

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

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Marcel Romanos

Substantia Nigra-Echogenität als Biomarker für Erkrankungen aus dem
psychotischen Formenkreis und Korrelat psychopharmakologischer Nebenwirkungen
bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen



Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Barbara Hütz
aus
Würzburg

Würzburg, Dezember 2020

Referent: Prof. Dr. med. Marcel Romanos
Korreferent*in: Prof. Dr. med. Sarah Kittel-Schneider
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Schizophrene Psychosen	1
1.1.1	Symptomatik	1
1.1.2	Klassifikation nach ICD-10 / DSM-5	2
1.1.3	Epidemiologie	2
1.1.4	Ätiologie und Pathogenese	3
1.1.5	Verlaufsformen und Prognose	6
1.1.6	Therapie	6
1.2	Anatomische und physiologische Grundlagen	8
1.2.1	Substantia nigra	8
1.2.2	Eisenstoffwechsel	10
1.3	Transkranielle Sonographie (TCS)	11
1.3.1	Stellenwert der TCS / Stand der Forschung	11
1.3.2	Vorteile und Einschränkungen	12
1.3.3	TCS bei psychiatrischen Erkrankungen	12
1.3.4	Eisenhaushalt und Echogenität der Substantia nigra	13
1.4	Zielsetzung und Hypothesen	14
1.4.1	Zielsetzung	14
1.4.2	Hypothesen	14
2	Material und Methoden	16
2.1	Probandenrekrutierung	16
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.3	Phänotypisierung	17
2.4	Testverfahren	17
2.5	Transkranielle Sonographie	20
2.6	Laboranalysen	24
2.7	Berechnung von Chlorpromazin-Äquivalenten	25
2.8	Erfassung von Nebenwirkungen	26
2.9	Studienablauf	27
2.10	Durchführung und Datenanalyse	27
2.10.1	Statistische Auswertung	27
2.10.2	Qualitätssicherung	28
2.10.3	A priori - Powerberechnung	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Stichprobenbeschreibung	30
3.2	Charakterisierung der Patient*innengruppe	31
3.3	Qualitative Angaben zur TCS-Messung	35
3.4	Echogene Fläche der SN und Psychosen	35
3.5	Echogene Fläche der SN und Auftreten von EPMS	36
3.6	Echogene Fläche der SN und Erkrankungsdauer sowie Lebenszeitdosis an Antipsychotika	37

3.7	Echogene Fläche der SN und periphere Eisenparameter	37
3.8	Echogene Fläche der SN und (komorbide) Psychopathologie	37
3.9	Echogene Fläche der SN und Alter.....	37
3.10	Weitere TCS-Parameter: Ventrikelsystem, Raphe und Nucleus ruber ...	37
3.11	Post-hoc-Powerberechnung.....	39
4	<i>Diskussion</i>	40
4.1	Proband*innen	40
4.2	Diskussion der Hypothesen	41
4.2.1	Korrelationen zwischen SN-Echogenität und Psychosen.....	41
4.2.2	Zusammenhang mit der Schwere von EPMS.....	44
4.2.3	Zusammenhang mit Alter, Erkrankungsdauer sowie Lebenszeitdosis an Antipsychotika	44
4.2.4	Zusammenhang mit peripheren Eisenparametern	45
4.2.5	Weitere TCS-Ergebnisse	47
4.3	Limitationen	48
5	<i>Zusammenfassung</i>	50
	<i>Literaturverzeichnis</i>	52
	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	67
	<i>Tabellenverzeichnis</i>	67

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
ADHS-SB	ADHS-Selbstbeurteilungsskala
APA	American Psychiatric Association
B- Mode	Brightness modulation mode
CFT	Cultural Fair Test
cm	Zentimeter
CPZeq	Chlorpromazinäquivalent
CRP	C-reaktives Protein
Db	Dezibel
DISYPS-II	Diagnosesystem für psychische Störungen - II. Version
dl	Deziliter
DSM-5	Diagnostic and statistic manual of mental disorders – 5. Version
D _x -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor x
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EOS	Early Onset Schizophrenia
EPMS	Extrapyramidalmotorische Störungen
¹⁸ F-Dopa	¹⁸ F-Fluoro-L-DOPA
FBB-ADHS	Fremdbeurteilungsbogen – ADHS
FGA	Antipsychotika der ersten Generation (engl. first generation antipsychotics)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
ICD-10	International classification of diseases and related health problems: 10 th revision
IQ	Intelligenzquotient
Kinder-DIPS	Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter
m	Arithmetischer Mittelwert
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Größe der Stichprobe
NL	Nucleus lentiformis
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (Glutamatrezeptor)
NR	Nucleus ruber
PANSS	Positive and negative syndrome scale
PET	Positronenemissionstomographie
r	Spearman-Korrelationskoeffizient rho
SD	Standardabweichung
SGA	Antipsychotika der zweiten Generation (engl. second generation antipsychotics)
SKID-I	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV Teil I
SN	Substantia nigra
SNmax	Größere SN-Fläche einer Hemisphäre

TCS	Transkranielle Sonographie (engl. transcranial sonography)
USB	Universal serial bus
VEOS	Very Early Onset Schizophrenia
WHO	World Health Organization
WISC-IV	Wechsler intelligence scale for children – IV. Edition
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Im Jahr 1893 wurde die Schizophrenie, damals als „Dementia praecox“ bezeichnet, durch Emil Kraepelin erstmals als Krankheitsentität beschrieben und von den affektiven Erkrankungen abgegrenzt. Bereits damals wurde ein biologischer Hintergrund der Erkrankung vermutet (Kraepelin, 1913). Die von Eugen Bleuler stammende Einordnung in eine „Schizophrenie-Gruppe“ Anfang des 20. Jahrhunderts (Bleuler, 1908) war der Ursprung der noch heute verwendeten Bezeichnung der Erkrankung und deutet bereits an, wie heterogen sich die Unterformen der Erkrankung darstellen können.

Nach heutigem Verständnis handelt es sich bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis um schwerwiegende, komplexe und sehr heterogene Erkrankungsbilder, die trotz Einsatz von Antipsychotika und anderen Therapieformen zu einer meist erheblichen Einschränkung in allen Lebensbereichen führen (Charlson et al., 2018; Lewis & Lieberman, 2000). Da die Erkrankung meist in der Jugend bzw. im jungen Erwachsenenalter beginnt (Häfner et al., 1998; Welham et al., 2004), können schizophrene Psychosen dazu führen, dass schulisch-berufliche Ziele, die individuelle Lebensplanung oder selbst eine eigenständige Lebensführung nur bedingt bzw. niemals erreicht werden können.

1.1 Schizophrene Psychosen

1.1.1 Symptomatik

Schizophrene Psychosen sind Störungen verschiedener Bereiche wie Wahrnehmung, Denken, Ich-Erleben, Affekt, Antrieb und Psychomotorik. Daneben kann die Symptomatik in eine Positivsymptomatik (z.B. Wahn, Halluzinationen) und in eine Negativsymptomatik (z.B. Antriebsminderung, Affektverflachung) unterteilt werden (Andreasen et al., 1995). Hierbei können akut auftretende psychotische Zustände, aber auch chronische Verläufe mit persistierenden Einschränkungen (Residualsymptomatik) auftreten. Bei chronischen Krankheitsverläufen sind langfristig kognitive und soziale Beeinträchtigungen häufig. Diese können jedoch auch schon zu Beginn bzw. früh im Verlauf der Erkrankung vorhanden sein oder als Prodromalsymptome den ersten positiven Symptomen vorausgehen (Falkai, 2016; Gaebel et al., 2019).

1.1.2 Klassifikation nach ICD-10 / DSM-5

Die Einordnung gemäß der zum Zeitpunkt der Untersuchung gültigen Klassifikationssysteme ICD-10 (Remschmidt et al., 2006; WHO, 2004) / DSM-5 (APA, 2014) erfolgt in folgende Unterformen:

Tabelle 1 - Diagnostische Unterformen nach ICD-10 und DSM-5. Abkürzungen: DSM-5= Diagnostic and statistic manual of mental disorders, 5. Version, ICD-10 = International classification of diseases, 10. Revision

ICD-10	DSM-5 - Äquivalent
F20.0 Paranoide Schizophrenie	Schizophrenie
F20.1 Hebephrene Schizophrenie	
F20.2 Katatone Schizophrenie	
F20.3 Undifferenzierte Schizophrenie	
F20.4 Postschizophrene Depression	
F20.5 Schizophrenes Residuum	
F20.6 Schizophrenia Simplex	
F20.8 Sonstige Schizophrenie	
F20.9 Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	
F21.x Schizotype Störung	
F22.x Anhaltende wahnhaftige Störungen	Wahnhaftige Störung
F23.x Akute vorübergehende psychotische Störungen	Kurze psychotische Störung
F24 Induzierte wahnhaftige Störung	
F25.x Schizoaffektive Störungen	Schizoaffektive Störung
F28 Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	Andere näher bezeichnete Störung aus dem Schizophrenie-Spektrum
F29 Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	Nicht näher bezeichnete Störung aus dem Schizophrenie-Spektrum

1.1.3 Epidemiologie

Die Punktprävalenz für Schizophrenien liegt weltweit im Median bei 4,6 pro 1000 Einwohner (McGrath et al., 2008; Saha et al., 2005), die Lebenszeitprävalenz bei 4,8–7,2 pro 1000 Einwohner (McGrath et al., 2008; Simeone et al., 2015). Hierbei zeigte sich in der Global Burden of Disease Study 2016 eine überdurchschnittlich hohe Prävalenz von schizophrenen Erkrankungen in China; im europäischen Raum war die Prävalenz in den Niederlanden am höchsten (Charlson et al., 2018). Die Jahresinzidenz für schizophrene Erkrankungen liegt weltweit im Median bei 15 pro 100.000 Einwohner (McGrath et al., 2008).

Insgesamt scheint das Lebenszeitrisko, an Schizophrenie zu erkranken, für Frauen und Männer in etwa gleich zu sein, auch wenn sich hierzu teilweise widersprüchliche Studien finden lassen (McGrath et al., 2008; Messias et al., 2007). Frauen erkranken im Schnitt etwa drei bis vier Jahre später als Männer bzw. werden später diagnostiziert (Häfner et al., 1993). In der Symptomatik zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern (Häfner et al., 1998).

Die Erkrankung beginnt bei den meisten Betroffenen bereits vor dem 30. Lebensjahr, am häufigsten in der Altersgruppe zwischen 15 und 24 Jahren (Welham et al., 2004), wobei der erste Kontakt mit dem Gesundheitssystem bei beiden Geschlechtern meistens zwischen 25 und 35 Jahren erfolgt (Häfner & an der Heiden, 1997). Bei Frauen gibt es einen zweiten Anstieg der Inzidenzrate ab ca. 45 Jahren, was mit der Menopause und dem dadurch bedingten Wegfall des protektiven Effekts von Östrogenen zusammenhängen könnte (Häfner et al., 1998).

Als early onset schizophrenia (EOS) bezeichnet man ein Auftreten der Erkrankung zwischen dem 13. und 18. Lebensjahr, als very early onset schizophrenia (VEOS) das Auftreten vor dem 13. Lebensjahr. Das Auftreten der Erkrankung vor dem 13. Lebensjahr ist mit einer Inzidenz von etwa 0,04 % sehr selten (Driver et al., 2013), eine Erstmanifestation im Jugendalter dagegen durchaus typisch (Häfner et al., 1998; Welham et al., 2004). Einige Studien belegen einen Zusammenhang zwischen einem jüngeren Alter bei Beginn der Erkrankung und einem komplikationsreicheren Verlauf mit u.a. häufigeren Hospitalisierungen, Rückfällen und einem geringeren sozialen Funktionsniveau (Immonen et al., 2017).

1.1.4 Ätiologie und Pathogenese

Bei der Ätiologie der schizophrenen Psychosen muss von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden. Neben genetischen und entwicklungsbedingten Faktoren sowie umweltbedingten und psychosozialen Einflüssen scheinen Veränderungen im Stoffwechsel von Neurotransmittern sowie Veränderungen in der neuronalen Entwicklung eine Rolle zu spielen (s.u.). Erst das Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren bzw. Lebensereignisse innerhalb der vulnerablen Entwicklungsphase des Gehirns führt neueren Hypothesen zufolge zum interindividuell sehr heterogenen klinischen Bild der Schizophrenie („multiple hit Hypothese“) (Davis et al., 2016; Howes et al., 2017; Lewis & Levitt, 2002).

Genetische Ursachen

Aktuell wird davon ausgegangen, dass der Anteil genetischer Faktoren bei der Entwicklung der Schizophrenie bei bis zu 81 % liegt (Sullivan et al., 2003). Zudem lässt sich aus neueren Forschungsergebnissen schließen, dass die Schizophrenie eine polygenetische Ursache hat, d.h. dass erst mehrere Genvarianten zusammen zu einer phänotypischen Ausprägung der Erkrankung führen. Bei diesen Varianten handelt es sich um Single-Nukleotid-Polymorphismen (Ripke et al., 2013; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014). Einige Genloci sind gut bekannt, wie z.B. 22q11-13 (Pulver, 2000). Da jedoch ca. 89 % aller an Schizophrenie Erkrankter keinen kranken Elternteil und 63 % weder einen erst- noch einen zweitgradig Verwandten mit der Erkrankung in ihrer Familie aufweisen (Gottesman & Erlenmeyer-Kimling, 2001), müssen an der Entstehung der Erkrankung noch andere als genetische Faktoren beteiligt sein, die im Folgenden näher erläutert werden.

Umwelt- und Entwicklungsfaktoren

Wie oben genannt, weist ein großer Prozentsatz der Erkrankten keine positive Familienanamnese auf. Es ist daher davon auszugehen, dass zusätzlich Umweltfaktoren für die Entwicklung der Erkrankung eine große Rolle spielen. Hierbei wurden u.a. der Ernährungsstatus der Mutter, mütterlicher Stress und Infektionen während der Schwangerschaft (u.a. Influenza, Röteln), Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, Ort und Jahreszeit der Geburt, ein geringer Kopfumfang bei Geburt sowie insbesondere Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen mit der Folge einer perinatalen Hypoxie diskutiert (Davis et al., 2016; Schmitt et al., 2014). Auch für den weiteren Verlauf der individuellen Entwicklung wurden Risikofaktoren für die Entwicklung einer Schizophrenie identifiziert, wie z.B. psychische Traumata in der Kindheit, ein niedriges prämorbidetes Intelligenzniveau, ein Migrationshintergrund oder das Aufwachsen in einem städtischen Milieu (Davis et al., 2016; Howes et al., 2017; Lewis & Levitt, 2002; Schmitt et al., 2014). Ein ebenfalls wichtiger Risikofaktor ist der Konsum von psychoaktiven Substanzen, insbesondere Cannabinoiden (Starzer et al., 2018).

Neurotransmitter-Hypothesen am Beispiel von Dopamin und Glutamat

Dopamin ist als vorwiegend exzitatorisch wirkender Neurotransmitter in verschiedenen Regelkreisen des zentralen Nervensystems beteiligt. Die sog. Dopamin-Hypothese wurde nach ersten erfolgreichen Therapieversuchen mit Antipsychotika aufgestellt, da

sich bei vielen Patient*innen unter Gabe von Dopamin (D_2) - Antagonisten eine Reduktion v.a. der Positivsymptomatik zeigte (Javitt, 2010). Unterstützend war hierbei die Beobachtung, dass Psychostimulantien, welche die Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt erhöhen, psychotische Symptome verstärken bzw. auslösen können (Lieberman et al., 1987). Als Mechanismus hinter der Dysregulation des dopaminergen Systems wird eine Kombination aus fehlreguliertem Pruning (Feinberg, 1982; Riccomagno & Kolodkin, 2015), erhöhter Freisetzung von Dopamin (Howes et al., 2012), erhöhter Anzahl an D_2 -Rezeptoren (Seeman, 2013) und erhöhter Sensitivität der D_2 -Rezeptoren (Seeman, 2011) im mesolimbischen System vermutet.

Glutamat ist ein ebenfalls exzitatorisch wirkender Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Die Glutamat-Hypothese der Schizophrenie entstand durch die Beobachtung, dass Phencyclidin, wie auch das Phencyclidin-Derivat Ketamin, die den glutamatergen NMDA-Rezeptor blockieren, einen Zustand hervorrufen können, der einer schizophrenen Psychose ähnelt (Frohlich & Van Horn, 2014).

Störungen der neuronalen Entwicklung

Eine weitere Theorie geht von einer gestörten Homöostase der Gehirnentwicklung aus, d.h. einer Fehlregulation des sog. Pruning von Synapsen. Als Pruning wird die Reduktion von Neuronen des zentralen und peripheren Nervensystems im Verlauf der Hirnreifung bezeichnet, die notwendig für einen physiologischen Reifungsprozess ist (Maor-Nof & Yaron, 2013; Riccomagno & Kolodkin, 2015). Anhand von Dopaminrezeptoren wurde beispielsweise gezeigt, dass dieser Prozess beim Menschen ca. zwischen dem zweiten und dem 20. Lebensjahr stattfindet und sich danach mit etwa 2-3 % pro Lebensjahrzehnt fortsetzt (Seeman et al., 1987). Ein fehlerhafter Verlauf dieser Prozesse kann auf zellulärer Ebene zu fehlerhaften neuronalen Verbindungen und damit zu einer gestörten Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnarealen führen, was letztendlich die kognitiven, motorischen und Verhaltensauffälligkeiten bei an Schizophrenie Erkrankten zumindest teilweise erklären kann (Bullmore et al., 1997; Johnson & Stevens, 2018; Lewis & Levitt, 2002).

Hirnstrukturelle Veränderungen

Auch auf makroskopischer Ebene konnten in den letzten Jahren wiederholt Volumenreduktionen der grauen und weißen Substanz in verschiedenen Gehirnarealen sowie eine gleichzeitige Erweiterung der Liquorräume bei Erkrankten im Vergleich zu Gesunden

festgestellt werden, die vermutlich bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik begonnen haben (Andreasen et al., 2011; Arango et al., 2012; Klauser et al., 2017). Es konnte auch gezeigt werden, dass die Veränderungen in den ersten Jahren der Erkrankung besonders prominent waren, nicht bei allen Patient*innen auftraten und mit kognitiven Einschränkungen korrelierten (Andreasen et al., 2011). Es gibt des Weiteren etliche Hinweise darauf, dass sich die Hirnvolumenveränderungen nicht nur auf die Anfangsphase der Erkrankung beschränken, sondern im weiteren Verlauf fortschreiten (Olabi et al., 2011; Thompson et al., 2001). Insgesamt existieren unterschiedliche Theorien in Bezug auf die Frage, ob diese Veränderungen Ursache oder Folge der Erkrankung sind (Cahn et al., 2009).

1.1.5 Verlaufsformen und Prognose

Bei einem Großteil der Patient*innen tritt durchschnittlich fünf Jahre vor dem eigentlichen Beginn der Erkrankung eine Prodromalphase mit unspezifischen Symptomen auf (Seeman et al., 1987). Aus einer Verlaufsstudie (Watts, 1985) geht hervor, dass etwa 20 % der Betroffenen nur eine einzige psychotische Episode in ihrem Leben erleben, 30 % einen episodischen Verlauf mit zwischenzeitlichen vollständigen Remissionen und etwa 50 % der Erkrankten einen ungünstigeren Verlauf mit stabiler oder auch zunehmender Residualsymptomatik zeigen. In der aktuellen Forschung wird zunehmend der Fokus auf die sog. Recovery gelegt, die nicht nur die klinische Symptomremission oder -freiheit beinhaltet, sondern v.a. auch die soziale Funktionsfähigkeit hervorhebt. Aktuelle Studiendaten zeigen, dass nur etwa einer von sieben Betroffenen eine vollständige Recovery erreicht (Jääskeläinen et al., 2013). Im World Health Report 2001 (WHO, 2001) wird die Schizophrenie als Grund für „Disability Adjusted Life Years“ (Jahre, die durch eine Erkrankung beeinflusst werden) weltweit auf dem 8. Platz in der Altersgruppe der 15 – 44jährigen bei beiden Geschlechtern aufgeführt.

