyngeale Insuffizienz (unzureichende Funktion des Gaumensegels) weisen ungefähr 70 % aller Patienten auf (McDonald-McGinn et al.; 1999), 10 % zeigen eine Gaumenspalte (Ryan et al.; 1997). Folgen dieser Beeinträchtigungen sind z.B. Fütterstörungen und das oben genannte Näseln.

Bei ca. 75 % aller Patienten liegt eine Störung des Immunsystems vor (Sullivan et al., 1998), deren Schwere stark variiert. Glücklicherweise ist jedoch in weniger als 5 % aller Patienten mit Deletion 22q11.2 eine Thymus- oder Knochenmarkstransplantation nötig (Ryan et al., 1997). 50 % der von der Mikrodeletion Betroffenen

weisen eine Hypo- oder Aplasie des Thymus auf (Yamagishi, 2002). Auch Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis und Morbus Basedow, sind häufiger als in der Normalbevölkerung (Davies et al., 2001; Segni & Zimmerman, 2002).

Das wichtigste endokrinologische Problem bei Patienten mit Deletion 22q11.2 stellt ein Hypoparathyroidismus infolge fehlender oder zu kleiner Nebenschilddrüsen dar, in dessen Folge es zu vorübergehender oder persistierender Hypokalzämie (in ca. 50 % aller Fälle von Deletion 22q11.2 [McDonald-McGinn et al., 1999]) kommen kann. Hypokalzämien können asymptomatisch oder mit Tetanie und Krampfanfällen verlaufen. Ca. 21 % der Patienten der Europäischen Multicenter-Studie (Ryan et al., 1997) hatten Krampfanfälle, 42 % davon waren Folge einer Hypokalzämie. In schweren Fällen ist die Hypokalzämie angeboren, sie kann sich aber auch erstmalig im Erwachsenenalter manifestieren. Häufiger noch als eine persistierende Hypokalzämie ist ein latenter Hypoparathyroidismus (Cuneo et al., 1996).

Ein Minderwuchs findet sich bei ca. 40 % aller Patienten mit Deletion 22q11.2, er tritt unabhängig von einem Herzfehler auf (Ryan et al., 1997) und ist meist Folge eines Wachstumshormonmangels (Weinzimer et al., 1998). Differentialdiagnostisch muss eine Hypothyreose, die bei Deletion 22q11.2 aus bisher ungeklärten Gründen gehäuft auftritt, ausgeschlossen werden.

Strukturelle Nierenanomalien wurden mittels Ultraschall in 37 % aller Patienten mit Deletion 22q11.2 gefunden, 20 % hatten einen Schmetterlingwirbel (McDonald-McGinn et al., 1999).

Etwa 50-75 Prozent der Patienten zeigen größere angeborene Anomalien, weshalb die Mikrodeletion in der Regel frühzeitig, d.h. im ersten Lebensjahr, diagnostiziert werden kann. Fehlen solche Anomalien, so wird sie meist erst später erkannt, typischerweise bei der Abklärung eines Sprach- oder sonstigen Entwicklungsrückstandes (Swillen et al., 2000), teilweise aber auch erst im Rahmen einer psychiatrischen Abklärung (Briegel, 2006; Leyhe et al., 2002; Sieberer et al., 2006).

III. Entwicklungsprobleme:

Neben den genannten körperlichen Befunden sind kognitive Einschränkungen und Entwicklungsverzögerungen wesentliche Bestandteile der klinischen Symptomatik. Sie bestimmen zwar nicht die Überlebensprognose, sehr wohl aber die Lebensqualität betroffener Menschen und ihrer Familien.

Kinder mit Deletion 22q11.2 haben typischerweise von Geburt an Probleme mit Kraft, motorischer Koordination und Gleichgewicht, welche bis ins Jugendalter persistieren können (Swillen et al., 1999). Die Meilensteine der motorischen Ent-

wicklung werden von mehr als 75% der Kinder verspätet erreicht (Swillen et al., 1997; Gerdes et al., 1999). Als ursächlich hierfür gilt primär eine muskuläre Hypotonie, wie sie - unabhängig von kardialen Fehlbildungen - bei 54-85% aller betroffenen Kinder zu finden ist (Gerdes et al., 1999). Diese muskuläre Hypotonie soll auch der Grund dafür sein, dass viele betroffene Kinder nur geringe Mimik und Gestik zeigen und den Mund in Ruhe leicht geöffnet halten (Solot et al., 2001).

Etwa 80 % aller Vorschulkinder mit 22q11.2-DS weisen eine Entwicklungsverzögerung der Sprache und des Sprechens auf, unabhängig vom Vorliegen eines Herzfehlers oder eines Gaumendefektes (Gerdes et al., 2001). Mögliche Ursachen hierfür können velopharyngeale Insuffizienz, muskuläre Hypotonie und kognitive Einschränkungen (s.u.) sein. Konkret können im Alter von zwei Jahren nur ungefähr 10 % aller Kinder mit 22q11.2-DS Zweiwortsätze bilden, im Alter von vier Jahren sind nur 70 % dazu in der Lage (Solot et al., 2001). Letztlich ist unklar, ob Sprachverständnis oder expressive Sprache stärker beeinträchtigt ist (Solot et al., 2001; Glaser et al., 2002). Fast 90 % aller Patienten zeigen eine Rhinophonia aperta (Näseln), auch Artikulationsfehler sind häufig (Solot et al., 2001) und erschweren die Kommunikation. Bei mindestens der Hälfte der Kinder bleibt die Sprach- und Sprechstörung bis ins Schulalter bestehen (Solot et al., 2001).