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Antipsychotika

Bei schizophrenen Erkrankungen kann eine geeignete psychopharmakologische Therapie dazu beitragen, ein weiteres Fortschreiten insbesondere der Positivsymptomatik zu verhindern bzw. eine Teil- oder vollständige Remission zu erreichen. Prinzipiell können Antipsychotika anhand ihrer chemischen Struktur oder ihrer Affinität zum D₂-Rezeptor eingeteilt werden; im klinischen Alltag gebräuchlich ist mittlerweile die Einteilung in An-

tipsychotika der ersten Generation (first generation antipsychotics, FGA) und Antipsychotika der zweiten Generation (second generation antipsychotics, SGA) (Benkert & Hippus, 2012). Diese Einteilung bezieht sich auf die Tatsache, dass SGA in Bezug auf die Behandlung der Negativsymptomatik sowie extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (EPMS) einen Vorteil gegenüber FGA haben (Zhang et al., 2013), was durch das Rezeptorprofil der SGA erklärt werden kann (Shayegan & Stahl, 2004). Mittlerweile kann aber davon ausgegangen werden, dass SGA den FGA in anderen Bereichen wie Gewichtszunahme, metabolischen Veränderungen und Sedierung oft nicht überlegen sind (Leucht et al., 2009).

Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (EPMS)

Von den möglichen Nebenwirkungen unter Antipsychotikaeinnahme soll hier im Besonderen auf die extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen (EPMS) eingegangen werden. Sie treten unter Pharmakotherapie mit Antipsychotika bei bis zu 30 % der Patient*innen auf (Benkert & Hippus, 2012; Rybakowski et al., 2014; Savica et al., 2017), wobei je nach Studie und Art der EPMS auch wesentlich höhere Zahlen von bis zu 90 % angegeben werden (Casey, 1991). Zu den EPMS gehören Frühdyskinesien, Akathisie, Parkinsonoid, das maligne neuroleptische Syndrom sowie Spätdyskinesien (Goetz & Klawans, 1981). Ursache für EPMS ist die Blockade von v.a. D₂-Rezeptoren in den Basalganglien (Blair & Dauner, 1992; Van Rossum, 1966), die unter Therapie mit FGA dementsprechend häufiger auftreten als unter SGA (Geddes et al., 2000). Insbesondere Kinder und Jugendliche (Correll, 2008) sowie ältere Patient*innen und Frauen im Allgemeinen (Savica et al., 2017) scheinen ein höheres Risiko für EPMS zu haben. In einigen Studien wird auch ein neurotoxischer Effekt von insbesondere FGA diskutiert, der für die Entwicklung von EPMS verantwortlich sein könnte (Gil-ad et al., 2001).

Antipsychotikabehandlung bei Kindern, Jugendlichen / Adoleszenten

Bezüglich der Verschreibungshäufigkeit von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen zeigte sich in den letzten Jahren in Deutschland eine Zunahme insbesondere für die SGA, wobei psychotische Erkrankungen nur einen kleinen Prozentsatz der genannten Indikationen ausmachten (Bachmann et al., 2014). Neben einem erhöhten Risiko für EPMS werden auch für andere mögliche Nebenwirkungen von Antipsychotika wie Sedierung, Hyperprolaktinämie und Gewichtszunahme in einigen Studien erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeiten bei jungen Patient*innen angegeben (Correll, 2008; Correll et al., 2006; Stigler et al., 2001).

1.1.6.2 Weitere Behandlungsoptionen

Neben der medikamentösen Behandlung empfiehlt die S3-Leitlinie Schizophrenie u.a. eine psychotherapeutische und psychosoziale Behandlung, die Psychoedukation, kognitive Verhaltenstherapie oder Familieninterventionen beinhaltet. Als Augmentierung bzw. in besonderen Situationen (z.B. Notfällen wie der perniziösen Katatonie) wird zudem die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) empfohlen (Gaebel et al., 2019).

1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen

1.2.1 Substantia nigra

Die Substantia nigra (SN) ist ein Kerngebiet im Mesencephalon und Teil der Basalganglien, das an der Synthese von Dopamin und damit maßgeblich an der Initiierung von Motorik und deren weiteren Modulation beteiligt ist. Zudem scheint die SN auch eine wichtige Rolle für kognitive Funktionen zu spielen, wobei hierbei v.a. die Projektionen zum limbischen System, dem Nucleus caudatus und dem Kortex entscheidend sind (Rinne et al., 1989). Die SN kann in eine zellreiche pars compacta und eine zellärmere pars reticularis unterteilt werden (Van Domburg & ten Donkelaar, 1991). Ihren Namen verdankt die SN der makroskopisch deutlich sichtbaren Schwarzfärbung, welche durch eine Anreicherung von (Neuro-) Melanin in der pars compacta verursacht wird (Zucca et al., 2014) (siehe Abbildung 1). Die afferente Innervation erhält die SN durch das Striatum und den (prä-)motorischen Kortex. Efferent wirkt die SN über dopaminerge Bahnen v.a. inhibierend auf das Striatum (Gibb & Lees, 1991; Trepel, 2015; Zhang et al., 2017). Daher führen Erkrankungen mit Beteiligung der SN zu typischen Bewegungsstörungen, wie z.B. beim idiopathischen Morbus Parkinson (Braak & Del Tredici, 2010) oder bei den medikamentös ausgelösten Bewegungsstörungen (EPMS, s. Abschnitt 1.1.6.1). Zur besseren Veranschaulichung zeigt Abbildung 1 (Fernández-Gil et al., 2010) einen Koronarschnitt durch den Hirnstamm und Abbildung 2 (Berg et al., 2008) die anatomische Lage der mesencephalen sowie der Thalamusebene schematisch, im axialen MRT-Bild sowie in der TCS.



Abbildung 1 - Koronarschnitt des Hirnstamms. Die Abbildung zeigt die physiologische Topographie des Hirnstamms. Zu beachten ist die deutlich schwarz gefärbte Substantia nigra. Abkürzungen: bg = Basalganglien, cn = Nucleus caudatus, ec = Capsula externa, ic = Capsula interna, lv = Seitenventrikel, sn = Substantia nigra (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags)

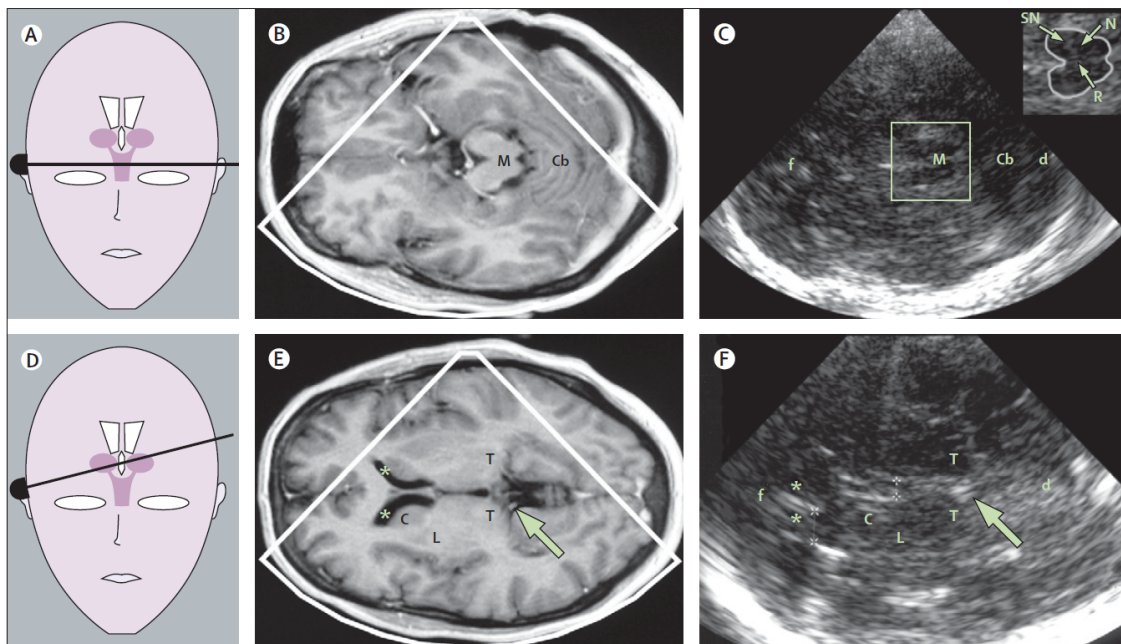


Abbildung 2 – Darstellungen des Hirnstamms. Topographie des Hirnstamms schematisch (A/D), im axialen MRT-Bild (B/E) sowie in der TCS (C/F). Die Pfeile in (E) und (F) zeigen auf die Glandula pinealis. Abkürzungen: C = Caput nuclei caudati, Cb = Cerebellum, d = dorsal, f = frontal, L = Nucleus lenticularis, M = Mesencephalon, N = Nucleus ruber, R = Raphe, T = Thalamus., * = Vorderhorn des Seitenventrikels, + = Messpunkte des Durchmessers des dritten Ventrikels, x = Messpunkte des Durchmessers des Vorderhorns (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags)

1.2.2 Eisenstoffwechsel

Im menschlichen Körper befinden sich ca. 3 - 5 g Eisen, wovon etwa 80 % an Hämoglobin gebunden in Erythrozyten bzw. deren Vorstufen oder in Myoglobin im Muskel vorliegt; der restliche Anteil wird in der Leber bzw. in Makrophagen des retikuloendothelialen Systems gespeichert (Wang & Pantopoulos, 2011). Nach Aufnahme aus dem Darm wird Eisen entweder in den apikalen Zellen der Schleimhaut an Ferritin gebunden gespeichert oder ins Blut aufgenommen und dort mit Hilfe von Transferrin zu den jeweiligen Geweben transportiert (De Domenico et al., 2008). Die Aufnahme in das ZNS erfolgt über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn, wo Eisen erneut an Transferrin gebunden und von Neuronen und Gliazellen aufgenommen werden kann (Bradbury, 1997). Man geht davon aus, dass die Eisenkonzentration im Serum etwa 5-10-fach höher ist als die Konzentration im Liquor (Beard & Connor, 2003). Die Eisenkonzentration ist jedoch auch in verschiedenen Hirnregionen unterschiedlich; so erreicht sie beispielsweise in Globus pallidus, Putamen oder SN eine ähnliche Konzentration wie in der Leber, in anderen Regionen wie dem Cortex jedoch deutlich niedrigere Werte. Grund hierfür ist eine ungleiche Verteilung von Transferrinrezeptoren in den verschiedenen Regionen (Bradbury, 1997). Der totale Eisengehalt des Gehirns scheint in den ersten Lebensjahren stark anzusteigen, um dann für den Rest des Lebens einen stabilen Wert zu erreichen (Zecca et al., 2001), vermutlich jedoch erst nach Abschluss der neuronalen Entwicklung (Beard & Connor, 2003).

Neben Transferrin ist Neuromelanin, das u.a. die dunkle Färbung der SN bewirkt, ein weiteres eisenbindendes Protein. Neuromelanin scheint normalerweise einen protektiven Einfluss auf Neurone zu haben, da es Metalle wie Eisen binden und damit eine oxidative Zellschädigung verhindern kann (Zucca et al., 2014). Bei einem Überangebot an Eisen, wie man es z.B. bei Morbus Parkinson in der SN annimmt (Zhu et al., 2017), könnte Neuromelanin jedoch den gegenteiligen Effekt haben und Redoxreaktionen erst ermöglichen und somit zum Untergang der Zellen beitragen (Zucca et al., 2014). Bei Parkinson-Patient*innen konnte in einer Studie von Yu et al. 2018 gezeigt werden, dass periphere und zentrale Eisenparameter (Serum / Liquor) mit einer höheren SN-Echogenität korrelierten, was u.a. auf einen gesteigerten Eisentransport ins ZNS sowie eine vermehrte Anreicherung im Gehirn zurückgeführt wird (Yu et al., 2018).

1.3 Transkranielle Sonographie (TCS)

1.3.1 Stellenwert der TCS / Stand der Forschung

Die transkranielle Sonographie wurde Ende der 1980er Jahre etabliert (Bogdahn et al., 1990; Schoning et al., 1989) und wird bis heute zur Diagnostik bzw. zum Ausschluss zerebrovaskulärer Erkrankungen eingesetzt. Mittlerweile erlauben es moderne Ultraschallgeräte, auch tiefer intrakraniell gelegene Strukturen mit hoher Auflösung darzustellen, die unter bestimmten Umständen sogar die Auflösung von MRT-Aufnahmen übertrifft (Walter et al., 2008). 1995 wurde von Becker et al. erstmals eine hyperechogene Substantia nigra, dargestellt mittels TCS, bei Parkinsonpatienten beschrieben (Becker, Seufert, et al., 1995). Die Befunde konnten mittlerweile mehrfach unabhängig reproduziert werden (Berg et al., 2001; Kolevski et al., 2007; Prati et al., 2017; Ressner et al., 2007). In einer neueren Metaanalyse zeigte sich eine hohe Genauigkeit von TCS bei der Differentialdiagnostik des Morbus Parkinson (Li et al., 2016). Diskutiert wird in diesem Zusammenhang auch, ob die Echogenität der SN bei klinisch gesunden Menschen ein Biomarker für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Morbus Parkinson sein könnte, da in prospektiven Studien und ¹⁸F-DOPA PET-Untersuchungen subklinische Veränderungen bei Proband*innen mit erhöhter SN-Echogenität festgestellt werden konnten (Berg, Becker, et al., 1999; Berg et al., 2002; Berg et al., 2011). Der transkranielle Ultraschall wurde im Verlauf der letzten Jahre im Bereich von weiteren neurodegenerativen Erkrankungen immer häufiger eingesetzt (Berg et al., 2011; Drepper et al., 2017; Mijajlovic et al., 2014). Mittlerweile konnten Veränderungen der SN i.S. einer vergrößerten echogenen Fläche bei Morbus Huntington (Postert et al., 1999), amyotropher Lateralsklerose (Fathinia et al., 2013), Morbus Wilson (Svetel et al., 2012), ADHS (Romanos et al., 2010) und essentiellen Tremor (Doepp et al., 2008; Vlaar et al., 2009) nachgewiesen werden. Bei multipler Sklerose konnte in einer Studie ein Zusammenhang zwischen der Größe der echogenen Fläche der SN und der Krankheitsprogression festgestellt werden (Walter et al., 2009).

Hierbei ist zu beachten, dass eine vergrößerte echogene Fläche der SN nicht unbedingt ein spezifischer Befund bei Patient*innen mit neurodegenerativen Erkrankungen ist, sondern in verschiedenen Studien auch bei 8-15% Gesunder und sogar bei unter zehnjährigen Kindern festgestellt werden konnte (Berg, Becker, et al., 1999; Berg et al., 2002; Godau & Berg, 2010).

1.3.2 Vorteile und Einschränkungen

Vorteile der TCS ergeben sich aus den relativ niedrigen Kosten, der breiten Verfügbarkeit, der gesundheitlichen Unbedenklichkeit sowie der Möglichkeit, auch unruhige Patienten in kurzer Zeit untersuchen zu können. Zudem können Untersuchungen prinzipiell beliebig oft wiederholt und bei Bedarf auch am Krankenbett durchgeführt werden. Eine Schwierigkeit für den Untersucher stellt ein fehlendes oder nur teilweise vorhandenes temporales Schallfenster dar. In europäischen Studien hatten laut einer Metaanalyse 4–15 % der Probanden ein nicht vorhandenes bzw. insuffizientes temporales Schallfenster, bei Probanden asiatischen Ursprungs wird die Prozentzahl sogar mit 15-60 % angegeben (Li et al., 2016). Eine weitere Limitation der TCS ist die Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher (Skoloudik et al., 2007).

1.3.3 TCS bei psychiatrischen Erkrankungen

Auch bei psychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. depressiven Störungen, konnten charakteristische Veränderungen i.S. einer hyperechogenen SN in Kombination mit einer Hypoechogenität der Raphe mittels TCS festgestellt werden (Becker, Becker, et al., 1995; Walter, Hoepfner, et al., 2007).

Im Bereich der Forschung zu schizophrenen Psychosen hatte das Verfahren bisher eine eher untergeordnete Rolle. Zielführende Ansätze wurden bisher nur für erwachsene Patient*innen publiziert. So konnten Jabs et al. 2003 in einer Studie an 100 erwachsenen vollstationären Patient*innen (u.a. mit Erkrankungen aus dem psychotischen Formenkreis) mittels TCS zeigen, dass das Auftreten von EPMS unter der Therapie mit Antipsychotika positiv mit der Echogenität der SN korrelierte (Jabs et al., 2003). Bereits zuvor konnte mittels TCS gezeigt werden, dass schizophrene Patient*innen eine erhöhte Echogenität der SN aufwiesen, die ebenso positiv mit der Schwere von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen korrelierte. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen aktueller bzw. Lebenszeitdosis der Medikation (Jabs et al., 2001). Für Jugendliche und junge Erwachsene mit Psychosen liegen aktuell keine vergleichbaren Daten vor, jedoch konnten bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS mit Hilfe von TCS eine signifikant erhöhte Echogenität der SN und ein Zusammenhang zwischen Bewegungsstörungen und dem Eisenmetabolismus festgestellt werden (Krauel et al., 2010; Romanos et al., 2010).

Bezüglich der Echogenität der SN in verschiedenen Altersgruppen wurden in den letzten Jahren widersprüchliche Studiendaten veröffentlicht. So stellten Iova et al. in einer Studie an 109 Kindern fest, dass die echogene Fläche der SN bei Neugeborenen am größten war und innerhalb der ersten zehn Lebensjahre abnahm (Iova et al., 2004). Umgekehrt kamen Hagenah et al. zu dem Ergebnis, dass die SN-Echogenität mit steigendem Alter linear zunahm und dafür möglicherweise eine kontinuierliche Ablagerung von Eisen im Verlauf des Lebens verantwortlich sein könnte (Hagenah et al., 2010) (siehe auch 1.3.4).

1.3.4 Eisenhaushalt und Echogenität der Substantia nigra

Bisherige Forschungsergebnisse legen nahe, dass es eine Korrelation zwischen der Echogenität der Basalganglien und dem Gewebegehalt an Schwermetallen gibt, d.h. die Akkumulation dieser Metalle führt zu einer makroskopischen Aufhellung des Gewebes, was für den Untersucher im Ultraschall sichtbar wird. Dies wird u.a. für Kupfer und Mangan im Nucleus lentiformis (NL) bei der primären Dystonie (Becker et al., 2001; Becker et al., 1999; Naumann et al., 1996) sowie für Kupfer im NL und der SN bei Morbus Wilson (Svetel et al., 2012) vermutet. In Bezug auf die Echogenität der SN wird ein enger Zusammenhang mit dem Eisenmetabolismus angenommen (Berg, Grote, et al., 1999; Berg et al., 2006; Berg et al., 2002; Zecca et al., 2005; Zhu et al., 2017). Post-mortem-Untersuchungen zeigen eine Korrelation der SN-Echogenität mit dem Eisen- und dem Ferritingehalt des Gewebes (Berg et al., 2002). Hierbei scheint v.a. nicht an Proteine gebundenes Eisen eine Rolle zu spielen (Berg, Grote, et al., 1999). Weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Echogenität der SN und dem Eisenstoffwechsel ergaben sich zuletzt in Studien, die sich mit genetischen Einflüssen auf den Eisenstoffwechsel bei Parkinsonpatienten befassten (Berg et al., 2006; Felletschin et al., 2003; Hochstrasser et al., 2004). Umgekehrt zeigt sich bei Patient*innen mit Restless-Legs-Syndrom, das häufig mit einer erniedrigten Serumkonzentration von Ferritin einhergeht (Sun et al., 1998), eine hypoechogene SN (Sanzaro & Iemolo, 2016).

Als zugrundeliegender Pathomechanismus wird die Katalyse der Bildung von zelltoxischen freien Radikalen durch Eisen angenommen (Jenner et al., 1992; Youdim et al., 1993). Ein erhöhter Eisengehalt der SN alleine scheint jedoch nicht alleine verantwortlich für die veränderte Echogenität zu sein; gleichzeitig werden die Aktivierung von Mikrogliazellen (Berg et al., 2010; Zhu et al., 2017) sowie gliotische Veränderungen (Sadowski et al., 2012; Zhu et al., 2017) als Gründe diskutiert.

1.4 Zielsetzung und Hypothesen

1.4.1 Zielsetzung

Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis manifestieren sich meist in der Jugend (Welham et al., 2004) und gehen mit erheblichen Einschränkungen für die Betroffenen einher (Charlson et al., 2018). Eine Behandlung erfolgt initial meist medikamentös mit Antipsychotika. Obwohl bei vielen Patient*innen bereits prämorbid Auffälligkeiten bezüglich Motorik, Sozialverhalten, Sprache und Affektregulation bestanden (Driver et al., 2013), gibt es bisher keinen eindeutigen neurobiologischen Marker, der pathognomonisch für die Erkrankung ist. Auch gibt es bisher keinen neurobiologischen Marker, der etwaige Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Antipsychotika vorhersagen könnte. Bisher konnten drei Studien an Erwachsenen (Berg et al., 2001; Jabs et al., 2003; Jabs et al., 2001) einen Zusammenhang zwischen einer vergrößerten echogenen Fläche der SN und stärker ausgeprägten EPMS unter Antipsychotikatherapie belegen. Zudem gibt es Hinweise auf Zusammenhänge zwischen der Echogenität der SN und dem Eisenstoffwechsel (Uranga & Salvador, 2018; Zecca et al., 2005).

Mit der vorliegenden Studienkonzeption soll daher mittels unterschiedlicher komplementärer Methoden überprüft werden, inwiefern es möglich ist, auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen Nebenwirkungen pharmakologischer Behandlung bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis vorherzusagen. Hierbei kommt neben der Messung peripherer Marker ein bildgebendes Verfahren (die TCS) zum Einsatz, welches der Darstellung der SN und Abschätzung zentralnervöser Eisenparameter dient. Durch das multimodale Design wird weiterhin ermöglicht, die Korrelation der verschiedenen Parameter untereinander zu untersuchen.

1.4.2 Hypothesen

Im Folgenden werden die Hypothesen zusammengefasst:

- (1) Die echogene Fläche der SN ist bei Jugendlichen / jungen Erwachsenen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis signifikant vergrößert im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen
- (2) Die echogene Fläche der SN bei Jugendlichen / jungen Erwachsenen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis korreliert signifikant positiv mit dem Auftreten von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Antipsychotika.

- (3) Die echogene Fläche der SN bei Jugendlichen / jungen Erwachsenen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis korreliert nicht mit dem Alter der Patient*innen oder der Dosis der Behandlung mit Antipsychotika.
- (4) Es besteht eine positive Korrelation zwischen den peripheren Eisenparametern Eisen, Ferritin und Transferrin mit der echogenen Fläche der SN.

2 Material und Methoden

2.1 Proband*innenrekrutierung

Die Rekrutierung für die Untersuchung fand von März 2015 bis November 2019 statt. Die Rekrutierung der Patient*innen, die sich auf Grund einer Erkrankung aus dem schizophrenea Formenkreis in vollstationärer Behandlung befanden, erfolgte an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie sowie der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war das Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung durch die Patient*innen sowie deren Sorgeberechtigte (sofern die Teilnehmer*innen noch minderjährig waren). Diese steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und wurde durch die Ethikkommission der Universität Würzburg bewilligt (Zeichen: 80/18-me).

Zudem wurden alters- und geschlechtsgleiche psychiatrisch gesunde Kontrollproband*innen rekrutiert. Es wurden Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die bereits zuvor an einer anderen Studie der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie teilgenommen hatten und im Zuge dessen durch die Versuchsleiterin auf die aktuelle Untersuchung angesprochen wurden. Im Bereich der erwachsenen Kontrollproband*innen wurden Mitarbeiter*innen sowie Medizinstudent*innen des Universitätsklinikums Würzburg rekrutiert.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Proband*innen (und im Falle minderjähriger Proband*innen deren Sorgeberechtigte) mussten der Untersuchung zustimmen, wobei eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt wurde. Dabei mussten alle Proband*innen ein Mindestalter von 6 Jahren haben.

Bei allen Patient*innen führte zum Ausschluss: IQ < 70, schwere somatische und neurologische Erkrankungen inkl. Hyperthyreose, Diabetes, Hirntraumata, Geburtskomplikationen (Hypoxie, zentrale Blutungen), Alkoholembryopathie, sowie die Diagnosen einer organischen Störung (ICD-10: F0), Substanzabhängigkeit (ICD-10: F1x.2), bipolar affektiven Erkrankung (ICD-10: F31.x) oder Autismus-Spektrum-Erkrankung (ICD-10: F84) nach Kinder-DIPS. Die Patient*innen mussten die Kriterien einer akut polymorphpsychotischen, schizophrenen oder wahnhaften Störung (ICD-10: F2x) erfüllen. Die Proband*innen der gesunden Kontrollgruppe durften keine psychiatrische Diagnose nach Kinder-DIPS bzw. SKID-I aufweisen.

2.3 Phänotypisierung

Die Phänotypisierung aller Proband*innen erfolgte anhand der folgenden standardisierten Verfahren: Eine Grundintelligenzmessung erfolgte mittels des CFT-20-R (Weiß, 1987). Da einige der Patient*innen im Rahmen der stationären Routinediagnostik bereits mithilfe einer standardisierten Leistungsdiagnostik (WISC - IV) (Petermann & Petermann, 2011) getestet worden waren, wurden hier die Ergebnisse übernommen und auf die Durchführung des CFT-20-R verzichtet. Bei Jugendlichen wurde der FBB-ADHS (Döpfner & Lehmkuhl, 2003) an Bezugspersonen ausgegeben. Bei Teilnehmer*innen ab 18 Jahren wurde stattdessen der ADHS-SB nach Rösler (Rösler et al., 2008) eingesetzt. Als krankheitsspezifisches Instrument wurde die PANSS (Kay et al., 1987) bei den Patient*innen mit Psychose eingesetzt. Bei den Kontrollproband*innen wurde zum Ausschluss psychiatrischer Diagnosen im Jugendalter das Kinder-DIPS (Schneider S, 2009), bei Teilnehmer*innen ab 18 Jahren das SKID-I (Wittchen et al., 1997) durchgeführt.

2.4 Testverfahren

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) / Kiddie-PANSS

Kay et al. entwickelten 1987 die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Es handelt sich hierbei um ein halbstrukturiertes klinisches Interview zur Beurteilung der Symptomatik der Patient*innen in den letzten sieben Tagen. Es erfragt produktiv-psychotische Positivsymptome (PANSS positive score), Negativsymptome (PANSS negative score) sowie die allgemeine Psychopathologie (unspezifische Symptome, PANSS general psychopathology scale) der Patient*innen. Jedes Item wird mit Hilfe einer siebenstufigen Skala beantwortet (von „nicht vorhanden“ bis „extrem ausgeprägt“), wobei zu jedem Item genaue Beispiele gegeben werden. Zur Beurteilung können Fremddangaben sowie eine Patientenbeobachtung genutzt werden. Am Ende kann ein Gesamtscore errechnet werden (PANSS total score) (Kay et al., 1987; Kay et al., 1988). Die PANSS wurde in unserer Studie zur Schweregradeinschätzung eingesetzt und bei voll- und teilstationären Patient*innen, teilweise in Rücksprache mit dem Pflegepersonal und den behandelnden Stationsärzt*innen, durchgeführt. Die Kinderversion KIDDIE-PANSS ab 9 Jahren (Fields et al., 1994) liegt nur in englischer Sprache vor. Da die Patient*innen ohnehin eher dem Jugendlichen- und jungen Erwachsenenalter zuzuordnen waren, wurde für alle Patient*innen die PANSS nach Kay et al. verwendet.

Cultural Fair Test (CFT-20-R)

Der CFT-20-R ist ein Grundintelligenztest für den Altersbereich von 8;5 bis 19 Jahren und bei Erwachsenen von 20 bis 60 Jahren. Innerhalb einer bestimmten Zeitspanne müssen verschiedene Matrizen- und Reihentests bearbeitet werden, die unabhängig von kulturellem Hintergrund, Sprache oder gesellschaftlicher Schicht beantwortet werden können (Ingenkamp, 2007; Weiß, 1987). Im Rahmen der Studie fand der CFT-20-R Einsatz, um eine Intelligenzminderung in Kontroll- und Probandengruppe ausschließen zu können. Der CFT-20-R stand als Computerprogramm auf einem Rechner der Klinik zur Verfügung.

Wechsler Intelligence Scale for Children, fourth edition (WISC-IV)

Der WISC-IV ist ein Intelligenztest, der aus 15 verschiedenen Untertests besteht, mit denen mehrere Intelligenzdimensionen (Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit) sowie ein Gesamtintelligenzquotient erfasst werden können. Der Test ist normiert für Kinder zwischen 6 – 17 Jahren. Obwohl üblicherweise nur die 10 für die Berechnung des IQ-Scores notwendigen Untertests durchgeführt werden, ist das Testverfahren relativ zeitaufwändig und kann nur durch geschultes Personal durchgeführt werden (Petermann & Petermann, 2011). Bei stationären Patient*innen, die im Rahmen der Basisdiagnostik mit dem WISC-IV getestet wurden, wurden die Ergebnisse verwendet und im Rahmen unserer Untersuchungen keine erneute Testung durchgeführt.

Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (Kinder-DIPS)

Das diagnostische Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter ist ein strukturiertes Interview zur direkten Befragung des Kindes / Jugendlichen sowie der Eltern. Das Interview ist in drei Teile gegliedert, wobei der erste Teil ein Screening darstellt; hierbei werden die vorherrschenden Probleme des Kindes / Jugendlichen bezogen auf die letzten sechs Monate erfragt. Im zweiten Teil wird danach auf die spezifischen psychischen Störungen eingegangen, im dritten Teil abschließend auf psychiatrische Anamnese und Familienanamnese bzgl. psychischer Erkrankungen (Unnewehr et al., 2013). Im Rahmen der Studie fand das Kinder-DIPS Einsatz, um psychiatrische Erkrankungen in der Kontrollgruppe ausschließen zu können.

Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV (SKID-I)

Das SKID wird zur Exploration von erwachsenen Patient*innen eingesetzt. In Deutschland liegt das SKID für DSM-IV vor. Mit dem SKID-I können aktuelle und frühere Achse-I-Störungen und mit dem SKID-II Persönlichkeitsstörungen nach DSM-IV erfasst werden. Das SKID-I beginnt mit Fragen zur Exploration und Screeningfragen zur Hauptsymptomatik ausgewählter Störungsbilder. Findet sich im Screening ein Hinweis auf eine psychische Erkrankung, sind die entsprechenden Diagnosekriterien genau zu überprüfen. Affektive und psychotische Störungen sind in jedem Fall abzuklären (Wirtz & Strohmmer, 2016; Wittchen et al., 1997). Das SKID-I wurde in der Gruppe der erwachsenen Kontrollproband*innen zum Ausschluss von psychiatrischen Störungen verwendet.

Homburger ADHS-Skalen (HASE) – ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB)

Für diese Studie verwendet wurde die ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB) für die erwachsenen Patient*innen und Kontrollproband*innen. Die ADHS-SB dient der Erfassung der ADHS-Symptomatik bei Erwachsenen auf der Basis der ICD-10-Forschungskriterien und der DSM-IV-Kriterien. Die ursprünglich für Kinder entwickelten 18 diagnostischen Kriterien wurden für den Einsatz im Erwachsenenalter modifiziert. Die einzelnen Items können mit Punkten von 0 („nicht vorhanden“) über 1 („leicht“) und 2 („mittel“) bis 3 („schwer“) beurteilt werden. So können für die drei Dimensionen Impulsivität (IMP), Hyperaktivität (HYP) und Aufmerksamkeitsdefizit (AUF) jeweils einzelne Werte, aber auch ein Gesamtwert erhoben werden (Rösler et al., 2004; Rösler et al., 2008).

Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV - II (DISYPS-II)

Zur Beurteilung von ADHS-Symptomen bei Kindern und Jugendlichen wurde der ADHS-Fremdbeurteilungsbogen (FBB-ADHS) verwendet. Er dient der Beurteilung der Diagnosekriterien nach ICD-10 und DSM-IV durch Eltern, Erzieher oder Lehrer (Döpfner & Lehmkuhl, 2003). Für die Studie wurde er durch die Eltern der Kontrollproband*innen bzw. bei stationären Patient*innen ebenso durch die Bezugspflege ausgefüllt. Verwendet wurden die Einzelwerte für Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität eines Tages (pro Item 0-3 Punkte) sowie der Summenwert. Zudem wurde die Anzahl der erfüllten Kriterien, d.h. die Anzahl der Items, die mit mind. 2 oder 3 Punkten bewertet wurden, erfasst. Tabelle 2 fasst die eingesetzten Testverfahren zusammen.

Tabelle 2 - Durchgeführte Testverfahren. Abkürzungen: ADHS-SB = ADHS - Selbstbeurteilungsskala, CFT-20-R = Cultural Fair Test (revidierte Version), FBB-ADHS = ADHS-Fremdbeurteilungsbogen, Kinder-DIPS = Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, SKID-I = Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV Teil I. Zahlen: 1 = nur bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, 2 = nur bei Erwachsenen durchgeführt

Verfahren	Patient*innen	Kontrollproband*innen
CFT-20-R	X	X
Kinder-DIPS		X ¹
SKID-I		X ²
ADHS-SB	X ²	X ²
FBB-ADHS	X ¹	X ¹
PANSS	X	

2.5 Transkranielle Sonographie

Die transkranielle Ultraschalluntersuchung erfolgte mittels des Sonographiegerätes MyLab25Gold (Esaote S.p.A., Genua, Italien) mit einer 2,5 MHz phased array - Sonde (Modell PA240, Esaote). Die Messempfindlichkeit betrug 45 dB, die Eindringtiefe wurde auf die individuelle Schädelgröße eingestellt. Die Helligkeit wurde individuell eingestellt. Die Einstellungen erfolgten anhand der empfohlenen Standards (Becker & Berg, 2001; Walter, Behnke, et al., 2007). Es wurden Aufnahmen im zweidimensionalen B-Mode angefertigt.

Über eine USB-Schnittstelle konnten die nativen Daten ausgelesen werden. Mit der zugehörigen Software MyLab Desk Workstation wurden die nativen Daten an einem Computer (Betriebssystem Windows™) ausgewertet. Von den gespeicherten Bildern wurden je Proband*in vier Bilder ausgewählt (mesencephale Ebene rechts / links, Thalamusebene rechts / links). Tabelle 3 fasst die Systemeinstellungen des Sonographiegerätes MyLab25Gold zusammen.

Tabelle 3 - Systemeinstellungen MyLab25Gold. Abkürzungen: dB = Dezibel, MHz = Megahertz

Systemeinstellungen	
Ultraschallkopf	2,5 MHz phased array Sonde
Messempfindlichkeit	45 dB
Eindringtiefe	Individuell
Helligkeit	Individuell

Die transkranielle Sonographie wurde gemäß den etablierten Leitlinien (Becker & Berg, 2001; Berg et al., 2006; Godau & Berg, 2010; Kern et al., 2005; Sanzaro & Iemolo, 2016;

Walter, Behnke, et al., 2007) überwiegend durch die Referentin, teilweise unter Mithilfe durch geschulte Mitarbeiterinnen der Klinik (Frau Dr. J. Geißler, Frau Z. Fouskova, Frau A. Stanean) durchgeführt. Hierbei wurde der Schallkopf präaurikulär und parallel zur Orbitomeatallinie platziert, um über das temporale Schallfester den Hirnstamm auf Ebene des Mesencephalons axial darstellen zu können (siehe Abb. 3). Der Hirnstamm stellt sich in der mesencephalen Ebene schmetterlingsförmig und hypoechogen im Kontrast zu den ihn umgebenden hoch echogenen basalen Zisternen dar. Hier kann die Fläche der ipsilateralen SN, die Echogenität des ipsilateralen NR und der medial liegenden Raphe untersucht werden. Beim Gesunden stellen sich NR und Raphe hyperechogen verglichen mit der Echogenität der basalen Zisternen dar, während die SN die gleiche Echogenität des umgebenden Gewebes des Hirnstamms aufweist (Puls et al., 2000). Nach der mesencephalen Ebene wurde die Thalamusebene dargestellt. Hierfür wird der Schallkopf, ausgehend von der mesencephalen Ebene, ca. 10-20° nach oben gekippt. Als Orientierungspunkt dient hier die meist deutlich hyperechogene Glandula Pinealis. Auf Thalamusebene kann der Durchmesser des dritten Ventrikels ausgemessen werden. Der dritte Ventrikel ist begrenzt durch seine im Ultraschallbild hyperechogenen Wände. Ventral hiervon ist als Orientierungspunkt das kommaförmige Vorderhorn des kontralateralen Seitenventrikels auszumachen. Die Messung wurde nacheinander an beiden Kopfseiten durchgeführt. Abbildung 3 (Berg et al., 2006) zeigt schematisch die Anordnung der unterschiedlichen Schallebenen.

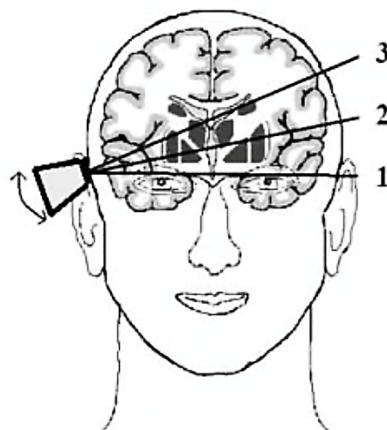


Abbildung 3 –TCS-Schallebenen. Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der TCS-Schallebenen. Zahlen: 1 = mesencephale Ebene, 2 = Thalamusebene, 3 = Cella-media-Ebene (mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags)

Sobald die betroffene Region in der jeweiligen Ebene gut sichtbar dargestellt werden konnte, wurde das Bild per Zoomfunktion zweifach vergrößert. Die Untersuchungen wurden in dieser Studie als Videodateien aufgezeichnet. Mit der ebenfalls von Esaote entwickelten Software „MyLabDesk“ wurden anschließend durch die Referentin und mind. eine weitere der o.g. geschulten TCS-Untersucherinnen die Bilder aus den Videos exzerpiert, welche die beiden Untersuchungsebenen am besten darstellten. Zur Messung der Flächen von SN und Hirnstamm konnten dann die zu untersuchenden Strukturen mit dem Cursor umrandet werden, wobei die Fläche automatisch berechnet wurde. Analog hierzu konnten Distanzen wie der Ventrikeldurchmesser bestimmt werden. Abb. 4 und 5 zeigen die mesencephale und die Thalamusebene im Ultraschallbild.