Der Gesamt-Intelligenzquotient von Kindern mit Deletion 22q11.2 liegt im Mittel bei 70-75 (Swillen et al., 1997; Moss et al., 1999), d.h. dass ca. 45 % der Betroffenen eine geistige Behinderung aufweisen, welche allerdings nur selten schwer ist. Kinder mit Herzfehlern und Gaumenanomalien unterscheiden sich bezüglich ihrer Intelligenz nicht von Patienten ohne diese Fehlbildungen (Swillen et al., 1997; Gerdes et al., 1999).

Typischerweise schneiden Schulkinder mit der Mikrodeletion im Verbalteil des Hamburg-Wechsler-Tests (Wechsler, 1991) deutlich besser ab als im Handlungs- teil (Swillen et al., 1997, Bearden et al., 2001) und erzielen für die Skala „Sprachverständnis“ höhere Werte als für „Wahrnehmungsorganisation“ (Wang et al., 2000). Insgesamt ist das sprachlich-auditive Kurzzeitgedächtnis bei den meisten Kindern deutlich besser als das räumlich-visuelle (Wang et al., 2000). Etwa 90 % der Kinder mit Deletion 22q11.2 tun sich - vermutlich aufgrund dieser räumlich-visuellen Wahrnehmungsprobleme - im Rechnen sehr viel schwerer als im Lesen und Buchstabieren (Moss et al., 1999). Bei betroffenen Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass sie im Vergleich mit Nichtbetroffenen mit ähnlichem IQ nicht nur deutlichere Defizite in der räumlich-visuellen Wahrnehmung, sondern auch in der Handlungsplanung, beim Problemlösen sowie im abstrakten und sozialen Denken aufweisen (Henry et al., 2002). Insgesamt ergibt sich nach diesen Befunden bei vielen Menschen mit Deletion 22q11.2 ein neuropsychologisches Profil, das der von Rourke (Rourke, 1995) beschriebenen nonverbalen Lernstörung [NVLS] ähnelt

(Bearden et al., 2001; Henry et al., 2002). Bei der NVLS wurden Defizite der räumlich-visuellen Wahrnehmung, motorischer Fähigkeiten, der nonverbalen Kommunikation, der sozialen Wahrnehmung, der Beurteilung sozialer Zusammenhänge, der sozialen Kompetenz, der visuellen Aufmerksamkeit und von mathematischen Fertigkeiten beschrieben (Rourke, 1995). Als Ursache für die genannten Auffälligkeiten wird eine überwiegend rechtshemisphärische Dysfunktion der weißen Gehirnsubstanz postuliert (Rourke, 1995).

IV. Verhaltensauffälligkeiten:

Im folgenden sollen die Ergebnisse von Studien mit dimensionaler Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten (psychometrischer Ansatz, z.B. Child Behavior Checklist [Achenbach, 1991]) dargestellt werden, bevor in Abschnitt V die Befunde von Studien mit kategorialen Ansatz (psychopathologische Betrachtungsweise, z.B. Klassifikation psychiatrischer Störungen nach ICD-10 [Weltgesundheitsorganisation, 1993] und DSM-IV [American Psychiatric Association, 1994]) erörtert werden.

Nach Einschätzung der Eltern werden betroffene Kleinkinder im Vergleich zu normalen Gleichaltrigen nur relativ selten (in ca. 24 %) als auffällig erlebt, am häufigsten finden sich dabei körperliche Beschwerden ohne organische Verursachung (Briegel et al., 2006). Bei den 4-18jährigen stellen Aufmerksamkeitsdefizite und soziale Schwierigkeiten die wichtigsten Problembereiche dar (Woodin et al., 2001, Feinstein et al., 2002), internalisierendes Problemverhalten tritt deutlich häufiger als externalisierendes auf. Verhaltensprobleme insgesamt scheinen bei Patienten mit 22q11.2-Deletionssyndrom mit dem Alter zuzunehmen (Swillen et al., 1999). Geschlechtsdifferenzen konnten dabei über das genannte Altersspektrum hinweg für keinen Problembereich festgestellt werden.

Wurden Kinder mit Deletion 22q11.2 mit nach Alter, Intelligenz und Sprachvermögen annähernd gleichen Kindern ohne Deletion verglichen, so konnten hingegen keine vermehrten Verhaltensauffälligkeiten gefunden werden, im Gegenteil waren in der Vergleichsgruppe externalisierende Störungen signifikant häufiger (Swillen et al., 2001; Feinstein et al., 2002). Somit könnten die im Vergleich zu normalentwickelten Kindern häufigeren Verhaltensauffälligkeiten primär auf die bei 22q11.2-Deletionssyndrom häufigen intellektuellen Beeinträchtigungen zurückzuführen sein (Feinstein et al., 2002).

V. Psychiatrische Störungen:

Die relativ wenigen Studien an Kindern und Jugendlichen mit 22q11.2-DS, in denen ein kategorialer Ansatz gewählt wurde, ergaben eine Vielzahl verschiedener psychiatrischer Diagnosen. In diesen Untersuchungen, die aufgrund der relativ geringen Prävalenz der Deletion ein breites Altersspektrum abdeckten und nicht selten auch Erwachsene einbezogen, wurde bei etwa 60-90 % aller Betroffenen eine psychiatrische Störung diagnostiziert (Arnold et al., 2001; Feinstein et al., 2002; Gothelf et al., 2004). Als häufigste Störung (35-60 % aller untersuchten Patienten) wurde wiederholt ein Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom [ADHS] gefunden (Arnold et al., 2001; Niklasson et al., 2001 und 2002). Hinsichtlich anderer psychiatrischer Störungsbilder ergaben sich hingegen z.T. erhebliche Diskrepanzen zwischen verschiedenen Studien, was durch Unterschiede im Altersspektrum, in der Intelligenzverteilung und bei der Wahl der Untersuchungsinstrumente erklärt werden könnte.