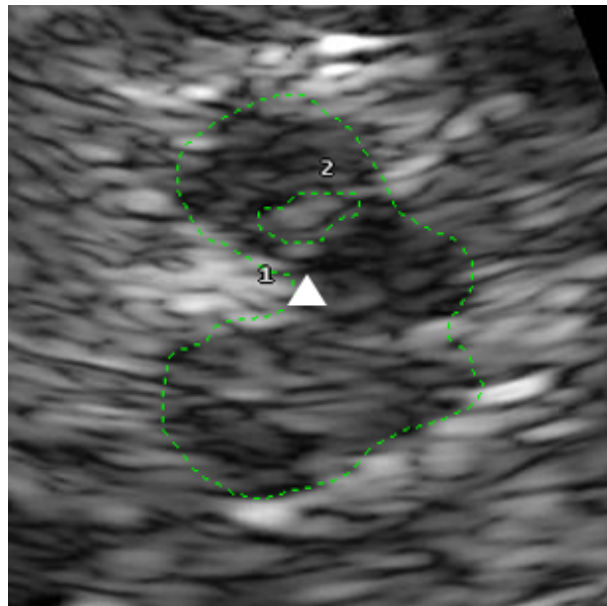


Abbildung 4 - Mesencephale Ebene im Ultraschallbild. Die Abbildung zeigt den Hirnstamm auf mesencephaler Ebene im zweifach vergrößerten Ultraschallbild. Der Hirnstamm stellt sich in der mesencephalen Ebene schmetterlingsförmig und hypoechogen im Kontrast zu den ihn umgebenden hoch echogenen basalen Zisternen dar. Hier kann die Fläche der ipsilateralen SN, die Echogenität des ipsilateralen NR und der medial liegenden Raphe untersucht werden. Zahlen: 1 = Umfang des Hirnstamms, 2 = Umfang der Substantia nigra, Pfeilspitze: Nucleus ruber

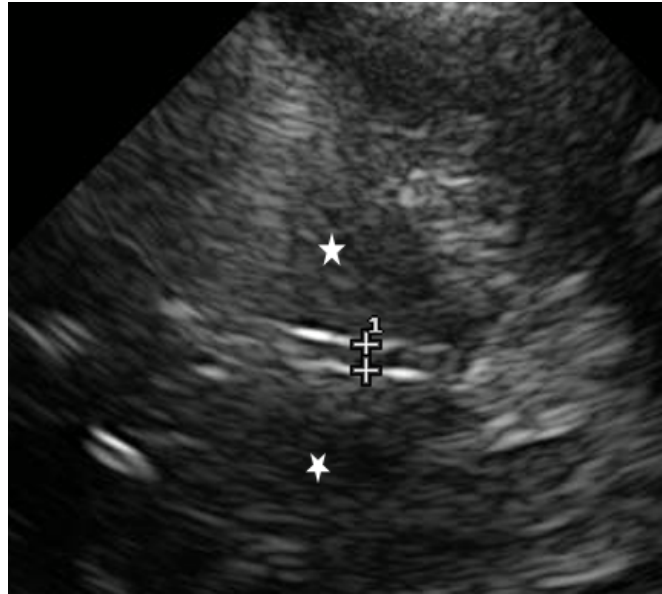


Abbildung 5 – Thalamusebene im Ultraschallbild. Die Abbildung zeigt den Hirnstamm auf Thalamusebene im Ultraschallbild (nicht vergrößert). Auf Thalamusebene kann der Durchmesser des dritten Ventrikels ausgemessen werden. Der dritte Ventrikel ist begrenzt durch seine im Ultraschallbild hyperechogenen Wände. Symbole: + = Messpunkte des Durchmessers des dritten Ventrikels, * = Thalamus

Die Auswertung erfolgte voll verblindet durch die Referentin unter Mithilfe zweier Mitarbeiterinnen der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie (Frau Dr. J. Geißler, Frau Z. Fouskova). Hierbei wurde pro Patient*in zunächst ein Bild pro Ebene (mesencephale und Thalamusebene) und Seite ausgewählt und anschließend durch zwei Mitarbeiterinnen unabhängig voneinander befundet und die Messwerte für die spätere Auswertung dokumentiert. Es wurden die Fläche der ipsilateralen SN sowie die Echogenität des ipsilateralen NR bestimmt, des Weiteren die Echogenität der Raphe beurteilt (jeweils vergrößertes Bild). Die Beurteilung der Echogenität der SN erfolgt in Form der Vermessung des (hyper-) echogenen Signals der SN (Berg, Becker, et al., 1999; Godau & Berg, 2010), weswegen eine planimetrische Vermessung (in mm²) in vergrößerter Ansicht im MyLabDesk-Programm erfolgte. Bei der SN wurde die jeweils größere gemessene Fläche einer Hemisphäre (= SNmax) zur Analyse herangezogen, wenn bilaterale Messungen vorlagen. Bei Versuchspersonen, bei denen aufgrund eines einseitig insuffizienten temporalen Schallfensters nur die Untersuchung der SN der jeweils anderen Hemisphäre möglich war, ging dieser Wert in die Analyse ein.

Die Bewertung der Raphe erfolgte semiquantitativ durch eine dreistufige Skala (Grad 1: nicht sichtbar/hypoechogen, Grad 2: unterbrochen, Grad 3: normale Echogenität, als durchgängige Struktur), wobei Grad 3 auch vergeben werden sollte, wenn die Raphe

auch nur von einer Seite aus als durchgängige Struktur sichtbar war (Walter, Behnke, et al., 2007). Referenzpunkte dieser Skala sind entweder der NR oder die basalen Zisternen (Berg et al., 2006).

Die Untersuchung des NR spielte im Rahmen unserer Fragestellung keine direkte Rolle; jedoch wurde, wenn möglich, der NR identifiziert (1 = sichtbar / 0 = nicht sichtbar), um ihn von der SN klar abgrenzen zu können. Zudem wurden auf Thalamusebene der Durchmesser des dritten Ventrikels in cm ausgemessen (nicht vergrößertes Bild). Tabelle 4 fasst die untersuchten Ebenen und Strukturen noch einmal zusammen.

Tabelle 4 - Im Ultraschall bestimmte Strukturen. Abkürzungen: cm² = Quadratcentimeter, mm² = Quadratmillimeter

Ebene	Struktur	Messwert	Einheit
Mesencephale Ebene	Substantia nigra	Fläche	Planimetrisch (mm ²)
	Hirnstamm	Fläche	Planimetrisch (cm ²)
	Nucleus ruber	Echogenität	Semiquantitativ (Grad 0 / Grad 1)
	Raphe	Echogenität	Semiquantitativ (Grad 1 / Grad 2 / Grad 3)
Thalamusebene	Dritter Ventrikel	Durchmesser	Planimetrisch (cm)

2.6 Laboranalysen

Aus venösem Blut wurden zur Evaluation des Eisenhaushalts die Parameter Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung erhoben. Als Marker entzündlicher Prozesse zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde außerdem der Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) bestimmt. Die Laborparameter (Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, CRP) wurden durch das Zentrallabor durch die im Universitätsklinikum Würzburg gebräuchlichen Protokolle analysiert.

Aufgrund verschiedener Einflussgrößen insbesondere auf die Eisenserumkonzentration schwanken die Referenzbereiche zwischen den verschiedenen Quellen relativ stark (Meißner & Arndt, 2019). Im Folgenden werden daher für die Laborparameter die vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg angegebenen Referenzwerte¹ aufgeführt.

¹ Entnommen dem Vademecum (Intranet) des Zentrallabors: http://wzlweb1v/www/vademecum/vademecum.php#

Eisen

Das Referenzintervall von Eisen liegt bei Kindern zwischen 6 – 17 Jahren bei 80 – 165 µg/dl. Bei erwachsenen Frauen beträgt das Referenzintervall 37 – 145 µg/dl, bei erwachsenen Männern 59 – 158 µg/dl.

Ferritin

Das Referenzintervall von Ferritin liegt für Kinder zwischen 9 - 12 Jahren bei 10 – 63 µg/l, für 13 – 14jährige bzw. auch für 15 – 17jährige Mädchen bei 9,3 – 59 µg/l sowie für 15 – 17jährige Jungen bei 12,4 – 79 µg/l. Für erwachsene Frauen wird das Referenzintervall mit 15 – 150 µg/l und für erwachsene Männer mit 30 – 400 µg/l angegeben.

Transferrin

Das Referenzintervall von Transferrin liegt bei 215 – 360 mg/dl für Kinder und Jugendliche und bei 200 – 380 mg/dl für Erwachsene ab 18 Jahren.

Transferrinsättigung

Das Referenzintervall der Transferrinsättigung liegt für Kinder (10 – 14 Jahre) bei Jungen bei 2 – 40 % und bei Mädchen bei 11 – 36 %. Bei 15 – 19jährigen wird das Referenzintervall mit 6 - 33 % angegeben. Für Erwachsene ab 20 Jahren liegt es bei 16 – 45 %.

C-reaktives Protein (CRP)

Das Referenzintervall für CRP liegt bei 0 – 0,5 mg/dl.

2.7 Berechnung von Chlorpromazin-Äquivalenten

Für die Berechnung der kumulativen Dosis der bisher von den Patient*innen eingenommenen antipsychotischen Medikation bis zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung wurde die bisherige Medikationsanamnese erhoben.

Die von den Patient*innen eingenommenen Tagesdosen wurden nach Wirkstoff getrennt addiert und in Chlorpromazin-Äquivalente (CPZeq) umgerechnet, wobei Umrechnungstabellen für FGAs wie auch für SGAs vorhanden waren (Atkins et al., 1997; Barr et al., 2010; Danivas & Venkatasubramanian, 2013). Trotz Kritik an der Methode (Danivas &

Venkatasubramanian, 2013) gibt es Hinweise auf eine bessere Aussagekraft von Chlorpromazin-Äquivalenten gegenüber der „Defined Daily Dose“-Berechnung bei Patient*innen mit EPMS (Barr et al., 2010), weswegen wir uns für diese Methode entschieden.

2.8 Erfassung von Nebenwirkungen

Zur Evaluation der EPMS erfolgte eine semiquantitative Auswertung (0 = keine EPMS, 1 = leichte EPMS ohne Intervention, 2 = schwere EPMS mit Gabe von indizierter Medikation oder Absetzen des Medikaments). Da die Anzahl der Patient*innen in den Gruppen 2 und 3 jedoch separat zu gering war, teilten wir die EPMS zur Auswertung binär in „keine EPMS“ vs. „leichte / schwere EPMS“ ein.

Tabelle 5 fasst die Methoden und erhobenen Parameter noch einmal zusammen.

Tabelle 5 - Methoden und erhobene Parameter. Abkürzungen: ADHS-SB = ADHS - Selbstbeurteilungsskala, CFT-20-R = Cultural Fair Test (revidierte Version), cm² = Quadratcentimeter, dl = Deziliter, EPMS = extrapyramidalmotorische Störungen, FBB-ADHS = ADHS-Fremdbeurteilungsbogen, Kinder-DIPS = Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter, mg = Milligramm, mm² = Quadratmillimeter, µg = Mikrogramm, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, SKID-I = Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV Teil I

METHODE	PARAMETER
TRANSKRANIELLER ULTRASCHALL	Hirnstamm: Fläche (cm ²) Substantia nigra: Fläche (mm ²) Raphe: Echogenität (semiquantitativ) Nucleus ruber: Echogenität (semiquantitativ) Dritter Ventrikel: Durchmesser (cm)
BLUTENTNAHME	Eisen (µg/dl), Ferritin (µg/l), Transferrin (mg/dl), Transferrinsättigung (%), C-reaktives Protein (mg/dl)
PANSS	PANSS positive / negative score, general psychopathology scale, PANSS total score
CFT-20-R	IQ-Gesamtwert
KINDER-DIPS	Diagnosen ja / nein
SKID-I	Diagnosen ja / nein
FBB-ADHS	Einzelwerte Unaufmerksamkeit / Hyperaktivität / Impulsivität, Summenwert gesamt, Anzahl erfüllter Kriterien
ADHS-SB	Einzelwerte Unaufmerksamkeit / Hyperaktivität / Impulsivität, Summenwert gesamt
EPMS	Art der EPMS (Frühdyskinesien / Parkinsonoid / Akathisie), semiquantitative Auswertung der Ausprägung

2.9 Studienablauf

Zunächst wurden die potentiellen Studienteilnehmer*innen und Sorgeberechtigten durch die Referentin über Zielsetzung und Ablauf sowie datenschutzrechtliche Aspekte der Studie ausführlich aufgeklärt. Die Teilnehmer wurden auch über die Risiken der einzelnen Untersuchungsbestandteile informiert. Nach dem Unterschreiben der Einwilligungserklärung begann die Testung mit der Ultraschalluntersuchung, die etwa 15 Minuten dauerte und in sitzender oder liegender Position bei gedimmtem Licht zur besseren Visualisierung am TCS-Bildschirm durchgeführt wurde. Die Ultraschalluntersuchung wurde mit einem Gerät durchgeführt, welches auch bei Untersuchungen z.B. beim Hausarzt eingesetzt wird. Um die Bildqualität zu verbessern wurde ein wasserbasiertes Gel auf den Schallkopf aufgetragen, das danach wieder leicht abzuwaschen war.

Im Anschluss daran erfolgte die Blutabnahme. Diese wurde durch die Referentin bzw. von dafür geschulten ärztlichen Mitarbeiter*innen durchgeführt. Die Teilnehmer*innen wurden darüber aufgeklärt, dass bei der Blutentnahme die gleichen Risiken und Unannehmlichkeiten auftreten, die auch bei jeder anderen Blutentnahme aus einer Vene auftreten können. Dazu gehören kleine Verletzungen oder Irritationen, ein blauer Fleck kann an der Einstichstelle entstehen. In seltenen Fällen können an der Einstichstelle Entzündungen oder Verletzungen von Gefäßen oder Nerven auftreten. Weitere Nebenwirkungen sind nicht zu erwarten. Zur Blutentnahme wurde die Armbeuge sorgfältig desinfiziert und jeweils insgesamt 25 ml Blut abgenommen. Die Blutentnahme war freiwillig und konnte auch abgelehnt werden.

Bei allen Teilnehmer*innen wurde außerdem eine Begabungstestung und ein klinisches Interview durchgeführt. Die Fragebögen erhielten die Familien entweder im Vorfeld postalisch und brachten sie zum Termin mit oder füllten sie vor Ort aus. Es wurde außerdem bei den Patient*innen eine genaue Medikamentenanamnese erhoben und Nebenwirkungen erfasst. Insgesamt dauerte die Untersuchung etwa 2 Stunden.

2.10 Durchführung und Datenanalyse

2.10.1 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Messdaten erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS 25 (IBM, Deutschland) durch Frau Dr. J. Geißler. Die Ergebnisse der deskriptiven

Statistik werden als arithmetische Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) angegeben, zudem wird bei relevanten Werten das Minimum (Min.) und das Maximum (Max.) angegeben. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ festgelegt. Ein Wert bis $p < 0,1$ wurde als Signifikanz auf Trendniveau festgelegt.

Für die Analyse intervallskalierter Daten wurde zunächst die Normalverteilungsannahme als Voraussetzung für Varianzanalysen mit dem Kolmogorov-Smirnoff-Test geprüft. War Normalverteilung gegeben, wurden einfaktorielle Varianzanalysen berechnet. Korrelationen wurden mit dem nonparametrischen Spearman-Korrelationskoeffizienten rho (r) beschrieben. Im Falle der Verletzung der Normalverteilungsannahme wurden non-parametrische Verfahren eingesetzt (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient für Zusammenhangsmaße bzw. Mann-Whitney-U-Test für Prüfung auf Gruppenunterschiede). Kategoriale Daten wurden mittels Chi²-Test auf Zusammenhänge untersucht. Zur Einschätzung der Stärke des korrelativen Zusammenhangs wurde die Einteilung gemäß der untenstehenden Tabelle 6 verwendet (angelehnt an Zöfel (Zöfel, 2003)).

Tabelle 6 - Einstufung der Korrelationskoeffizienten angelehnt an Zöfel. Abkürzungen: r = Spearman-Korrelationskoeffizient rho, mit Stern * markiert: gilt für positive wie negative Werte

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

2.10.2 Qualitätssicherung

Zur Qualitätssicherung der TCS-Parameter erfolgte die Interraterreliabilitätsbestimmung für intervallskalierte Daten (SN, Ventrikeldurchmesser) mittels des Intraklassenkorrelationskoeffizienten und für kategoriale Daten (N. Ruber, Raphe) mittels Cohen's Kappa. Die Bewertung von Cohen's Kappa erfolgte nach Landis und Koch (Landis & Koch, 1977) wie folgt: $< 0,00$ "schlechte Übereinstimmung", $0,00 - 0,20$ "etwas Übereinstimmung", $0,21 - 0,40$ "ausreichende Übereinstimmung", $0,41 - 0,60$ "mittelmäßige Übereinstimmung", $0,61 - 0,80$ "beachtliche Übereinstimmung" und $0,81 - 1,00$ "fast vollkommene Übereinstimmung". Die Bewertung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten erfolgte nach Cicchetti (Cicchetti, 1994), wonach Korrelationen $< 0,4$ als „schlecht“, von $0,4 - 0,59$ als „durchschnittlich“, von $0,6 - 0,74$ als „gut“ und $\geq 0,75$ als „sehr gut“ einge-

ordnet werden. Bei guter Übereinstimmung wurden für intervallskalierte Daten die Mittelwerte aus allen Ratings berechnet. Bei kategorialen Daten wurde ein Konsensurteil gebildet.

2.10.3 A priori - Powerberechnung

Die notwendige Stichprobengröße wurde mittels G*Power ermittelt, wobei sich an der Effektgröße der Studie von Jabs et al. (Jabs et al., 2003) orientiert wurde (Test family: t-tests, Statistical test: t-test, type of power analysis: a priori, effect size: $f = .68$, α err prob = 0.05, Power ($1 - \beta$ err prob) = 0.80, total sample size: $n = 54$). Die errechnete benötigte Stichprobengröße betrug demnach $n=54$, d.h. 27 Probanden pro Gruppe.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Für diese Arbeit wurden Daten von 17 Patient*innen und 17 alters- und geschlechtsge-
matchten Kontrollproband*innen erfasst. Aufgrund eines fehlenden temporalen Schall-
fensters wurde ein Paar ausgeschlossen und letztendlich Daten von 32 Proband*innen
(16 Patient*innen und 16 Kontrollproband*innen) analysiert. Bei drei Kontrollproband*in-
nen konnten keine Eisenparameter bestimmt werden.

Es gingen die Untersuchungsergebnisse von 6 weiblichen (18,75 %) und 26 männlichen
(81,25 %) Proband*innen im Alter von 14 bis 22 Jahren (vollendete Lebensjahre) in die
endgültige Datenanalyse ein. Der Altersdurchschnitt der Patient*innen betrug
 $16,63 \pm 1,89$ Jahre, der der Kontrollproband*innen $16,56 \pm 1,9$ Jahre. Der durchschnitt-
liche IQ-Wert lag bei den Patient*innen bei $92,15 \pm 13,81$, der der Kontrollproband*innen
bei $107,54 \pm 17,4$. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden
Gruppen ($p = 0,027$).

Es zeigten sich auf Trendniveau erhöhte ADHS-Werte in der Patient*innengruppe im Ver-
gleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,051$ für die Gesamtsumme). Bei einem der Patienten
bestand eine ADHS-Diagnose bzw. hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens in der
Kindheit. Für alle Kontrollproband*innen galt, dass keine klinische Diagnose gemäß ICD-
10 / DSM-IV diagnostiziert werden konnte, was mittels Kinder-DIPS, SKID-I und Fremd-
bzw. Selbstbeurteilungsbögen zu ADHS-Symptomen überprüft wurde. Tabelle 7 (Fol-
geseite) zeigt einen Überblick über Alters-, IQ- und Geschlechtsverteilung der Pro-
band*innen sowie die Werte der ADHS-Fragebögen.

Die Eisenwerte zeigten sich bei 5 Proband*innen leicht erniedrigt und bei einem der Un-
tersuchten minimal erhöht. Ferritin war bei 4 Proband*innen leicht erhöht. Die Transfer-
rinsättigung zeigte sich bei 5 Proband*innen leicht erhöht, bei einem Probanden niedri-
ger als der Normwert. Die Werte für Transferrin waren bei keinem/r der Proband*innen
außerhalb der Norm. Bei 3 Proband*innen konnten keine Laborwerte erhoben werden.
Es zeigten sich keine Unterschiede in Parametern des Eisenhaushaltes zwischen Kon-
trollproband*innen und Patient*innen (alle $ps > 0,228$). Tabelle 8 (Folgeseite) zeigt eine
Übersicht der Eisenparameter bei Patient*innen und Kontrollproband*innen.