So fanden Papolos und Mitarbeiter in der ersten systematischen Untersuchung, die 1996 an 25 Patienten im Alter von 5 bis 34 Jahren durchgeführt wurde, in 52 % eine bipolare affektive Störung (Papolos et al., 1996), während diese in anderen Studien so gut wie gar nicht diagnostiziert wurde (Arnold et al., 2001, Feinstein et al., 2002). Eine spezifische Phobie fand sich nur in 4 % aller Fälle (Papolos et al., 1996), wohingegen diese Diagnose in der Untersuchung von Feinstein (Feinstein et al., 2002) am häufigsten (in 61 %) gestellt wurde. Störungen aus dem autistischen Spektrum wurden in keiner der drei genannten Untersuchungen berichtet. Im Gegensatz dazu waren sie in den Studien von Niklasson sehr häufig [31 bzw. 35 %] (Niklasson et al., 2001 und 2002). In einer weiteren Studie wurden sie bei 14 von 98 Kindern mit Deletion 22q11.2 diagnostiziert (Fine et al., 2005). Divergierende Häufigkeitsangaben gibt es in ähnlicher Weise unter anderem auch zu Störungen des Sozialverhaltens, Angst- und Zwangsstörungen (Gothelf et al., 2004; Feinstein et al., 2002).

Lediglich in einer Studie wurden bisher Kinder und Jugendliche mit Deletion 22q11.2 hinsichtlich psychiatrischer Störungen mit nach Alter, Geschlecht, Intelligenz und Sprachfähigkeiten vergleichbaren Probanden verglichen (Feinstein et al., 2002). Dabei traten psychiatrische Störungen bei Patienten mit der Mikrodeletion nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe auf, die Rate depressiver Störungen war in der Kontrollgruppe sogar deutlich höher.

Über ein gehäuftes Auftreten schizophrener Erkrankungen wurde in keiner der genannten Studien berichtet, allerdings fand sich in der Untersuchung von Gothelf et al. bei einem von 20 Kindern und Jugendlichen eine psychotische Störung (Gothelf et al., 2004). Arnold et al. (Arnold et al., 2001) gaben an, dass zwei

ihrer 20 Patienten im weiteren Verlauf eine Schizophrenie entwickelten. Auch in einer eigenen Untersuchung konnte überdurchschnittlich häufig eine schizophrene Störung gefunden werden (bisher unveröffentlichte Ergebnisse). Zwei aktuelle Studien ergaben, dass ca. 27% aller Kinder und Jugendlichen mit Deletion 22q11.2 unter psychotischen Symptomen leiden, die negativ mit dem Intelligenzquotienten korrelieren (Debbane et al., 2006; Vorstman et al., 2006).

Unter schizophrenen Patienten mit Erkrankungsbeginn vor dem Alter von 13 Jahren (very early onset) fanden bisher drei Untersuchungen (Yan et al., 1998; Usiskin et al., 1999, Sporn et al., 2004) eine etwa 200mal höhere Prävalenz für eine Deletion 22q11.2 als in der Gesamtbevölkerung. Patienten mit 22q11.2-Deletionssyndrom zeigten dabei teils deutlich weniger (Sporn, 2004), teils genauso viel Negativsymptomatik wie Patienten ohne Mikrodeletion (Usiskin et al., 1999). Da in allen drei Untersuchungen nur Schizophrene mit einem prämorbidem IQ größer 70 in die Studie eingeschlossen wurden, der IQ bei Deletion 22q11.2 aber oft niedriger ist (s.o.), könnte die Mikrodeletion bei very-early-onset-Schizophrenie tatsächlich noch viel häufiger sein.

Betrachtet man das Erwachsenenalter, so ist die Befundlage zu schizophrenen Störungen noch eindeutiger. Bereits 1992 berichteten Shprintzen und Mitarbeiter erstmals über 12 Fälle von erwachsenen Patienten mit velo-cardio-facialem Syndrom, die unter psychiatrischen Störungen, vor allem chronischer Schizophrenie, litten (Shprintzen et al., 1992). In der Folge bestätigten zahlreiche Studien, dass die Prävalenz schizophrener Störungen bei Erwachsenen mit Deletion 22q11.2 - auch im Vergleich zu Menschen mit Lernbehinderung oder geistiger Behinderung - deutlich erhöht ist (Pulver et al., 1994; Karayiorgou et al., 1995; Bassett et al., 1998; Murphy et al., 1999). Insgesamt sollen bis zu 2 % aller Schizophrenie-Erkrankungen bei Erwachsenen durch eine Deletion 22q11.2 verursacht sein (Murphy, 2002). Nach Murphy wäre die Mikrodeletion somit einer der wichtigsten bisher bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Schizophrenie. Nur eineiige Zwillinge, deren genetisch identisches Geschwister an einer Schizophrenie leidet, und Kinder von Eltern, die beide an einer Schizophrenie erkrankt sind, sollen ein höheres Erkrankungsrisiko haben (Murphy, 2002). Psychiatrische Störungen, die nicht dem Formenkreis schizophrener Störungen zuzuordnen sind, standen - im Gegensatz zum Kindes- und Jugendalter - bisher deutlich weniger im Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses (Murphy et al., 1999).

VI. Diagnostische Erwägungen:

Bei größeren kongenitalen Anomalien, insbesondere konotrunkalem Herzfehler, wird das Vorliegen einer Deletion 22q11.2 heutzutage meist relativ frühzeitig diagnostiziert. Hierzu tragen u.a. aktuelle Empfehlungen bei, bei allen Kindern mit konotrunkalem Herzfehler eine FISH-Analyse bezüglich Deletion 22q11.2 durchzuführen. Fehlen deutlichen Auffälligkeiten, so kann die Mikrodeletion bis ins Erwachsenenalter unerkannt bleiben.

Da psychiatrische Störungen bei Menschen mit Deletion 22q11.2 gehäuft auftreten, werden auch Kinder- und Jugendpsychiater bzw. Psychiater, die sich mit dem Erscheinungsbild des 22q11.2-Deletionssyndromes beschäftigt haben, immer wieder vor der Frage stehen, ob sie eine entsprechende, nicht billige Diagnostik in die Wege leiten sollen. Diese Entscheidung ist angesichts der großen Variabilität des klinischen Bildes bei Deletion 22q11.2 nicht einfach zu treffen, insbesondere dann nicht, wenn größere somatische Auffälligkeiten oder typische Symptomkombinationen fehlen. Als mögliche Entscheidungshilfen finden sich in der wissenschaftlichen Literatur folgende Empfehlungen:

Bassett und Chow (Bassett und Chow, 1999) empfehlen, bei schizophrenen Erwachsenen dann eine Abklärung, wenn aus einer Liste von insgesamt sieben Merkmalen mindestens zwei erfüllt sind (siehe Tabelle 1).

1.	Hypernasale Sprache; Sprachtherapie in der Vorgeschichte; velopharyngeale Insuffizienz; Gaumenspalte (in der Regel submukös)
2.	Typische craniofaziale Dysmorphiezeichen: z.B. langes, schmales Gesicht; enge Lidspalten; flache Wangen; prominente Nase; kleine Ohren; kleiner Mund; fliehendes Kinn.
3.	Unterdurchschnittliche Begabung; geistige Behinderung (meist leicht); Besuch einer Sonderschule
4.	Kongenitale Herzfehler: z.B. Ventrikelseptumdefekt; Fallot'sche Tetralogie; rechter oder doppelter Aortenbogen.
5.	Andere bedeutsame kongenitale Anomalien, z.B. Klumpfüße; Polydaktylie; Kyphose/Skoliose; Fehlbildungen der Nieren; Hypospadie.
6.	Bekannte Hypokalzämie (Beginn kann im Neugeborenen- oder Kindesalter liegen, aber auch Erstmanifestationen in der Pubertät oder im Erwachsenenalter sind möglich) und/oder Hypoparathyroidismus.
7.	Bekannte Thymusaplasie oder schwere Immundefizienz im Kleinkindesalter

Tabelle 1: Screening-Kriterien für eine Deletion 22q11.2 bei schizophrenen Erwachsenen (nach Bassett und Chow, 1999): Bei zwei oder mehr dieser Merkmale liegt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Deletion 22q11.2 vor.

Dabei sollte jedoch beachtet werden, dass es sicherlich keinen Sinn ergibt, bei jedem Erwachsenen mit Lernschwierigkeiten und einer Sprachtherapie in der Vorgeschichte (Tabelle 1, Kriterien 1 und 3) eine humangenetische Abklärung einzuleiten.

Usiskin et al. erachten die Abklärung einer Deletion 22q11.2 in jedem Fall von very-early-onset-Schizophrenie für indiziert (Usiskin et al., 1999). Nach Briegel und Cohen (2004) sollte im klinischen Alltag bei Kindern und Jugendlichen mit psychiatrischen Störungen, insbesondere early-onset-Schizophrenie, Aufmerksamkeitsdefizitstörung und affektiven Störungen, eine Deletion 22q11.2 dann in Betracht gezogen werden, wenn sich neben dem typischen craniofacialen Phänotyp Entwicklungsstörungen, insbesondere der Sprache und des Sprechens, eruieren lassen. In ähnlicher Weise sollte eine Abklärung bei einer Störung aus dem autistischen Spektrum und charakteristischen facialem Dismorphiezeichen erwogen werden. Als Hintergrund dieser Empfehlungen ist zu sehen, dass das Vorliegen von kongenitalen Vitien, Intelligenzminderung und anderen mehr oder weniger häufigen Auffälligkeiten zwar den Verdacht auf eine Deletion 22q11.2 deutlich erhöhen kann, dass es jedoch nicht zwingend erforderlich ist.

Prinzipiell sind zur Diagnostik einer Deletion 22q11.2 neben der Vorstellung bei einem Humangenetiker ein Karyogramm sowie eine FISH anzuraten.

Die Notwendigkeit der genetischen Untersuchung ergibt sich aus folgenden Gründen:

- Es besteht für Nachkommen ein 50%iges Risiko für eine Deletion 22q11.2, und auch bei Kindern von nur leicht betroffenen Eltern können deutliche Fehlbildungen auftreten. Da eine geeignete Pränataldiagnostik zur Verfügung steht (Levy-Mozziconacci et al., 1997), ist Eltern, die selbst an einer Deletion 22q11.2 leiden, eine Interruptio aus medizinischer Indikation möglich.
- Bei Nachweis einer Deletion 22q11.2 sollten die betroffenen Patienten hinsichtlich der häufigsten somatischen und psychiatrischen Begleitstörungen gründlich untersucht werden. Wird die Diagnose erst im Erwachsenenalter gestellt, so sollte insbesondere das Vorliegen einer Hypokalzämie bzw. einer Hypothyreose überprüft werden. Beide können sich nämlich erst relativ spät im Leben der Betroffenen zum ersten Mal manifestieren.