Tabelle 7 - Alters-, IQ- und Geschlechtsverteilung der Proband*innen und Werte der ADHS-Fragebögen. Abkürzungen: ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, IQ = Intelligenzquotient, m = Mittelwert, n = Größe der Stichprobe, p = Signifikanzniveau, sd = Standardabweichung

	Patient*innen	Kontrollproband*innen	
	(m±sd)	(m±sd)	p
Alter	16,63 ± 1,89	16,56 ± 1,9	0,861
IQ	92,15 ± 13,81	107,54 ± 17,4	0,027
ADHS			
Gesamtsumme	11 ± 6.18	6.79 ± 6.5	0,051
Unaufmerksamkeit	8,18 ± 5,17	5,21 ± 4,61	0,088
Hyperaktivität	1,73 ± 2,0	0,5 ± 0,86	0,083
Impulsivität	1,1 ± 1,58	1,07 ± 1,94	0,832
	(n)	(n)	
Geschlecht			
Weiblich	3	3	
Männlich	13	13	

Tabelle 8 - Übersicht Eisenparameter. Abkürzungen: CRP = C-reaktives Protein, dl = Deziliter, l = Liter, m = Mittelwert, mg = Milligramm, µg = Mikrogramm, n = Größe der Stichprobe, p = Signifikanzniveau, sd = Standardabweichung

	Patient*innen	Kontrollproband*innen	
	(m±sd)	(m±sd)	p
Eisen (µg/dl)	108,7 ± 32,65	103,92 ± 33,1	0,392
Ferritin (µg/l)	49,25 ± 30,94	69,92 ± 45,46	0,228
Transferrin (mg/dl)	281,94 ± 35,53	291,46 ± 29,94	0,303
Transferrinsättigung (%)	27,96 ± 7,47	25,58 ± 8,58	0,273
CRP (mg/dl)	0,93 ± 0,12	0,83 ± 0,41	0,284

3.2 Charakterisierung der Patient*innengruppe

Alle Patient*innen erfüllten die Diagnose einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis gemäß ICD-10. 8 Patient*innen (50 %) hatten die Diagnose einer paranoiden Schizophrenie, 3 (18,75 %) einer schizoaffektiven Störung und 2 (12,5 %) einer akut polymorph-psychotischen Störung. Je ein*e Patient*in (6,25 %) erfüllten die Kriterien für

eine hebephrene Schizophrenie, eine undifferenzierte Schizophrenie und eine wahn-
hafte Störung. Tabelle 9 fasst die Einteilung zusammen. Die anschließende Tabelle 10
zeigt die psychiatrischen Komorbiditäten des Patient*innenkollektivs.

Tabelle 9 - ICD-10-Diagnosen der Patient*innengruppe. Abkürzungen: ICD-10: ICD = Interna-
tional classification of diseases, 10. Revision

Diagnosen	Häufigkeit	Prozent
Paranoide Schizophrenie (ICD-10: F20.0)	8	50,0
Hebephrene Schizophrenie (ICD-10: F20.1)	1	6,25
Undifferenzierte Schizophrenie (ICD-10: F20.3)	1	6,25
Schizoaffektive Störung (ICD-10: F25.x)	3	18,75
Wahnhafte Störung (F22.x)	1	6,25
Akut polymorph-psychotische Störung (F23.x)	2	12,5
Gesamt	16	100,0

Tabelle 10 - Komorbiditäten der Patient*innengruppe. Abkürzungen: ADHS = Aufmerksam-
keitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, ICD-10: ICD = International classification of diseases, 10.
Revision

Nebendiagnosen	Häufigkeit	Prozent
Keine Nebendiagnose	10	62,5
Schädlicher Gebrauch von Cannabinoiden (ICD-10: F12.1)	1	6,25
(Sonstige) Zwangsstörung (ICD-10: F42.8)	1	6,25
ADHS (ICD-10: F90.0)	1	6,25
Störung des Sozialverhaltens bei vorhandenen sozia- len Bindungen (ICD-10: F91.2)	2	12,5
Nicht näher bezeichnete Störung des Sozialverhaltens (ICD-10: F91.9)	1	6,25
Gesamt	16	100,0

Von den 16 Patient*innen waren alle zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen medikamentös antipsychotisch behandelt. 14 Patient*innen wurden erstmalig stationär-psychiatrisch behandelt und erhielten erstmalig eine antipsychotische Medikation, 2 Patient*innen waren bereits länger medikamentös und schon mehr als einmal stationär wegen einer Psychose behandelt worden. 7 Patient*innen erhielten eine antipsychotische Monotherapie mit einem SGA. 8 Patient*innen erhielten eine Kombinationstherapie aus 2 SGA, 1 der Patient*innen eine Kombination aus 3 SGAs und einem FGA. In der Medikamentenanamnese hatten insgesamt 5 Patient*innen bis zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen während des stationären Aufenthaltes mind. ein FGA erhalten. 11 Patient*innen hatten bisher nur SGAs erhalten. Keiner der Patient*innen wurde mit einer Dosis oberhalb der empfohlenen Tagesdosis mediziert. Im Durchschnitt hatten Patient*innen eine Lebenszeitdosis von $51568,31 \pm 84168,78$ mg CPZeq eingenommen.

Tabelle 11 zeigt einen Überblick über die Häufigkeit der verabreichten antipsychotischen Medikamente der Patient*innen zum Zeitpunkt der Untersuchungen sowie in der bisherigen Medikationsanamnese.

Tabelle 11 - Medikation der Patient*innengruppe. Mit Stern markiert: FGA (Antipsychotika der ersten Generation)

Medikation	Häufigkeit (zum Untersuchungszeitpunkt)	Häufigkeit (in Anamnese)
Amisulprid	1	1
Aripiprazol	9	2
Benperidol*	0	1
Clozapin	2	0
Fluphenazin*	0	1
Haloperidol*	0	5
Olanzapin	7	3
Paliperidon Depot	1	0
Perazin*	1	1
Quetiapin	4	3
Risperidon	2	3

Unter der bisherigen medikamentösen Behandlung wurde von 6 Patient*innen (37,5 %) über EPMS berichtet, wobei diese bei 2 Patient*innen (12,5 %) als leicht und bei 4 Patient*innen (25 %) als schwer eingestuft wurden. Hierbei handelte es sich bei 3 Patient*innen um ein Parkinsonoid und bei 1 Patient*in um Akathisie. Bei 2 Patient*innen traten

verschiedene EPMS-Formen gleichzeitig auf (1 Patient*in mit Frühdyskinesien und Parkinsonoid, 1 Patient*in mit Akathisie und Parkinsonoid). Spätdyskinesien oder das maligne neuroleptische Syndrom lagen bei niemandem vor. Von den beiden Patient*innen mit leichten EPMS ohne notwendige Intervention erhielt eine*r ein FGA, eine*r ein SGA. Unter den Patient*innen mit schweren EPMS, die eine Intervention erforderlich machten, erhielt eine*r ein FGA, 3 ein SGA.

Tabelle 12 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung von EPMS und anderen Nebenwirkungen unter der eingenommenen antipsychotischen Therapie in der Patient*innengruppe, Tabelle 13 eine Übersicht über die Lebenszeitdosis antipsychotischer Medikation (in mg CPZeq) in den verschiedenen EPMS-Gruppen.

Tabelle 12 - Nebenwirkungen unter Medikation der Patient*innengruppe. Abkürzungen: EPMS = extrapyramidalmotorische Störungen, NW = Nebenwirkung(en)

Nebenwirkung	Häufigkeit (N)	Medikation zum Zeitpunkt der NW
EPMS		
Keine	10 (62,5 %)	
Leicht	2 (12,5 %)	1 Aripiprazol, 1 Benperidol
Schwer	4 (25 %)	1 Haloperidol, 1 Olanzapin, 1 Aripiprazol, 1 Risperidon
Gewichtszunahme	6 (37,5 %)	
Sedierung	4 (25 %)	
Anticholinerge NW	1 (6,25 %)	
Leberwertanstieg	1 (6,25 %)	
Sexuelle Funktionsstörung	1 (6,25 %)	
Orthostatische Dysregulation	1 (6,25 %)	

Tabelle 13 - Lebenszeitdosis in mg Chlorpromazinäquivalent (CPZeq). Abkürzungen: EPMS = extrapyramidalmotorische Störungen, m = Mittelwert, sd = Standardabweichung

EPMS	m ± sd	Häufigkeit (N)
Keine	21444,60 ± 23418,69	10
Leicht	181005,0 ± 158879,82	2
Schwer	62159,3 ± 104970,27	4
Gesamt	51568,31 ± 84168,78	16

3.3 Qualitative Angaben zur TCS-Messung

Bei 31 der Untersuchten (96,88 %) waren beidseits temporale Schallfenster vorhanden; bei 1 (3,12 %) nur einseitig ein ausreichend gutes temporales Schallfenster. Bezüglich der Interraterreliabilität zeigte sich bei der Untersuchung der Substantia nigra eine mäßig hohe Korrelation zwischen den Untersuchern ($p = 0,001$, Intraklassenkorrelationskoeffizient $r = 0,698$), bei der Untersuchung des dritten Ventrikels eine hohe Korrelation (Intraklassenkorrelationskoeffizient $r = 0,774$, $p < 0,001$). Bei der Bewertung der Echogenität der Raphe zeigte sich nur etwas Übereinstimmung bei den Ratern (Cohen's Kappa = 0,2). In den 5 Fällen, in denen Uneinigkeit bestand, wurde die Entscheidung durch einen dritten, unabhängigen Rater getroffen.

3.4 Echogene Fläche der SN und Psychosen

Zur Untersuchung der Hypothese, ob bei Patient*innen mit Erkrankungen aus dem psychotischen Formenkreis signifikant häufiger eine Vergrößerung der echogenen Fläche der SN festgestellt werden kann, wurde ein t-Test mit der SNmax als abhängiger Variable durchgeführt. Patient*innen aus dem schizophrenen Formenkreis hatten eine echogene Fläche der SN von $m = 20,53 \pm 4,87 \text{ mm}^2$, während Kontrollproband*innen eine Fläche von $m = 20,25 \pm 5,35 \text{ mm}^2$ aufwiesen. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($t = 0,155$, $df = 30$, $p = 0,877$).

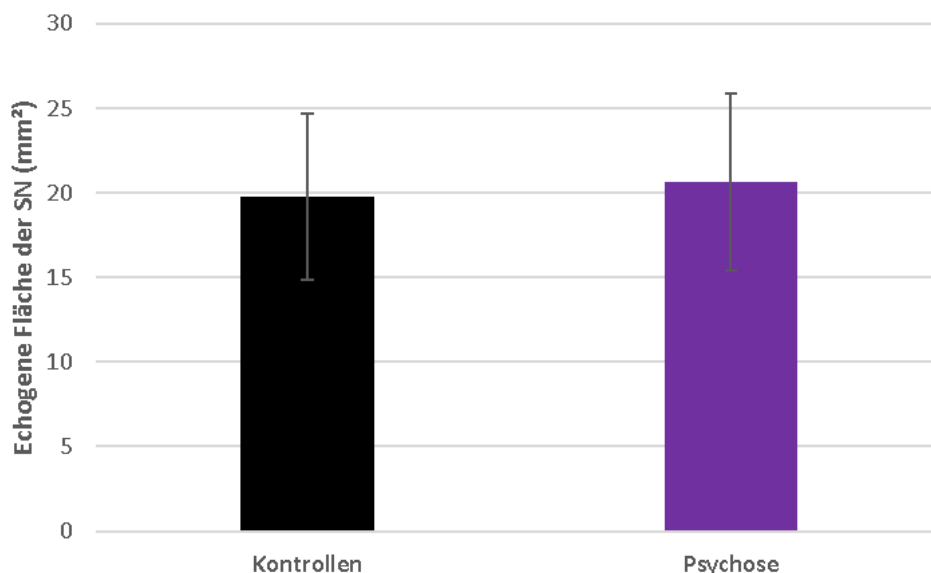


Abbildung 6 – Echogene Fläche der SN. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrollproband*innen und Patient*innen („Psychose“) in Bezug auf die echogene Fläche der SN. Abkürzungen: SN = Substantia nigra, mm^2 = Quadratmillimeter

3.5 Echogene Fläche der SN und Auftreten von EPMS

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Größe der echogenen Fläche der SN und Auftreten von EPMS führten wir eine einfaktorische Varianzanalyse mit dem Faktor „Gruppe“ und der abhängigen Variable SNmax durch. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den EPMS-Gruppen („keine“ vs „leicht / schwer“) in Bezug auf die Größe der echogenen Fläche der SN ($F_{1,16}=0,003$, $p=0,958$).

In einem weiteren Schritt wurde eine einfaktorische Varianzanalyse durchgeführt mit der Fragestellung, ob es einen Zusammenhang zwischen der EPMS-Gruppe und der Lebenszeitdosis der Medikamente gibt. Hierbei ergab sich auf Trendniveau ($F_{1,16} = 4,128$, $p = 0,062$), dass Patient*innen mit EPMS im Mittel eine höhere Lebenszeitdosis an antipsychotischer Medikation eingenommen hatten als Patient*innen ohne EPMS (siehe Abb. 7).

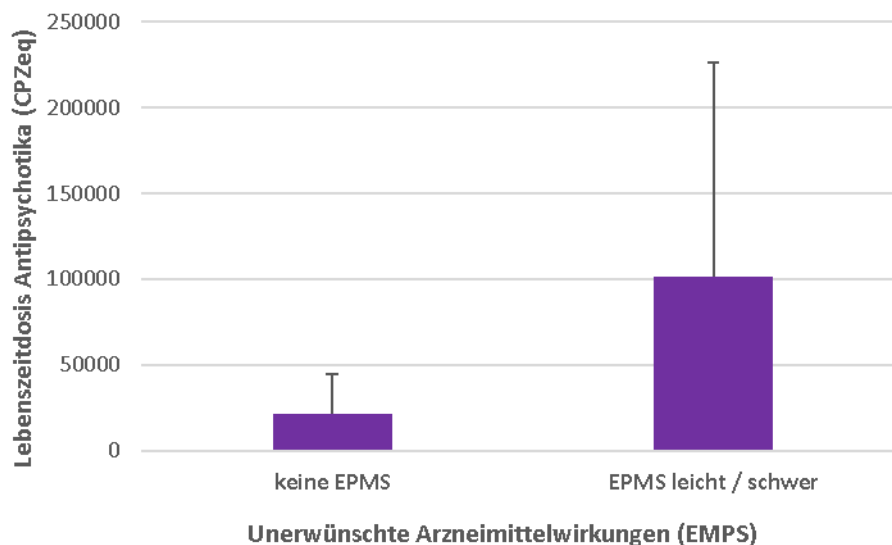


Abbildung 7 – Zusammenhang zwischen antipsychotischer Lebenszeitdosis und EPMS. Auf Trendniveau zeigt sich, dass Patient*innen mit EPMS (leicht und schwer) im Mittel eine höhere Lebenszeitdosis an antipsychotischer Medikation (in mg) eingenommen hatten als Patient*innen ohne EPMS. Abkürzungen: CPZeq = Chlorpromazinäquivalent, EPMS = extrapyramidal-motorische Störungen

3.6 Echogene Fläche der SN und Erkrankungsdauer sowie Lebenszeitdosis an Antipsychotika

Innerhalb der Patient*innengruppe ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Größe der echogenen Fläche der SN ($r = -0,092$, $p = 0,734$). Auch zwischen der echogenen Fläche der SN und der Lebenszeitdosis an antipsychotischer Medikation zeigte sich kein Zusammenhang ($r = 0,061$, $p = 0,824$).

3.7 Echogene Fläche der SN und periphere Eisenparameter

Es ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen der echogenen Fläche der SN und Ferritin ($r = 0,164$, $p = 0,395$), der Transferrinsättigung ($r = -0,264$, $p = 0,166$) oder dem CRP-Wert ($r = 0,230$, $p = 0,231$). Es zeigte sich jedoch eine signifikante negative Korrelation zwischen der echogenen Fläche der SN und Eisen ($r = -0,416$, $p = 0,025$) sowie Transferrin ($r = -0,385$, $p = 0,039$).

3.8 Echogene Fläche der SN und (komorbide) Psychopathologie

Es zeigten sich positive Zusammenhänge auf Trendniveau zwischen der Größe der echogenen Fläche der SN und der „General Psychopathology“ – Skala der PANSS ($r = 0,491$, $p = 0,053$) sowie dem PANSS-Gesamtwert ($r = 0,455$, $p = 0,077$).

3.9 Echogene Fläche der SN und Alter

In unseren Untersuchungen ergab sich keine Korrelation zwischen dem Alter der Proband*innen und der Größe der echogenen Fläche der SN ($r = 0,076$, $p = 0,680$).

3.10 Weitere TCS-Parameter: Ventrikelsystem, Raphe und Nucleus ruber

Es zeigte sich kein Gruppenunterschied bezüglich des Durchmessers des dritten Ventrikels zwischen Erkrankten und Kontrollen ($p = 0,166$). Patient*innen hatten im Mittel einen Durchmesser von $m = 0,34 \pm 0,08$ cm bzw. Kontrollen einen Durchmesser von $0,32 \pm 0,01$ cm.

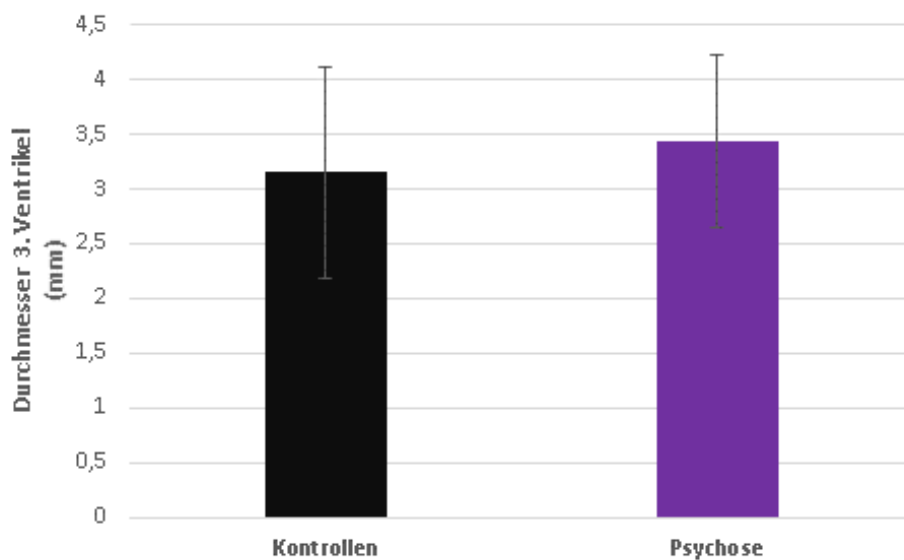


Abbildung 8 – Durchmesser des dritten Ventrikels. Es besteht kein Gruppenunterschied bezüglich des Durchmessers des dritten Ventrikels zwischen Erkrankten („Psychose“) und Kontrollen. Abkürzungen: mm = Millimeter

Der NR konnte bei allen Proband*innen eindeutig identifiziert werden. Die Raphe zeigte sich bei 26 Proband*innen durchgängig sichtbar (Grad 3) und bei 6 Proband*innen unterbrochen sichtbar (Grad 2), d.h. bei keinem/r der Proband*innen war die Raphe im Ultraschall nicht auffindbar / deutlich hypoechogen (verglichen mit der Echogenität des NR). Hier gab es keine Gruppenunterschiede ($p = 1.00$).

Tabelle 14 gibt eine abschließende Übersicht der mittels TCS erhobenen Parameter.

Tabelle 14 - Übersicht aller erhobenen TCS-Parameter. Abkürzungen: cm = Zentimeter, m = Mittelwert, mm² = Quadratmillimeter, p = Signifikanzniveau, sd = Standardabweichung

	Patient*innen (m±sd)	Kontrollen (m±sd)	<i>p</i>
Echogene Fläche der SN (mm²)	20,53 ± 4,87	20,25 ± 5,35	0,877
Durchmesser des dritten Ventrikels (cm)	0,34 ± 0,08	0,32 ± 0,01	0,166
Raphe-Echogenität	(N)	(N)	1,00
Grad 1	0	0	
Grad 2	3	3	
Grad 3	13	13	

3.11 Post-hoc-Powerberechnung

Da die angestrebte Stichprobengröße von $n = 54$ nicht erreicht wurde, wurde zusätzlich eine post-hoc-Poweranalyse berechnet. Zusätzlich wurde auf Basis der gefundenen Effektgröße (Cohen's $d = 0,17$) der notwendigen Stichprobenumfang mit ausreichender Power berechnet. Hier zeigte sich, dass eine Stichprobengröße von $n = 832$ notwendig gewesen wäre.