Immer wieder wird in der Literatur bezüglich diagnostischer Erwägungen auf sogenannte typische craniofaciale Dismorphiezeichen verwiesen, die allerdings sehr dezent sein können. Shprintzen selbst schreibt, dass das Gesicht der meisten Kinder und Jugendlichen mit Deletion 22q11.2 nicht wirklich abnorm ist, dass sich jedoch eine gewisse charakteristische Ähnlichkeit findet. (Shprintzen, 2005).

Passend dazu belegt eine unlängst veröffentlichte Studie, dass die Vorhersage einer Deletion 22q11.2 ausschließlich anhand facialer Auffälligkeiten selbst erfahrenen Diagnostikern äußerst schwer fällt (Becker et al. 2004).

Vor diesem Hintergrund soll die Bildergalerie im Anhang, die mit Unterstützung der Selbsthilfegruppe KiDS-22q11.2 erstellt wurde, die große Variabilität facialer Dysmorphiezeichen darstellen und den diagnostischen Blick schärfen.

VII. Besonderheiten bei der Therapie psychiatrischer Störungen:

Es gibt bislang so gut wie keine Studien zur Effektivität psychotherapeutischer und psychopharmakologischer Interventionen bei Verhaltensauffälligkeiten bzw. psychiatrischen Störungen im Zusammenhang mit Deletion 22q11.2. Lediglich zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit Deletion 22q11.2 und ADHS liegen mittlerweile erste positive Befunde vor (Gothelf et al., 2003). Es erscheint daher zweckmäßig, allgemeine Therapieempfehlungen, wie z.B. in den Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter genannt (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie et al., 2003), auch bei Patienten mit Deletion 22q11.2 zu berücksichtigen. Hinsichtlich medikamentöser Behandlungsansätze wurde darüber hinaus wegen der verminderten COMT-Aktivität bei betroffenen Patienten empfohlen, nicht nur Stimulanzien, sondern auch andere Wirkstoffe mit unmittelbarer Beeinflussung des cerebralen Katecholamin-Stoffwechsels, wie z.B. Monoamino-Oxidase-Hemmer, in niedrigerer Dosierung zu verabreichen (Briegel & Cohen, 2004). Aus den gleichen theoretischen Überlegungen sollten bei der Behandlung von Depressionen und Angststörungen Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer bevorzugt werden (Briegel & Cohen, 2004).

Die Behandlung psychiatrischer Störungen bei Menschen mit Deletion 22q11.2 kann sich aus verschiedenen Gründen schwierig gestalten. Einerseits durch oft gleichzeitig bestehende somatische Probleme, andererseits durch eine begleitende geistige Behinderung (u.a. mit dem Problem der Praktikabilität diätetischer Maßnahmen bei pharmakogener Appetitsteigerung, z.B. durch Olanzapin),. Wegen der somatischen Schwierigkeiten (insbesondere Hypokalzämie, Hypothyreose und Krampfanfälle), die unbedingt adäquat behandelt werden müssen, ist eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich. Besonders sorgfältig sollte darauf geachtet werden, dass die Kalziumspiegel im Normbereich liegen. Hierzu gilt es zu beachten, dass zwar zahlreiche Psychopharmaka (z.B. Clozapin) die Krampfschwel-

le reduzieren können, dass aber dennoch nach einem stattgehabten Krampfanfall nicht nur an eine pharmakogene Verursachung gedacht werden darf. Vielmehr sollte durch regelmäßige Kontrollen des ionisierten Calciums sichergestellt werden, dass nicht eine intermittierende Hypokalzämie Ursache des Krampfanfalles war. Unterstützung durch die Selbsthilfegruppe KiDS-22q11 kann gerade auch bei psychiatrischen Störungen von den Betroffenen und ihren Familien als hilfreich erlebt werden.

VIII. Zusammenfassung:

Diagnostik und Therapie psychiatrischer Störungen bei Deletion 22q11.2 stellen an Kinder- und Jugendpsychiater bzw. Psychiater erhebliche Anforderungen. Eine möglichst genaue Kenntnis um die mit der Mikrodeletion einhergehenden Probleme ist hier ebenso wichtig wie eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit. Zu ersterem sollte die vorliegende Übersichtsarbeit inklusive Bildergalerie einen Beitrag leisten.

Autor:

Dr. Wolfgang. Briegel
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Leopoldina Krankenhaus
Gustav-Adolf-Str. 4
97422 Schweinfurt

Literatur:

Achenbach, T.M. (1991): Integrative guide for the 1991 CBCL 4-18, YSR and TRF profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry

American Psychiatric Association (1994): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage. Washington, DC: The American Psychiatric Association

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 (4): 354-362.

Bassett, A.S. & Chow, E.W.C. (1999): 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 46: 882-891.

Bassett, A.S., Hodgkinson, K., Chow, E.W., Correia, S., Scutt, L.E., Weksberg, R. (1998): 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* 81: 328-337.

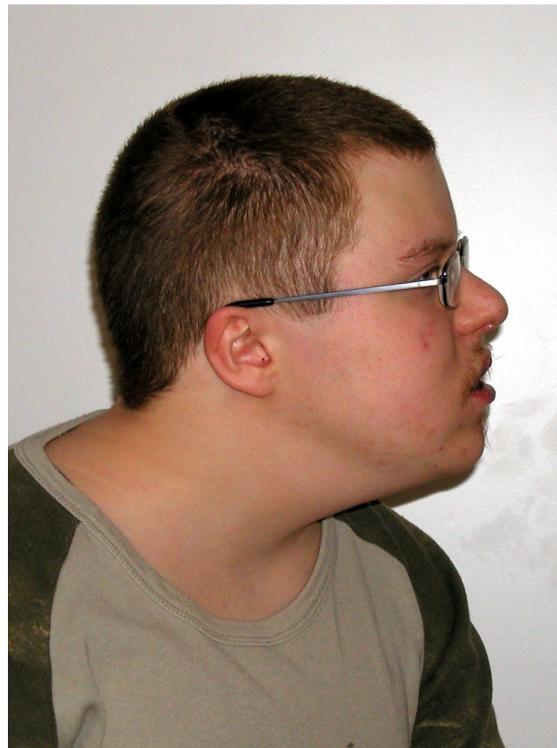
Bearden, C.E., Woodin, M.F., Wang, P.P., Moss, E., McDonald-McGinn, D., Zackai, E., Emanuel, B., Cannon, T.D. (2001): The neurocognitive phenotype of the 22q11.2 deletion syndrome: selective deficit in visual-spatial memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 23: 447-464.

- Cuneo, B.F., Langman, C.B., Ilbawi, M.N., Ramakrishnan, V., Cutilletta, A., Driscoll, D.A. (1996): Latent hypoparathyroidism in children with conotruncal cardiac defects. *Circulation* 93: 1702-1708.
- Becker, D.B., Pilgram, T., Marty-Grames, L., Govier, D.P., Marsh, J.L., Kane, A.A. (2004): Accuracy in identification of patients with 22q11.2 deletion by likely care providers using facial photographs. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 114 (6): 1367-1372.
- Briegel, W.: 22q11.2-Deletionssyndrom: Verhaltensprobleme und psychiatrische Störungen im Kindes- und Jugendalter. In: Frank, R. (Hrsg.): *Geistige Behinderung. Verhaltensmuster und Verhaltensauffälligkeiten*. Freiburg im Breisgau, Lambertus-Verlag, 2006.
- Briegel, W. & Cohen, M. (2004): Das 22q11.2-Deletionssyndrom und seine Relevanz für die Kinder- und Jugendpsychiatrie. Ein Überblick über Ätiologie, körperliche Symptomatik, Entwicklungsaspekte und psychiatrische Störungen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie* 32(2): 107-115.
- Briegel, W., Schneider, M., Schwab, O. (2006): 22q11.2 deletion syndrome: behaviour problems of infants and parental stress. *Child: care, health and development*. Im Druck.
- Burn, J., Takao, A., Wilson, D., Cross, I., Momma, K., Waday, R., Scambler, P., Goodship, J. (1993): Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *Journal of Medical Genetics* 30 (10): 822-824.
- Conway, S.J., Henderson, D.J., Copp, A.J. (1997): Pax3 is required for cardiac neural crest migration in the mouse: evidence from the splotch (Sp2H) mutant. *Journal of Development Studies* 124: 505-514.
- Davies, K., Stiehm, E.R., Woo, P., Murray, K.J. (2001): Juvenile idiopathic polyarticular arthritis and IgA deficiency in the 22q11 deletion syndrome. *Journal of Rheumatology* 28 (10): 2326-2334.
- Debbane, M., Glaser, B., David, M.K., Feinstein, C., Eliez, S. (2006): Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: Neuropsychological and behavioral implications. *Schizophrenia Research* 84: 187-93.
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Bundesarbeitsgemeinschaft leitender Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (Hrsg.) (2003): *Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter*. 2. Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- Devriendt, K., Fryns, J.P., Mortier, G., van Thienen, M.N., Keymolen, K. (1998): The annual incidence of Di-George/velocardiofacial syndrome. *Journal of Medical Genetics* 35: 789-790.
- Driscoll, D.A., Spinner, N.B., Budarf, M.L., McDonald-McGinn, D.M., Zackai, E.H., Goldberg, R.B., Shprintzen, R.J., Saal, H.M., Zonana, J., Jones, M.C (1992): Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 44: 261 – 268.
- Feinstein, C., Eliez, S., Blasey, C., Reiss, A.L. (2002): Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardio-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., Emanuel, B.S. (2005): Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35 (4): 461-470.
- Gerdes, M., Solot, C., Wang, P.P., Moss, E., LaRossa, D., Randall, P., Goldmuntz, E., Clark, B.J. 3rd, Driscoll, D.A., Jawad, A., Emanuel, B.S., McDonald-McGinn, D.M., Batshaw, M.L., Zackai, E.H. (1999): Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *American Journal of Medical Genetics* 85: 127 – 133.
- Gerdes, M., Solot, C., Wang, P.P., McDonald-McGinn, D.M., Zackai, E.H. (2001): Taking advantage of early diagnosis: Preschool children with the 22q11.2 deletion. *Genetics in Medicine* 3(1): 40 – 44.
- Glaser, B., Mumme, D., Blasey, C., Morris, M., Dahoun, S., Antonarakis, S.E., Reiss, A.L., Eliez, S. (2002): Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *Journal of Pediatrics* 140: 753-758.
- Goldmuntz, E., Driscoll, D.A., Budarf, M.L., Zackai, E.H., McDonald-McGinn, D.M., Biegel, J.A., Emanuel, B.S. (1993): Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with conotruncal cardiac defects. *Journal of Medical Genetics* 30: 807-812.
- Gothelf, D., Gruber, R., Presburger, G., Dotan, I., Brand-Gothelf, A., Burg, M., Inbar, D., Steinberg, T., Frisch, A., Apter, A. (2003): Methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with velocardiofacial syndrome: an open-label study. *Journal of Clinical Psychiatry* 64(10): 1163-1169.
- Gothelf, D., Presburger, G., Zohar, A.H., Burg, M., Nahmani, A., Frydman, M., Shohat, M., Inbar, D., Aviram-Goldring, A., Yeshaya, J., Steingerg, 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)*, 126B: 99-105.
- Henry, J.C./van Amelsvoort, T., Morris, R.G., Owen, M.J., Murphy, D.G., Murphy, K.C. (2002): An investigation of the neuropsychological profile in adults with velo-cardio-facial syndrome (VCFS). *Neuropsychologia* 40 (5): 471-478.
- Karayiorgou, M., Morris, M.A., Morrow, B., Shprintzen, R.J., Goldberg, R., Borrow, J., Gos, A., Nestadt, G., Wolyniec, P.S., Lasetter, V.K. (1995): Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92: 7612-7616.
- Kirby, M.L. & Waldo, K.L. (1995): Neural crest and cardiovascular patterning. *Circulation Research* 77: 211-215.
- 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-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 67: 468-472.