4 Diskussion

Obwohl bei vielen Patient*innen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis retrospektiv betrachtet bereits prämorbid klinische Auffälligkeiten bezüglich Motorik, Sozialverhalten, Sprache und Affektregulation bestanden (Driver et al., 2013), gibt es bisher keinen eindeutigen neurobiologischen Marker, der pathognomonisch für die Erkrankung ist. Auch gibt es bisher keinen neurobiologischen Marker, der etwaige Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Antipsychotika vorhersagen könnte. Bei erwachsenen Patient*innen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis konnte eine erhöhte Echogenität der SN im transkraniellen Ultraschall im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden; zudem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen SN-Echogenität und Schwere von EPMS unter Antipsychotikabehandlung (Jabs et al., 2003; Jabs et al., 2001).

In der hier vorgelegten Arbeit sollte daher überprüft werden, inwiefern diese Befunde auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis replizierbar sind. Zudem wurde der Zusammenhang zwischen der Echogenität der SN und peripheren Eisenparametern, Lebenszeitdosis der Medikation sowie Erkrankungsdauer untersucht.

Im Folgenden werden die Untersuchungsergebnisse vor dem Hintergrund bereits vorhandener Daten diskutiert.

4.1 Proband*innen

Für diese Arbeit wurden 16 Patient*innen und 16 Kontrollproband*innen in die Auswertung eingeschlossen. Der Altersdurchschnitt der Patient*innen betrug $16,63 \pm 1,89$ Jahre. Von den 16 Patient*innen waren 3 weiblich (18,75 %) und 13 männlich (81,25 %). Dies spiegelt die statistisch höhere Inzidenzrate in diesem Alter bei männlichen Jugendlichen / jungen Erwachsenen wieder (Häfner et al., 1993).

Der durchschnittliche IQ-Wert lag bei den Patient*innen bei $92,15 \pm 13,81$, der der Kontrollproband*innen bei $107,54 \pm 17,4$. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zugunsten der Kontrollproband*innen, was sich mit bisherigen Studienergebnissen deckt, die einen niedrigeren prämorbidem IQ als Risikofaktor für die Entwicklung einer Schizophrenie identifizieren konnten (Schulz et al., 2014). Da bei keinem der Patient*innen ein präorbider Vergleichswert vorliegt, besteht ebenso die Möglichkeit, dass die kognitive Leistungsfähigkeit durch die Erkrankung selbst reduziert ist (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Aufgrund der Gruppenunterschiede

konnte nicht für den IQ-Wert kontrolliert werden. Wir untersuchten jedoch korrelativ den Zusammenhang zwischen IQ und der SN-Echogenität, wobei sich kein signifikanter Zusammenhang ergab ($p = 0,310$).

4.2 Diskussion der Hypothesen

4.2.1 Korrelationen zwischen SN-Echogenität und Psychosen

Die Hypothese, dass bei jugendlichen / adoleszenten Patient*innen mit Erkrankungen aus dem psychotischen Formenkreis signifikant häufiger eine Vergrößerung der echo-genen Fläche der SN als bei gesunden Kontrollproband*innen festgestellt werden kann, bestätigte sich in unseren Untersuchungen nicht.

Die bisher einzigen Befunde zu einer erhöhten SN-Echogenität bei Psychosepatient*innen stammen aus Untersuchungen Erwachsener durch Jabs et al. (Jabs et al., 2001). Die Studienpopulation bestand ebenfalls aus Patient*innen mit Schizophrenie, allerdings bei einem Durchschnittsalter von 37 Jahren.

Eine Erklärung für unsere negativen Befunde könnte demnach sein, dass sich eine erhöhte Echogenität der SN, welche als Zeichen für eine Schädigung der dopaminergen Neurone der Basalganglien interpretiert werden kann (Berg, Becker, et al., 1999), bei schizophrenen Psychosen erst im Verlauf einer (jahrelangen) Krankheit manifestiert. Dementsprechend wäre eine Möglichkeit, dass eine neurotoxische Wirkung von der Krankheit selbst ausgeht. Diese Hypothese wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert (Rund, 2014). Zudem gehen verschiedene Studien davon aus, dass morphologische Auffälligkeiten, wie z.B. eine Volumenreduktion von grauer und weißer Substanz, bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik vorliegen, und nicht erst nach deren Beginn entstehen (Andreasen et al., 2011; Arango et al., 2012). Prinzipiell könnten aber beide Mechanismen zusammenwirken, was den neueren Modellen der Entstehung von schizophrenen Psychosen (Davis et al., 2016; Howes et al., 2017; Lewis & Levitt, 2002) entsprechen würde: eine Kombination aus genetischen sowie prä- und perinatalen Risikofaktoren führt zu einer Vulnerabilität des sich entwickelnden Gehirns; weitere kritische Ereignisse in Kindheit und Jugend führen dann zur phänotypischen Ausprägung dessen, was wir als Schizophrenie bezeichnen. Gleichzeitig könnte die Erkrankung selbst danach zu einer Aufrechterhaltung der pathologischen und ggf. neurotoxischen Prozesse beitragen. Da unsere Patient*innen zum einen in einem jungen Alter und zum anderen größtenteils in der Anfangsphase der ersten psychotischen Episode untersucht wurden, könnten im Ultraschall sichtbare Auffälligkeiten daher noch nicht ausgeprägt gewesen

sein. Möglicherweise bilden sich diese erst im Laufe des dritten oder vierten Lebensjahrzehnts aus, sodass erst bei Erwachsenen eine im Ultraschall sichtbare Veränderung der SN-Echogenität zu beobachten ist. Fraglich ist jedoch, ob alleine der Altersunterschied der Studienteilnehmer*innen für die gegensätzlichen Ergebnisse verantwortlich gemacht werden kann.

Ein weiterer Unterschied zwischen den erwachsenen Studienteilnehmer*innen und unserem Sample zeigte sich in der Art der eingenommenen Medikation: in der bereits genannten sowie in einer weiteren Studie von Jabs et al. (Jabs et al., 2003) wurde von > 70 % der Patient*innen ein FGA eingenommen. Die Mehrzahl unserer Patient*innen nahm zum Zeitpunkt der Untersuchungen ein SGA ein; 11 Patient*innen hatten bisher überhaupt nur SGA erhalten. In der Literatur wird ein neurotoxischer Effekt von FGA im Vergleich zu SGA diskutiert (Gil-ad et al., 2001). Ein möglicher Grund für eine erhöhte Echogenität der SN könnte also ein neurotoxischer Effekt insbesondere der FGA sein. Dieser wäre folglich bei unseren Proband*innen aufgrund der anderen Antipsychotikaklasse und der kürzeren Einnahmedauer weniger ausgeprägt als bei den erwachsenen Patient*innen. Dem gegenüber stehen allerdings die Ergebnisse der Erwachsenenstudie von 2001 wie auch unserer eigenen Untersuchungen (siehe auch Absatz 4.2.3), die keinen Zusammenhang zwischen der Echogenität der SN und der Lebenszeitdosis der Antipsychotika oder der aktuellen Medikation ergaben. Zu erwähnen ist diesbezüglich allerdings, dass Jabs et al. die Lebenszeitdosis auf Grundlage des ersten Hospitalisierungszeitpunkts geschätzt haben. In unseren Untersuchungen wurde stattdessen eine vollständige und möglichst genaue Medikamentenanamnese bei den Patient*innen erhoben, was die Ergebnisse prinzipiell valider macht.

Im Bereich von Jugendlichen / Adoleszenten mit Schizophrenie wurde die Echogenität der SN unseres Wissens nach bisher nicht untersucht, sodass ein direkter Vergleich von Ergebnissen nicht möglich ist. Hagenah et al. führten 2009 allerdings Untersuchungen zur Echogenität der SN bei 121 neurologisch gesunden Kindern sowie 64 Erwachsenen zwischen 0 – 72 Jahren durch, die eine lineare Zunahme der SN-Echogenität mit steigendem Alter zeigten (Hagenah et al., 2010). Dies stimmt mit Untersuchungen von Berg et al. überein (Berg, Becker, et al., 1999). Die Autoren formulieren als Hypothese, dass eine kontinuierliche Anreicherung von Eisen in der SN im Verlauf des Lebens zu einer Veränderung der Neurone der SN führt, welche dann im Ultraschallbild sichtbar wird.

Dies könnte eine mögliche Erklärung sein, warum bei unseren noch relativ jungen Studienteilnehmer*innen im Vergleich zu den erwachsenen Studienteilnehmer*innen der Studien von Jabs et al. keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf die Echogenität der SN feststellbar waren.

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse einer Studie von Iova et al., die in einer TCS-Studie 2004 eine Abnahme der echogenen Fläche der SN im Verlauf des Lebens feststellen konnten (Iova et al., 2004). So war bei 109 neurologisch gesunden Kindern zwischen 0 – 16 Jahren die echogene Fläche der SN bei Neugeborenen am größten und nahm innerhalb der ersten 10 Lebensjahre ab. Die Autoren diskutieren diesbezüglich ebenfalls, ob sich jüngere Kinder von älteren bezüglich Eisenspeicherung und -bindung unterscheiden oder der Export von Eisen aus den Zellen gestört sein könnte. Ebenso wie bereits erwähnt werden aber auch gliotische Veränderungen diskutiert. Unklar bleibt, warum besonders bei jungen Kindern eine Störung des Eisenstoffwechsels oder gliotische Veränderungen vorliegen sollten. Da eine direkte Messung des zentralen Eisenhaushaltes in vivo nicht möglich ist, lässt sich die Frage nicht abschließend beantworten. Als weitere Möglichkeit wird diskutiert, dass das temporale Schallfenster bei Kindern prinzipiell besser ist und daher höhere Werte in der SN-Echogenität festgestellt werden konnten als bei Jugendlichen oder Erwachsenen. Da in der genannten Studie eine rein kategoriale Einteilung der SN vorgenommen wurde und keine absoluten Werte vorliegen, lassen sich die Ergebnisse nur bedingt mit unseren vergleichen, stehen aber prinzipiell im Gegensatz zu unseren Untersuchungen.

Interessant ist, dass sich in unseren Untersuchungen positive Zusammenhänge auf Trendniveau zwischen der Echogenität der SN und der „General Psychopathology“ – Skala der PANSS sowie dem PANSS-Gesamtwert zeigten. Die „General Psychopathology“-Skala der PANSS beinhaltet u.a. Aussagen zu Anspannung, Psychomotorik, Impulskontrolle und Manieriertheit. Dies sind Bereiche, die auch bei anderen Erkrankungen betroffen sein können, die mit Bewegungsauffälligkeiten einhergehen, wie z.B. ADHS. Da ADHS insbesondere bei Kindern und Jugendlichen eine häufige Komorbidität bei schizophrenen Psychosen darstellt (Ross et al., 2006), könnten in unserem Sample also durchaus Patient*innen mit einem bisher nicht diagnostizierten ADHS vorkommen; erhöhte ADHS-Werte zeigten sich in der Patient*innengruppe auf Trendniveau, eine verifizierte ADHS-Diagnose fand sich allerdings nur bei einem der Patienten. Eine vergrößerte echogene Fläche der SN wurde bei ADHS-Patient*innen bereits mehrfach beschrieben (Krauel et al., 2010; Romanos et al., 2010). Es ist also möglich, dass

Psychosepatient*innen mit stärker ausgeprägter motorischer Symptomatik ggf. eine Untergruppe darstellen, bei der eine besondere Vulnerabilität des dopaminergen Systems vorliegt. Da sich in unserer Patient*innengruppe keine Patienten mit katatoner Schizophrenie befanden, welche eine deutliche motorische Komponente zeigt, konnte diese Überlegung nicht weitergehend untersucht werden.

4.2.2 Zusammenhang mit der Schwere von EPMS

In der Patient*innengruppe zeigten sich bei 37,5 % EPMS. Dieser Wert stimmt mit den bisher bekannten Raten überein (Benkert & Hippus, 2012; Casey, 1991; Savica et al., 2017), wobei die EPMS-Raten je nach Studiendesign und untersuchtem Medikament eine deutliche Spannweite aufweisen. Die aufgetretenen EPMS wurden bei 25 % der Patient*innen als „schwer“ und bei 12,5 % als „leicht“ eingeschätzt. Es zeigten sich allerdings keine Unterschiede zwischen den EPMS-Gruppen („keine“ vs. „leicht / schwer“) in Bezug auf die Größe der echogenen Fläche der SN. In den uns bekannten bisherigen Studien an Erwachsenen (Berg et al., 2001; Jabs et al., 2003; Jabs et al., 2001) konnten dagegen bei Patient*innen mit vergrößerter Fläche der SN signifikant häufiger schwere EPMS festgestellt werden. Auch hier könnte wiederum argumentiert werden, dass unser kleines Sample keine vergrößerte echogene Fläche der SN und damit auch keine erhöhte Vulnerabilität des dopaminergen Systems aufwies.

Im Unterschied zu den Erwachsenenstudien erfolgte in unseren Untersuchungen allerdings nur eine breit kategorisierte Erfassung der bisher aufgetretenen Nebenwirkungen, insbesondere EPMS. Die Anwendung eines der geläufigen ausführlichen Untersuchungsverfahren für Bewegungsstörungen, wie z.B. die Extrapiramidale Symptom-Skala nach Simpson (Simpson, 1970), hätte ggf. eine differenziertere Bewertung zugelassen.

4.2.3 Zusammenhang mit Alter, Erkrankungsdauer sowie Lebenszeitdosis an Antipsychotika

In unseren Untersuchungen ergab sich keine Korrelation zwischen dem Alter der Proband*innen und der echogenen Fläche der SN, was sich mit den Ergebnissen der Studie von Jabs et al. von 2001 deckt (Jabs et al., 2001). Dem gegenüber stehen die unter 4.2.1 bereits genannten Studien, die einen Zusammenhang zwischen der SN-Echogenität und dem Alter feststellten: eine Studie mit dem Ergebnis einer abnehmenden SN-Echogenität über die ersten zehn Lebensjahre (Iova et al., 2004) und zwei Studien mit einer Zunahme der Echogenität über die Lebensspanne (Berg, Becker, et al., 1999; Hagenah et

al., 2010). Die genannten Studien zum Verlauf der Echogenität der SN über die Lebensspanne widersprechen sich aber nicht unbedingt. Möglicherweise folgt die Echogenität der SN einer U-Kurve, d.h. es bestehen hohe Werte bei Neugeborenen, die in den ersten Lebensjahren jedoch abnehmen, um dann ab einem bestimmten Lebensalter wieder anzusteigen. Da sich unsere Proband*innen in einem relativ enggefassten Altersspektrum befanden (14 – 22 Jahre) und die Anzahl an Proband*innen gering war, können wir aus unseren Untersuchungen keine eindeutigen Schlussfolgerungen zum Zusammenhang zwischen der SN-Echogenität und dem Alter ziehen. Es ist aber durchaus möglich, dass wir eine Altersgruppe untersucht haben, die sich bezogen auf die SN-Echogenität quasi auf dem Tiefpunkt dieser U-Kurve befindet. Hinzu kommt die Möglichkeit, dass sich bei Psychosen Veränderungen der SN erst in einem späteren Zeitraum manifestieren und diese daher in unserem Sample nicht erfasst werden konnten. Hierfür wären Verlaufsuntersuchungen sinnvoll.

Das enge Altersspektrum und die geringe Proband*innenzahl kann ebenso eine Erklärung dafür sein, dass sich innerhalb der Patient*innengruppe kein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Größe der echogenen Fläche der SN ergab.

Auch zwischen der Lebenszeitdosis antipsychotischer Medikation und der echogenen Fläche der SN zeigte sich in unseren Untersuchungen kein Zusammenhang. Ein möglicher Grund wurde bereits unter 4.2.1 diskutiert: In der Literatur wird zwar ein neurotoxischer Effekt insbesondere von FGA im Vergleich zu SGA diskutiert (Gil-ad et al., 2001), welcher bei unseren Proband*innen aufgrund der kürzeren Einnahmedauer aber erwartungsgemäß weniger ausgeprägt bzw. nicht vorhanden sein sollte. Man könnte annehmen, dass dieser Effekt erst ab einer Medikamenteneinnahme über mehrere Jahre oder Jahrzehnte zum Tragen kommt. Dieser Effekt zeigte sich in der Erwachsenenstudie von 2001 allerdings nicht, obwohl ein Großteil der Patient*innen mit FGA behandelt war (Jabs et al., 2001).

4.2.4 Zusammenhang mit peripheren Eisenparametern

In unseren Untersuchungen ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der echogenen Fläche der SN und Ferritin, der Transferrinsättigung oder dem CRP-Wert. Es zeigte sich jedoch, gegensätzlich zu unserer Annahme, eine signifikante negative Korrelation zwischen der echogenen Fläche der SN und Eisen sowie Transferrin, d.h. Proband*innen mit niedrigeren Eisen- und Transferrinserumkonzentrationen zeigten eine signifikant größere echogene Fläche der SN und umgekehrt.

Bisherige Studien zeigten gegenteilige Ergebnisse, zumindest was die direkt in SN-Gewebe gemessene Eisenkonzentration angeht. So konnte in Gehirnen von Ratten nach Injektion von Eisen eine erhöhte Eisenkonzentration des SN-Gewebes gemessen werden, die mit einer erhöhten SN-Echogenität im Ultraschall korrelierte (Berg, Grote, et al., 1999; Zhu et al., 2017). Auch in postmortem-Studien an Menschen konnte gezeigt werden, dass die Eisen- und Ferritinkonzentration der SN positiv mit der SN-Echogenität korrelierte (Berg et al., 2002; Zecca et al., 2005). Diese Ergebnisse basieren allerdings wie gesagt auf direkten Messungen an SN-Gewebe, nicht wie in unserer Studie auf peripher gemessenen Eisenparametern.

Bezüglich der peripheren Eisenkonzentration bei schizophrenen Patient*innen wurden in den letzten Jahren widersprüchliche Daten veröffentlicht. Eine Studie konnte erhöhte periphere Eisenkonzentrationen bei schizophrenen Patient*innen im Vergleich zu Kontrollpersonen nachweisen (Cao et al., 2019), eine andere wiederum erniedrigte Eisenseumkonzentrationen (Yanik et al., 2004).

Insbesondere Untersuchungen zum idiopathischen Morbus Parkinson legen nahe, dass die Akkumulation von Eisen einer der zentralen Pathomechanismen sein könnte, der zum Untergang der dopaminergen Neurone der SN führt (Berg et al., 2006; Felleitschin et al., 2003; Hochstrasser et al., 2004; Zhu et al., 2017). Hierbei wird die Katalyse der Bildung von zelltoxischen freien Radikalen durch Eisen angenommen (Jenner et al., 1992; Youdim et al., 1993). Ein erhöhter Eisengehalt der SN und damit oxidativer Stress scheinen jedoch nicht alleine verantwortlich für die veränderte Echogenität zu sein; gleichzeitig werden die Aktivierung von Mikrogliazellen (Berg et al., 2010; Zhu et al., 2017) sowie gliotische Veränderungen (Sadowski et al., 2012; Zhu et al., 2017) als Ursachen diskutiert.