- Levy-Mozziconacci, A., Piquet, C., Heurtevin, P.C., Philip, N. (1997): Prenatal diagnosis of 22q11 microdeletion. *Prenatal Diagnosis* 17: 1033-1037.
- Leyhe, T., Haarmeier, T., Dufke, A., Giedke, H. (2002): Mikrodeletion 22q11.2. *Der Nervenarzt* 73: 452-457.
- McDonald-McGinn, D.M., Kirschner, R., Goldmuntz, E., Sullivan, K., Eicher, P., Gerdes, M., Moss, E., Solot, C., Wang, P., Jacobs, I., Handler, S., Knightly, C., Heher, K., Wilson, M., Ming, J.E., Grace, K., Driscoll, D., Pasquariello, P., Randall, P., Larossa, D., Emanuel, B.S., Zackai, E.H. (1999): The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Journal of Genetic Counseling* 10: 59-65.
- 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.
- Murphy, K.C. (2002): Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *The Lancet* 359: 426-430.
- 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.
- Niklasson, L., Rasmussen, P., Oskarsdottir, S., Gillberg, C. (2001): Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genetics in Medicine* 3 (1): 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.
- 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.
- Pulver, A.E., Nestadt, G., Goldberg, R., Shprintzen, R.J., Lamacz, M., Wolyniec, P.S., Morrow, B., Karayiorgou, M., Antonarakis, S.E., Housman, D. (1994): Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *Journal of Nervous and Mental Disease* 182: 476-478.
- Rourke, B.P. (1995): Syndrome of nonverbal learning disabilities: neurodevelopmental manifestations. Guilford Press, New York
- Ryan, A.K., Goodship, J.A., Wilson, D.I., Philip, N., Levy, A., Seidel, H., Schuffenhauer, S., Oechsler, H., Belohradsky, B., Prieur, M., et al. (1997): Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *Journal of Medical Genetics* 34: 798-804.
- Scambler, P.J., Carey, A.H., Wyse, R.K., Roach, S., Dumanski, J.P., Nordenskjold, M., Williamson, R. (1991): Microdeletion within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics* 10: 201-206.
- Scambler, P.J., Kelly, D., Lindsay, E., Williamson, R., Goldberg, R., Shprintzen, R., Wilson, D.I., Goodship, J.A., Cross, I.E., Burn, J. (1992): Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 339: 1138-1139.
- Segni, M. & Zimmerman, D. (2002): Autoimmune hyperthyroidism in two adolescents with DiGeorge/velocardiofacial syndrome (22q11 deletion). *European Journal of Pediatrics* 161(4): 233-234.
- 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.
- 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.
- Shprintzen, R.J., Goldberg, R.B., Lewin, M.L., Sidoti, E.J., Berkman, M.D., Argamaso, R.V., Young, D. (1978): A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 15: 56 – 62.
- Shprintzen, R.J. (2000): Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype. *Mental Retardation in Developmental Disabilities Research Reviews* 6: 142 – 147.
- Shprintzen, R.J. (2005): Historical overview. In: Murphy, K.C. & Scambler, P.J. (eds.): *Velo-cardio-facial syndrome. A model for understanding microdeletion disorders*. Cambridge, University Press.
- Sieberer, M., Runte, I., Wilkening, A., Pabst, B., Ziegenbein, M., Haltenhof, H. (2006): Das neuropsychiatrische Spektrum des Velokardiofazialen Syndroms (Deletion 22q11.2). *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 74: 263-274.
- 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 (1): 67 – 71.
- Sporn, A., Addington, A., Reiss, A.L., Dean, M., Gogtay, N., Potocnik, U., Greenstein, U., Hallmayer, J., Gochman, P., Lenane, M., Baker, N., Tonsell, J., Illtli
- Sullivan, K.E., Jawad, A.F., Randall, P., Driscoll, D.A., Emanuel, B.S., McDonald-McGinn, D.M., Zackai, E.H. (1998): The frequency and severity of immunodeficiency in chromosome 22q11.2 deletion syndromes (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 5: 415-417.
- Swillen, A., Devriendt, K., Ghesquiere, P., Fryns, J.P. (2001): Children with 22q11 deletion versus children with speech-language impairment and learning disability: behavior during primary school age. *Journal of Genetic Counseling* 12 (4): 309-317.
- 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 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics* 34 (6): 453-458.

- Swillen A., Devriendt, K., Vantrappen, G., Vogels, A., Rommel, N., Eyskens, B., Gewillig, M., Fryns, J.P. (1998): Familial deletions in 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. (1999): Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Journal of Child Neuropsychology* 5 (4): 230-241.
- Swillen, A., Vogels, A., Devriendt, K., Fryns, J.P. (2000): Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *American Journal of Medical Genetics (Semin Med Genet)* 97: 128 – 135.
- 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 & Adolescent Psychiatry* 38: 1536-1543.
- 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.
- Wang, P.P., Woodin, M.F., Kreps-Falk, R., Moss, E.M. (2000): Research on behavioral phenotypes: velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *Developmental Medicine and Child Neurology* 42: 422-427.
- Wechsler, D.: Wechsler Intelligence Scales for Children – 3rd Edition. San Antonio, Texas 1991
- Weinzimer, S.A., McDonald-McGinn, D.M., Driscoll, D.A., Emanuel, B.S., Zackai, E.H., Moshang, T.Jr. (1998): Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: Expanding the phenotype. *Pediatrics* 101: 929-932.
- Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD 10, Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien (dtsch.: Dilling, H.; Mombour, W.; Schmidt, M.H.). Huber-Verlag; Bern 1993
- Woodin, M., Wang, P.P., Aleman, D., McDonald-McGinn, D., Zackai, E., Moss, E. (2001): Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genetics in Medicine* 3 (1): 34-39.
- Yamagishi, H. (2002): The 22q11.2 deletion syndrome. *The Keio Journal of Medicine* 51: 77-88.
- 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., Scambler, P.J., Trent, J.M., Sidransky, E., Ginns, E.I., Rapoport, J.L. (1998): Chromosome 22q11.2 interstitial deletions among childhood-onset schizophrenics and "multidimensionally impaired". *American Journal of Medical Genetics* 81: 41-43.

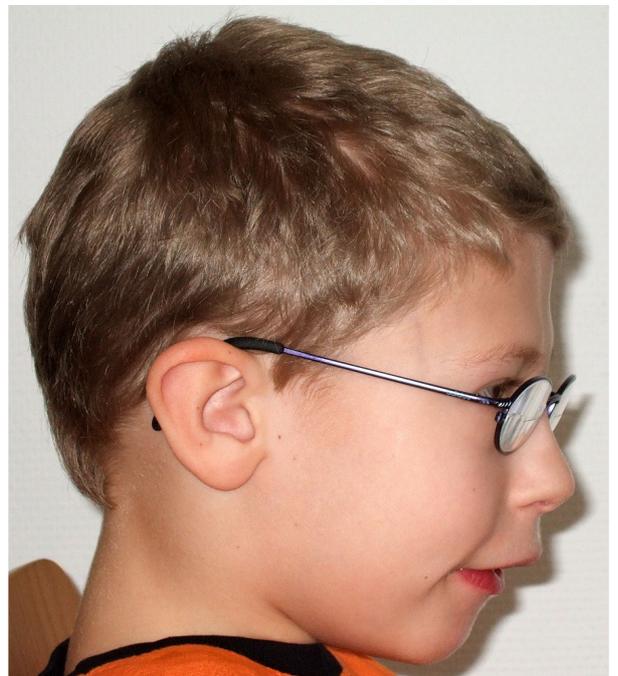
Bildergalerie:

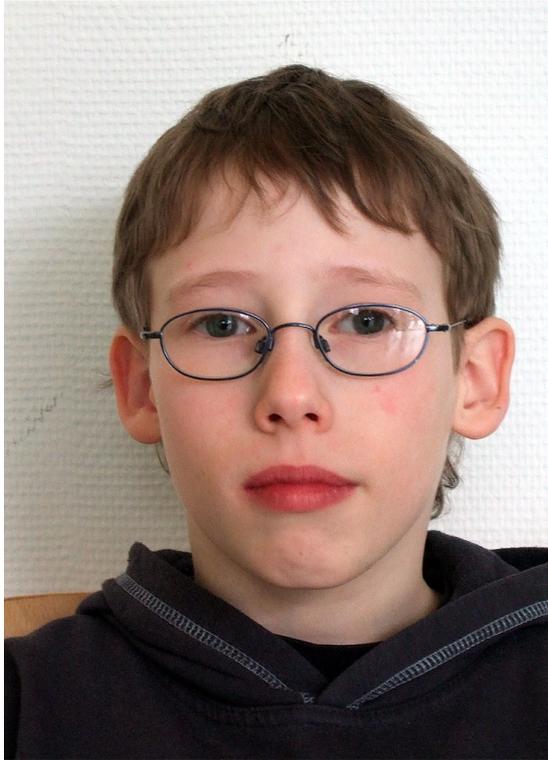












Gemeinnützig anerkannt Finanzamt Kempten, StNr. 109/50677		-	Vereinsregister AG Kempten VR 200148	
Impressum: - med-Berichte wird herausgegeben vom Verein Kinder mit DeletionsSyndrom 22q11, (KiDS-22q11) e.V. Blumenweg 2, 87448 Waltenhofen				
- Nachdruck, auch nur auszugsweise nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Herausgebers.				war med_007
- Redaktion: Dr. Gudrun Fahrenholz - KiDS-22q11-Medizinischer-Beirat / Layout: Ulrich Geckeler			V1.3	
home: http://www.kids-22q11.com		ISSN: 1863-1576		Druck 08/2008

gedruckt auf mondi business paper 90 g/m²
www.mondibp.com