Prinzipiell wird die Eisenkonzentration im Gehirn über verschiedene Mechanismen im Gleichgewicht gehalten, sodass auch bei einer alimentären Unterversorgung an Eisen der Spiegel im ZNS konstant bleiben sollte (Beard & Connor, 2003). Bei Parkinson-Patient*innen konnte allerdings in einer Studie 2018 gezeigt werden, dass periphere und zentrale Eisenparameter mit einer höheren SN-Echogenität korrelierten, was auf einen gesteigerten Eisentransport ins ZNS sowie eine gesteigerte Anreicherung im Gehirn zurückgeführt wird (Yu et al., 2018). Es muss diskutiert werden, ob eine solche Akkumulation von Eisen in der SN (primär oder erst sekundär) bei schizophrenen Erkrankungen im Verlauf des Lebens geschieht und dieser Prozess bei unseren jungen Proband*innen

noch zu keiner sichtbaren Veränderung der SN geführt hat. Hierfür spricht, dass selbst bei gesunden Menschen eine Zunahme der Eisenkonzentration der SN im Verlauf der Kindheit und Adoleszenz beobachtet werden kann, die erst im vierten Lebensjahrzehnt einen stabilen Wert zu erreichen scheint (Zecca et al., 2001).

Da die Konzentration der peripher gemessenen Eisenparameter nicht mit der im ZNS korrelieren muss, könnte zur besseren Abschätzung der zentralen Werte eine MRT-Untersuchung mit eisensensitiven Sequenzen sinnvoll sein. Um zu prüfen, ob die Basalganglien bereits vor Auftreten der im Ultraschall sichtbaren Veränderungen in ihrer Funktion verändert sind, könnten auch funktionelle Untersuchungen wie z.B. fMRT- oder PET-Untersuchungen eingesetzt werden, die ggf. subklinische Veränderungen der Basalganglien zeigen könnten.

4.2.5 Weitere TCS-Ergebnisse

Es zeigte sich kein Gruppenunterschied bezüglich des Durchmessers des dritten Ventrikels zwischen Erkrankten und Kontrollen. Bezüglich der Ventrikelweite gibt es bisher keine beschriebenen Veränderungen, die für Schizophrenie charakteristisch wären. In MRT-Studien wurden allerdings Volumenreduktionen der grauen und weißen Substanz in verschiedenen Gehirnarealen bei gleichzeitiger Erweiterung der Liquorräume bei Erkrankten im Vergleich zu Gesunden festgestellt, die vermutlich bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik begonnen haben (Andreasen et al., 2011; Arango et al., 2012; Klauer et al., 2017). Dies würde bedeuten, dass man bei Erkrankten ggf. schon relativ früh eine Erweiterung des Ventrikelsystems in der TCS feststellen könnte. Dies traf zumindest für den dritten Ventrikel in unserem Sample jedoch nicht zu.

Der NR konnte bei allen Proband*innen eindeutig identifiziert werden, was nicht immer möglich ist (Berg et al., 2008). Veränderungen des NR im transkraniellen Ultraschall sind für das Restless-Legs-Syndrom beschrieben (Berg et al., 2008; Godau & Sojer, 2010), nicht jedoch für Schizophrenie. Das wird auch durch unsere Ergebnisse bestätigt.

Die Raphe zeigte sich bei 26 Patient*innen durchgängig sichtbar (normale Echogenität) und bei 6 unterbrochen sichtbar (leicht verminderte Echogenität), d.h. bei keinem/r der Proband*innen war die Raphe im Ultraschall nicht auffindbar bzw. deutlich hypoechogen (verglichen mit der Echogenität des NR). Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Becker et al., die zwar bei Patient*innen mit unipolarer und auch bipolarer Depression

eine signifikante Reduktion der Raphe-Echogenität feststellen konnten, nicht jedoch bei Patient*innen mit Schizophrenie (Becker, Becker, et al., 1995).

4.3 Limitationen

Insgesamt ist zu bemerken, dass wir eine kleine Fallzahl untersucht haben und das Altersspektrum unserer Studienteilnehmer*innen nicht sehr breit war. Die Ergebnisse können daher keine umfassenden oder allgemeingültigen Erklärungen für bestimmte Phänomene liefern. Die a priori ausgerechnete Stichprobengröße konnte aus verschiedenen Gründen nicht erreicht werden. Ein Grund für die geringen Fallzahlen war im Bereich der Jugendlichen zum einen die relativ niedrige Rate an Aufnahmen von schizophrenen Patient*innen im genannten Zeitraum, zum anderen ein doch recht großer Vorbehalt der Erziehungsberechtigten und/oder Patient*innen insbesondere gegenüber der Ultraschalluntersuchung, der trotz ausführlicher Aufklärung teilweise zur Ablehnung einer Teilnahme führte. Um den Stichprobenumfang zu vergrößern, wurde im Verlauf auf Grundlage eines Amendements das Altersspektrum bis 24 Jahre erweitert, was jedoch erst gegen Ende der Datenerfassung geschah. Dadurch erklärt sich der verhältnismäßig niedrige Anteil an jungen Erwachsenen unter den Teilnehmer*innen. Unsere Post-hoc-Poweranalysen zeigten, dass eine Stichprobengröße von $n = 832$ notwendig gewesen wäre, um bei der vorliegenden Effektstärke statistisch signifikante Gruppenunterschiede finden zu können. Angesichts der sehr geringen Effektstärke und der entsprechend hohen notwendigen Fallzahl ist es fraglich, ob die Unterschiede im klinisch relevanten Bereich liegen und somit eine größer angelegte Studie sinnvoll wäre.

Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass wir unsere Proband*innen nur jeweils einmalig und zu interindividuell verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte untersuchen konnten. Prinzipiell wäre es notwendig, longitudinale Untersuchungen durchzuführen, um entwicklungsbedingte Veränderungen feststellen zu können. Auch fand kein Matching zwischen Patient*innen und Kontrollproband*innen bezüglich der IQ-Werte statt, was ebenfalls eine Fehlerquelle darstellt.

Eine weitere Limitation besteht dadurch, dass jede Ultraschalluntersuchung abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und dadurch fehleranfällig ist. Auch die Auswertung der Ultraschallbilder ist letztendlich abhängig von der Einschätzung des Untersuchers. Wir versuchten, diese Fehlerquellen dadurch zu minimieren, dass die Ultraschalluntersuchungen nur durch speziell geschultes Personal nach standardisierten Methoden

durchgeführt wurden und die Auswertung zusätzlich durch zwei verblindete Mitarbeiterinnen erfolgte. Letztendlich war die Übereinstimmung der Rater bezüglich der SN gut.

Prinzipiell könnten auch komorbide Erkrankungen unserer Patient*innen die Ergebnisse beeinflusst haben. Jedoch ist eine Veränderung der SN-Echogenität in Zusammenhang mit den komorbiden Erkrankungen (abgesehen von ADHS) unserer Patient*innen bisher nicht beschrieben worden. Es war auf Grund der geringen Fallzahl nicht möglich, hier noch weiter in Subgruppen zu unterteilen. Allerdings wurden Fragebogendaten zu klinischen Symptomen verschiedener Bereiche in korrelativen Analysen bezüglich eines Zusammenhangs mit TCS-Parametern untersucht.

Ein zentraler Kritikpunkt bezüglich der Aussagekraft zum Zusammenhang von EPMS und SN-Echogenität ist die nur breit kategorisierte Erfassung der bisher aufgetretenen Nebenwirkungen. Die Anwendung eines der geläufigen ausführlichen Untersuchungsverfahren für Bewegungsstörungen, wie z.B. der Extrapiramidale Symptom-Skala nach Simpson (Simpson, 1970), hätte ggf. eine differenziertere Bewertung der EPMS zugelassen. Dies gilt allerdings nur für den aktuellen Zeitpunkt der Untersuchung und nicht für die gesamte Anamnese bezüglich EPMS, die wir ebenfalls erfassten.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Bisherige Untersuchungen bei erwachsenen Patient*innen mit Erkrankungen aus dem Schizophrenie-Spektrum zeigten eine vergrößerte SN-Fläche bei Patient*innen sowie einen Zusammenhang zwischen der SN-Fläche und stärker ausgeprägten extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen unter Antipsychotikatherapie.

In der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, inwiefern die Echogenität der SN als Biomarker für Erkrankungen aus dem psychotischen Formenkreis und als Korrelat psychopharmakologischer Nebenwirkungen bei Jugendlichen und Adoleszenten herangezogen werden kann. Des Weiteren wurde der Einfluss von Alter, Krankheitsdauer sowie Antipsychotika-Lebenszeitdosis auf die SN-Echogenität untersucht sowie Zusammenhänge mit peripheren Eisenparametern.

Methode: Es wurden insgesamt 16 stationär behandelte Patient*innen zwischen 14 – 22 Jahren mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis sowie nach Alter und Geschlecht gematchte gesunde Kontrollen mittels TCS untersucht. Die Beurteilung der TCS-Parameter erfolgte durch 3 verblindete Rater. Aus peripher entnommenem Blut wurden Parameter des Eisenhaushalts bestimmt.

Ergebnisse: Es konnten entgegen der Hypothese keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Echogenität der SN im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Bezüglich der Schwere der beobachteten EPMS ergab sich entgegen der Hypothese und im Kontrast zu Befunden bei Erwachsenen kein Zusammenhang mit der SN-Echogenität. Das Alter der Proband*innen, die Krankheitsdauer sowie die Dosis der eingenommenen Antipsychotika zeigten ebenso keine Zusammenhänge mit der SN-Echogenität.

Interessanterweise zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen der echo-genen Fläche der SN und Eisen sowie Transferrin, d.h. Proband*innen mit niedrigeren Eisen- und Transferrinserumkonzentrationen zeigten eine signifikant größere echogene Fläche der SN und umgekehrt. Es zeigten sich jedoch positive Zusammenhänge auf Trendlevel zwischen der Echogenität der SN und der „General Psychopathology“ – Skala der PANSS sowie mit dem PANSS-Gesamtwert, was darauf hinweist, dass Psychosepatient*innen mit stärker ausgeprägter motorischer Symptomatik ggf. eine Untergruppe darstellen, bei der eine besondere Vulnerabilität des dopaminergen Systems vorliegt.

Conclusion: Im Jugend- und jungen Erwachsenenalter eignet sich die SN-Echogenität vermutlich nicht als Biomarker der Erkrankung oder für die Prädiktion von Nebenwirkungen antipsychotischer Medikation. Möglicherweise manifestiert sich eine erhöhte Echogenität der SN, welche als Zeichen für eine Schädigung der dopaminergen Neurone der Basalganglien gesehen wird, bei schizophrenen Psychosen erst im Verlauf der Krankheit. Da wir die Studienteilnehmer*innen nur zu einem einzigen Zeitpunkt im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte untersuchten, kann keine Aussage über den weiteren Verlauf getroffen werden. Hierfür wären longitudinale Untersuchungen zielführend, da nur so mögliche entwicklungsbedingte Veränderungen festgestellt werden können.

Literaturverzeichnis

Andreasen, N. C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D., & Flaum, M. (1995). Symptoms of schizophrenia: Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*, 52(5), 341-351.

Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Magnotta, V., Pierson, R., Ziebell, S., & Ho, B. C. (2011, Oct 1). Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 70(7), 672-679.

American Psychiatric Association (2014). *Diagnostisches und statistisches manual psychischer Störungen–DSM-5®*. Hogrefe Verlag.

Arango, C., Rapado-Castro, M., Reig, S., Castro-Fornieles, J., González-Pinto, A., Otero, S., Baeza, I., Moreno, C., Graell, M., & Janssen, J. (2012). Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 69(1), 16-26.

Atkins, M., Burgess, A., Bottomley, C., & Riccio, M. (1997). Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatric Bulletin*, 21(4), 224-226.

Bachmann, C. J., Lempp, T., Glaeske, G., & Hoffmann, F. (2014, January 17, 2014). Antipsychotika-Verordnungen bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Arztebl International*, 111(3), 25-34.

Barr, A. M., Honer, W. G., Johnson, J. L., Wu, T. K., & Procyshyn, R. M. (2010, Dec). A comparison of antipsychotic drug-defined daily doses versus chlorpromazine equivalent doses in patients with or without extrapyramidal motor symptoms. *J Clin Psychopharmacol*, 30(6), 741-743.

Beard, J. L., & Connor, J. R. (2003). Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr*, 23(1), 41-58.

Becker, G., Becker, T., Struck, M., Lindner, A., Burzer, K., Retz, W., Bogdahn, U., & Beckmann, H. (1995, Aug 1). Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry*, 38(3), 180-184.

Becker, G., & Berg, D. (2001, Jan). Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord*, 16(1), 23-32.

Becker, G., Berg, D., Francis, M., & Naumann, M. (2001, Dec 26). Evidence for disturbances of copper metabolism in dystonia: from the image towards a new concept. *Neurology*, *57*(12), 2290-2294.

Becker, G., Berg, D., Rausch, W. D., Lange, H. K., Riederer, P., & Reiners, K. (1999, Aug). Increased tissue copper and manganese content in the lentiform nucleus in primary adult-onset dystonia. *Ann Neurol*, *46*(2), 260-263.

Becker, G., Seufert, J., Bogdahn, U., Reichmann, H., & Reiners, K. (1995, Jan). Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*, *45*(1), 182-184.

Benkert, O., & Hippus, H. (2012). *Kompndium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer-Verlag.

Berg, D., Becker, G., Zeiler, B., Tucha, O., Hofmann, E., Preier, M., Benz, P., Jost, W., Reiners, K., & Lange, K. W. (1999, Sep 22). Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*, *53*(5), 1026-1031.

Berg, D., Behnke, S., & Walter, U. (2006, Feb). Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations. *Ultraschall Med*, *27*(1), 12-19.

Berg, D., Godau, J., Riederer, P., Gerlach, M., & Arzberger, T. (2010, Nov). Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm (Vienna)*, *117*(11), 1287-1292.

Berg, D., Godau, J., & Walter, U. (2008, Nov). Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*, *7*(11), 1044-1055.

Berg, D., Grote, C., Rausch, W. D., Maurer, M., Wesemann, W., Riederer, P., & Becker, G. (1999, Jul). Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, *25*(6), 901-904.

Berg, D., Hochstrasser, H., Schweitzer, K. J., & Riess, O. (2006, March 01). Disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease — ultrasonography as a biomarker [journal article]. *Neurotoxicity Research*, *9*(1), 1-13.

Berg, D., Jabs, B., Mershdorf, U., Beckmann, H., & Becker, G. (2001, Sep 15). Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry*, *50*(6), 463-467.

Berg, D., Roggendorf, W., Schroder, U., Klein, R., Tatschner, T., Benz, P., Tucha, O., Preier, M., Lange, K. W., Reiners, K., et al. (2002, Jun). Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol*, 59(6), 999-1005.

Berg, D., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt, I., Schweitzer, K., Stockner, H., Wollenweber, F., Gaenslen, A., Mahlknecht, P., & Spiegel, J. (2011). Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol*, 68(7), 932-937.

Berg, D., Siefker, C., & Becker, G. (2001, August 01). Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings [journal article]. *J Neurol*, 248(8), 684-689.

Berg, D., Steinberger, J. D., Warren Olanow, C., Naidich, T. P., & Yousry, T. A. (2011, May). Milestones in magnetic resonance imaging and transcranial sonography of movement disorders. *Mov Disord*, 26(6), 979-992.

Blair, D., & Dauner, A. (1992). Extrapyramidal symptoms are serious side-effects of antipsychotic and other drugs. *The Nurse Practitioner*, 17(11), 56, 62-54, 67.

Bleuler, E. (1908). Die Prognose der Dementia praecox (Schizophrenie-Gruppe). *Allg Z f Psychiat Psychisch-Gerichtliche Medizin*, 65, 436-464.

Bogdahn, U., Becker, G., Winkler, J., Greiner, K., Perez, J., & Meurers, B. (1990, Dec). Transcranial color-coded real-time sonography in adults. *Stroke*, 21(12), 1680-1688.

Braak, H., & Del Tredici, K. (2010, // 01.03.2010). Pathophysiologie des sporadischen Morbus Parkinson* [Pathophysiology of Sporadic Parkinson's Disease]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 78(S 01), S2-S4.

Bradbury, M. (1997). Transport of iron in the blood-brain-cerebrospinal fluid system. *J Neurochem*, 69(2), 443-454.

Bullmore, E., Frangou, S., & Murray, R. (1997). The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. *Schizophr Res*, 28(2-3), 143-156.

Cahn, W., Rais, M., Stigter, F. P., van Haren, N. E., Caspers, E., Hulshoff Pol, H. E., Xu, Z., Schnack, H. G., & Kahn, R. S. (2009, Feb). Psychosis and brain volume changes during the first five years of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19(2), 147-151.

Cao, B., Yan, L., Ma, J., Jin, M., Park, C., Nozari, Y., Kazmierczak, O. P., Zuckerman, H., Lee, Y., Pan, Z., et al. (2019, Jan). Comparison of serum essential trace metals between patients with schizophrenia and healthy controls. *J Trace Elem Med Biol*, 51, 79-85.

Casey, D. E. (1991). Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res*, 4(2), 109-120.

Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J., & Whiteford, H. A. (2018). Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull*, 44(6), 1195-1203.

Cicchetti, D. V. (1994). Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol Assess*, 6(4), 284.

Correll, C. U. (2008). Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *Focus*, 6(3), 368-378.

Correll, C. U., Penzner, J. B., Parikh, U. H., Mughal, T., Javed, T., Carbon, M., & Malhotra, A. K. (2006). Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 15(1), 177-206.

Danivas, V., & Venkatasubramanian, G. (2013). Current perspectives on chlorpromazine equivalents: comparing apples and oranges! *Indian journal of psychiatry*, 55(2), 207.

Davis, J., Eyre, H., Jacka, F. N., Dodd, S., Dean, O., McEwen, S., Debnath, M., McGrath, J., Maes, M., & Amminger, P. (2016). A review of vulnerability and risks for schizophrenia: beyond the two hit hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 65, 185-194.

De Domenico, I., Ward, D. M., & Kaplan, J. (2008). Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(1), 72-81.

Doepf, F., Plotkin, M., Siegel, L., Kivi, A., Gruber, D., Lobsien, E., Kupsch, A., & Schreiber, S. J. (2008, Feb 15). Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord*, 23(3), 405-410.

Döpfner, M., & Lehmkuhl, G. (2003). Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS-KJ). *Praxis Kinderpsychol Kinderpsychiatrie*, 46, 519-547.

Drepper, C., Geissler, J., Pastura, G., Yilmaz, R., Berg, D., Romanos, M., & Gerlach, M. (2017, Oct 30). Transcranial sonography in psychiatry as a potential tool in diagnosis and research. *World J Biol Psychiatry*, 1-13.

Driver, D. I., Gogtay, N., & Rapoport, J. L. (2013). Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 22(4), 539-555.

Falkai, P. (2016). Praxishandbuch Schizophrenie–Diagnostik Therapie Versorgungsstrukturen. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie*, 84(10), 632-632.

Fathinia, P., Hermann, A., Reuner, U., Kassubek, J., Storch, A., & Ludolph, A. C. (2013, Feb). Parkinson's disease-like midbrain hyperechogenicity is frequent in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 260(2), 454-457.

Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, 17(4), 319-334.

Felltschin, B., Bauer, P., Walter, U., Behnke, S., Spiegel, J., Csoti, I., Sommer, U., Zeiler, B., Becker, G., Riess, O., et al. (2003, Nov 27). Screening for mutations of the ferritin light and heavy genes in Parkinson's disease patients with hyperechogenicity of the substantia nigra. *Neurosci Lett*, 352(1), 53-56.

Fernández-Gil, M. Á., Palacios-Bote, R., Leo-Barahona, M., & Mora-Encinas, J. (2010). Anatomy of the brainstem: a gaze into the stem of life. *Semin Ultrasound CT MR* 31(3):196-219.

Fields, J. H., Grochowski, S., Lindenmayer, J. P., Kay, S. R., Grosz, D., Hyman, R. B., & Alexander, G. (1994, Feb). Assessing positive and negative symptoms in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 151(2), 249-253.

Frohlich, J., & Van Horn, J. D. (2014, Apr). Reviewing the Ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 28(4), 287-302.

Gaebel, W., Hasan, A., & Falkai, P. (2019). *S3-Leitlinie Schizophrenie*. Springer-Verlag.

Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., & Bebbington, P. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Bmj*, 321(7273), 1371-1376.

Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1991). Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 54(5), 388-396.

Gil-ad, I., Shtauf, B., Shiloh, R., & Weizman, A. (2001). Evaluation of the neurotoxic activity of typical and atypical neuroleptics: relevance to iatrogenic extrapyramidal symptoms. *Cell Mol Neurobiol*, 21(6), 705-716.

Godau, J., & Berg, D. (2010, Feb). Role of transcranial ultrasound in the diagnosis of movement disorders. *Neuroimaging Clin N Am*, 20(1), 87-101.

Godau, J., & Sojer, M. (2010). Transcranial sonography in restless legs syndrome. In *Int Rev Neurobiol* (Vol. 90, pp. 199-215). Elsevier.

Goetz, C. G., & Klawans, H. L. (1981). Drug-induced extrapyramidal disorders-a neuropsychiatric interface. *J Clin Psychopharmacol*, 1(5), 297-303.

Gottesman, I. I., & Erlenmeyer-Kimling, L. (2001, 2001/08/01). Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophr Res*, 51(1), 93-102.

Häfner, H., & an der Heiden, W. (1997). Epidemiology of schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 42(2), 139-151.

Häfner, H., Hambrecht, M., Löffler, W., Munk-Jørgensen, P., & Riecher-Rössler, A. (1998). Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. *Psychol Med*, 28(2), 351-365.

Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., & Riecher-Rössler, A. (1993). The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *The British journal of psychiatry*, 162(1), 80-86.

Hagenah, J., König, I. R., Sperner, J., Wessel, L., Seidel, G., Condefer, K., Saunders-Pullman, R., Klein, C., & Brüggemann, N. (2010). Life-long increase of substantia nigra hyperechogenicity in transcranial sonography. *Neuroimage*, 51(1), 28-32.

Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426.

Hochstrasser, H., Bauer, P., Walter, U., Behnke, S., Spiegel, J., Csoti, I., Zeiler, B., Bornemann, A., Pahnke, J., Becker, G., et al. (2004, Nov 23). Ceruloplasmin gene

variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology*, 63(10), 1912-1917.

Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012, Aug). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 69(8), 776-786.

Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. M. (2017). The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 81(1), 9-20.

Immonen, J., Jääskeläinen, E., Korpela, H., & Miettunen, J. (2017). Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early intervention in psychiatry*, 11(6), 453-460.

Ingenkamp, K.-H. (2007). *Lehrbuch der pädagogischen Diagnostik*.

Iova, A., Garmashov, A., Androuchtchenko, N., Kehrer, M., Berg, D., Becker, G., & Garmashov, Y. (2004). Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. *J Neurol*, 251(12), 1451-1454.

Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., & Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 39(6), 1296-1306.

Jabs, B. E., Bartsch, A. J., & Pfulmann, B. (2003, Jun). Susceptibility to neuroleptic-induced parkinsonism--age and increased substantia nigra echogenicity as putative risk factors. *Eur Psychiatry*, 18(4), 177-181.

Jabs, B. E., Berg, D., Merschedorf, U., Bartsch, A. J., & Pfulmann, B. (2001). Differences in substantia nigra echogenicity of nosological subtypes within the schizophrenic spectrum. A preliminary transcranial ultrasound study. *Neuropsychobiology*, 44(4), 183-186.

Javitt, D. C. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 47(1), 4-16.

Jenner, P., Dexter, D. T., Sian, J., Schapira, A. H. V., & Marsden, C. D. (1992). Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental lewy body disease. *Ann Neurol*, 32(S1), S82-S87.

Johnson, M. B., & Stevens, B. (2018, Feb 22). Pruning hypothesis comes of age. *Nature*, 554(7693), 438-439.

Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2), 261-276.

Kay, S. R., Opler, L. A., & Lindenmayer, J. P. (1988, Jan). Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res*, 23(1), 99-110.

Kern, R., Perren, F., Kreisel, S., Szabo, K., Hennerici, M., & Meairs, S. (2005, Mar). Multiplanar transcranial ultrasound imaging: standards, landmarks and correlation with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Med Biol*, 31(3), 311-315.

Klauser, P., Baker, S. T., Cropley, V. L., Bousman, C., Fornito, A., Cocchi, L., Fullerton, J. M., Rasser, P., Schall, U., & Henskens, F. (2017). White matter disruptions in schizophrenia are spatially widespread and topologically converge on brain network hubs. *Schizophr Bull*, 43(2), 425-435.

Kolevski, G., Petrov, I., & Petrova, V. (2007, Apr). Transcranial sonography in the evaluation of Parkinson disease. *J Ultrasound Med*, 26(4), 509-512.

Kraepelin, E. (1913). *Lehrbuch der Psychiatrie* (8 ed.). Barth.

Krauel, K., Feldhaus, H. C., Simon, A., Rehe, C., Glaser, M., Flechtner, H. H., Heinze, H. J., & Niehaus, L. (2010, Aug 15). Increased echogenicity of the substantia nigra in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 68(4), 352-358.

Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 159-174.

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*, 373(9657), 31-41.

Lewis, D. A., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*, 25(1), 409-432.

Lewis, D. A., & Lieberman, J. A. (2000). Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*, 28(2), 325-334.

Li, D. H., He, Y. C., Liu, J., & Chen, S. D. (2016, Feb 16). Diagnostic Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra in Parkinson's disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*, 6, 20863.

Lieberman, J. A., Kane, J. M., & Alvir, J. (1987, April 01). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia [journal article]. *Psychopharmacology (Berl)*, 91(4), 415-433.

Maor-Nof, M., & Yaron, A. (2013, Dec). Neurite pruning and neuronal cell death: spatial regulation of shared destruction programs. *Curr Opin Neurobiol*, 23(6), 990-996.

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 30(1), 67-76.

Meißner, D., & Arndt, T. (2019). Eisen. In A. M. Gressner & T. Arndt (Eds.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (pp. 754-756). Springer Berlin Heidelberg.

Messias, E. L., Chen, C.-Y., & Eaton, W. W. (2007). Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am*, 30(3), 323-338.

Mijajlovic, M. D., Tsivgoulis, G., & Sternic, N. (2014, Dec). Transcranial brain parenchymal sonography in neurodegenerative and psychiatric diseases. *J Ultrasound Med*, 33(12), 2061-2068.

Naumann, M., Becker, G., Toyka, K. V., Supprian, T., & Reiners, K. (1996, Nov). Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology*, 47(5), 1284-1290.

Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A. M., Wood, S. J., Bullmore, E., & Lawrie, S. M. (2011). Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*, 70(1), 88-96.

Petermann, F., & Petermann, U. (2011). Wechsler Intelligence Scale for Children®—Fourth Edition. *Frankfurt a. M.: Pearson Assessment*.

Postert, T., Lack, B., Kuhn, W., Jergas, M., Andrich, J., Braun, B., Przuntek, H., Sprengelmeyer, R., Agelink, M., & Buttner, T. (1999, Oct). Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(4), 457-462.

Prati, P., Bignamini, A., Coppo, L., Naldi, A., Comi, C., Cantello, R., Gusmaroli, G., & Walter, U. (2017, Jul). The measuring of substantia nigra hyperechogenicity in an Italian

cohort of Parkinson disease patients: a case/control study (NOBIS Study). *J Neural Transm (Vienna)*, 124(7), 869-879.

Puls, I., Berg, D., Maurer, M., Schliesser, M., Hetzel, G., & Becker, G. (2000, Feb). Transcranial sonography of the brain parenchyma: comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging. *Ultrasound Med Biol*, 26(2), 189-194.

Pulver, A. E. (2000). Search for schizophrenia susceptibility genes. *Biol Psychiatry*, 47(3), 221-230.

Remschmidt, H., Schmidt, M. H., & Poustka, F. (2006). Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes-und Jugendalters nach ICD-10 der WHO: mit einem synoptischen Vergleich von ICD-10 mit DSM-IV.

Ressner, P., Skoloudik, D., Hlustik, P., & Kanovsky, P. (2007, Apr). Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging*, 17(2), 164-167.

Riccomagno, M. M., & Kolodkin, A. L. (2015). Sculpting neural circuits by axon and dendrite pruning. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 31, 779-805.

Rinne, J. O., Mlic, J. R., Paljärvi, L., & Rinne, U. K. (1989). Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol*, 26(1), 47-50.

Ripke, S., O'Dushlaine, C., Chambert, K., Moran, J. L., Kähler, A. K., Akterin, S., Bergen, S. E., Collins, A. L., Crowley, J. J., Fromer, M., et al. (2013, 08/25/online). Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia [Article]. *Nat Genet*, 45, 1150.

Romanos, M., Weise, D., Schliesser, M., Schecklmann, M., Löffler, J., Warnke, A., Gerlach, M., Classen, J., & Mehler-Wex, C. (2010, Jan). Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 35(1), 55-58.

Rösler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Thome, J., Supprian, T., Nissen, T., Stieglitz, R.-D., Blocher, D., Hengesach, G., & Trott, G. (2004). Instrumente zur Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. Tools for the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Der Nervenarzt*, 75(9), 888-895.

Rösler, M., Retz-Junginger, P., Retz, W., & Stieglitz, R. (2008). HASE–Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene. *Göttingen: Hogrefe*.

Ross, R. G., Heinlein, S., & Tregellas, H. (2006). High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res*, 88(1-3), 90-95.

Rund, B. (2014). Does active psychosis cause neurobiological pathology? A critical review of the neurotoxicity hypothesis. *Psychol Med*, 44(8), 1577-1590.

Rybakowski, J. K., Vansteelandt, K., Remlinger-Molenda, A., Fleischhacker, W. W., Kahn, R. S., & Peuskens, J. (2014, Sep). Extrapiramidal symptoms during treatment of first schizophrenia episode: results from EUFEST. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24(9), 1500-1505.

Sadowski, K., Szlachta, K., Serafin-Krol, M., Galazka-Friedman, J., & Friedman, A. (2012, Mar). Brain tissue echogenicity--implications for substantia nigra studies in parkinsonian patients. *J Neural Transm (Vienna)*, 119(3), 363-367.

Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2(5).

Sanzaro, E., & Iemolo, F. (2016, Mar). Transcranial sonography in movement disorders: an interesting tool for diagnostic perspectives. *Neurol Sci*, 37(3), 373-376.

Savica, R., Grossardt, B. R., Bower, J. H., Ahlskog, J. E., Mielke, M. M., & Rocca, W. A. (2017, Feb). Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord*, 32(2), 227-234.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C., Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K.-H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., et al. (2014, 07/22/online). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci [Article]. *Nature*, 511, 421.

Schmitt, A., Malchow, B., Hasan, A., & Fallkai, P. (2014). The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers in neuroscience*, 8, 19.

Schneider S, U. S., Markgraf J. (2009). Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. *Springer Verlag*.

Schoning, M., Grunert, D., & Stier, B. (1989, Apr). [Transcranial duplex sonography through intact bone: a new diagnostic procedure]. *Ultraschall Med*, 10(2), 66-71. (Transkranielle Duplexsonographie durch den intakten Knochen: ein neues diagnostisches Verfahren.)

Schulz, J., Sundin, J., Leask, S., & Done, D. J. (2014). Risk of adult schizophrenia and its relationship to childhood IQ in the 1958 British birth cohort. *Schizophr Bull*, 40(1), 143-151.

Seeman, P. (2011, Apr). All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2(high) receptors. *CNS Neurosci Ther*, 17(2), 118-132.

Seeman, P. (2013, Sep). Schizophrenia and dopamine receptors. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23(9), 999-1009.

Seeman, P., Bzowej, N. H., Guan, H. C., Bergeron, C., Becker, L. E., Reynolds, G. P., Bird, E., Riederer, P., Jellinger, K., & Watanabe, S. (1987). Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse*, 1(5), 399-404.

Shayegan, D. K., & Stahl, S. M. (2004). Atypical antipsychotics: matching receptor profile to individual patient's clinical profile. *CNS spectrums*, 9(S11), 6-14.

Simeone, J. C., Ward, A. J., Rotella, P., Collins, J., & Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990– 2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*, 15(1), 193.

Simpson, M. (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand*, 45(S212), 11-19.

Skoloudik, D., Fadrna, T., Bartova, P., Langova, K., Ressner, P., Zapletalova, O., Hlustik, P., Herzig, R., & Kannovsky, P. (2007, Sep). Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med Biol*, 33(9), 1347-1352.

Starzer, M. S. K., Nordentoft, M., & Hjorthøj, C. (2018). Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis. *Am J Psychiatry*, 175(4), 343-350.

Stigler, K. A., Potenza, M. N., & McDougale, C. J. (2001). Tolerability profile of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs*, 3(12), 927-942.

Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60(12), 1187-1192.

Sun, E. R., Chen, C. A., Ho, G., Earley, C. J., & Allen, R. P. (1998). Iron and the restless legs syndrome. *Sleep*, 21(4), 381-387.

Svetel, M., Mijajlovic, M., Tomic, A., Kresojevic, N., Pekmezovic, T., & Kostic, V. S. (2012, Mar). Transcranial sonography in Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 18(3), 234-238.

Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A. W., & Rapoport, J. L. (2001, Sep 25). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(20), 11650-11655.

Trepel, M. (2015). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Elsevier, Urban & Fischer Verlag.

Unnewehr, S., Schneider, S., & Margraf, J. (2013). *Kinder-DIPS: diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes-und Jugendalter*. Springer-Verlag.

Uranga, R. M., & Salvador, G. A. (2018). Unraveling the Burden of Iron in Neurodegeneration: Intersections with Amyloid Beta Peptide Pathology. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2850341.

Van Domburg, P. H. M. F., & ten Donkelaar, H. J. (1991). The human substantia nigra and ventral tegmental area. In *The Human Substantia Nigra and Ventral Tegmental Area* (pp. 32-69). Springer.

Van Rossum, J. (1966). The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 160(2), 492.

Vlaar, A. M., Bouwmans, A., Mess, W. H., Tromp, S. C., & Weber, W. E. (2009, Apr). Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes: a systematic review. *J Neurol*, 256(4), 530-538.

Walter, U., Behnke, S., Eyding, J., Niehaus, L., Postert, T., Seidel, G., & Berg, D. (2007, Jan). Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol*, 33(1), 15-25.

Walter, U., Hoepfner, J., Prudente-Morrissey, L., Horowski, S., Herpertz, S. C., & Benecke, R. (2007, Jul). Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain*, 130(Pt 7), 1799-1807.

Walter, U., Kanowski, M., Kaufmann, J., Grossmann, A., Benecke, R., & Niehaus, L. (2008, Apr 1). Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study. *Neuroimage*, 40(2), 551-558.

Walter, U., Wagner, S., Horowski, S., Benecke, R., & Zettl, U. K. (2009). Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 73(13), 1010-1017.

Wang, J., & Pantopoulos, K. (2011). Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*, 434(3), 365-381.

Watts, C. (1985). A long-term follow-up of schizophrenic patients: 1946–1983. *The Journal of clinical psychiatry*.

Weiß, R. H. (1987). Grundintelligenztest CFT 20. *Hogrefe, Göttingen*.

Welham, J. L., Thomis, R. J., & McGrath, J. J. (2004). Age-at-first-registration for affective psychosis and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 30(4), 849-853.

World Health Organization (2001). *The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope*. World Health Organization.

World Health Organization (2004). ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision.

Wirtz, M. A., & Strohmer, J. (2016). Dorsch-Lexikon der Psychologie. *H. Huber*.

Wittchen, H.-U., Fydrich, T., Wittchen, H.-U., & Zaudig, M. (1997). *SKID: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV; Achse I und II.. Achse I: psychische Störungen*. SKID-I. *Hogrefe*.

Yanik, M., Kocyigit, A., Tutkun, H., Vural, H., & Herken, H. (2004, May). Plasma manganese, selenium, zinc, copper, and iron concentrations in patients with schizophrenia. *Biol Trace Elem Res*, 98(2), 109-117.

Youdim, M. H., Ben-Shachar, D., Eshel, G., Finberg, J. M., & Riederer, P. (1993). The neurotoxicity of iron and nitric oxide: relevance to the etiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 60, 259-266.

Yu, S. Y., Cao, C. J., Zuo, L. J., Chen, Z. J., Lian, T. H., Wang, F., Hu, Y., Piao, Y. S., Li, L. X., Guo, P., et al. (2018, Jan 17). Clinical features and dysfunctions of iron metabolism in Parkinson disease patients with hyper echogenicity in substantia nigra: a cross-sectional study. *BMC Neurol*, 18(1), 9.

Zecca, L., Berg, D., Arzberger, T., Ruprecht, P., Rausch, W. D., Musicco, M., Tampellini, D., Riederer, P., Gerlach, M., & Becker, G. (2005, Oct). In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord*, 20(10), 1278-1285.

Zecca, L., Gallorini, M., Schünemann, V., Trautwein, A. X., Gerlach, M., Riederer, P., Vezzoni, P., & Tampellini, D. (2001). Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. *J Neurochem*, 76(6), 1766-1773.

Zhang, J.-P., Gallego, J. A., Robinson, D. G., Malhotra, A. K., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16(6), 1205-1218.

Zhang, Y., Larcher, K. M.-H., Misic, B., & Dagher, A. (2017). Anatomical and functional organization of the human substantia nigra and its connections. *Elife*, 6, e26653.

Zhu, Y., Wang, B., Tao, K., Yang, H., Wang, Y., Zhou, T., Yang, Y., Yuan, L., Liu, X., & Duan, Y. (2017). Iron accumulation and microglia activation contribute to substantia nigra hyperechogenicity in the 6-OHDA-induced rat model of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 36, 76-82.

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

Zucca, F. A., Basso, E., Cupaioli, F. A., Ferrari, E., Sulzer, D., Casella, L., & Zecca, L. (2014, Jan). Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. *Neurotox Res*, 25(1), 13-23.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Koronarschnitt des Hirnstamms	9
Abbildung 2 – Darstellungen des Hirnstamms	9
Abbildung 3 –TCS-Schallebenen	21
Abbildung 4 - Mesencephale Ebene im Ultraschallbild	22
Abbildung 5 – Thalamusebene im Ultraschallbild	23
Abbildung 6 – Echogene Fläche der SN	35
Abbildung 7 – Zusammenhang zwischen antipsychotischer Lebenszeitdosis und EPMS.	36
Abbildung 8 – Durchmesser des dritten Ventrikels	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Diagnostische Unterformen nach ICD-10 und DSM-5	2
Tabelle 2 - Durchgeführte Testverfahren	20
Tabelle 3 - Systemeinstellungen MyLab25Gold.....	20
Tabelle 4 - Im Ultraschall bestimmte Strukturen	24
Tabelle 5 - Methoden und erhobene Parameter	26
Tabelle 6 - Einstufung der Korrelationskoeffizienten angelehnt an Zöfel.....	28
Tabelle 7 - Alters-, IQ- und Geschlechtsverteilung der Proband*innen und Werte der ADHS-Fragebögen.....	31
Tabelle 8 - Übersicht Eisenparameter.....	31
Tabelle 9 - ICD-10-Diagnosen der Patient*innengruppe.....	32
Tabelle 10 - Komorbiditäten der Patient*innengruppe	32
Tabelle 11 - Medikation der Patient*innengruppe	33
Tabelle 12 - Nebenwirkungen unter Medikation der Patient*innengruppe.....	34
Tabelle 13 - Lebenszeitdosis in mg Chlorpromazinäquivalent (CPZeq)	34
Tabelle 14 - Übersicht aller erhobenen TCS-Parameter.....	38

Danksagung

Diese Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. M. Romanos) erstellt.

Besonders danken möchte ich an erster Stelle Herrn Prof. Romanos für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit sowie Frau Dr. Julia Geißler, die mir eine unglaubliche Hilfe in allen Bereichen war und mich vom ersten Sono-Kurs bis hin zur Korrektur der fertigen Arbeit begleitet hat (von der Statistik ganz zu schweigen). Danke, dass du immer erreichbar warst, immer wieder Lösungen für meine Fragen gefunden hast und dabei nie deine gute Laune verloren hast, obwohl du selbst mehr als genug Arbeit hattest.

Zudem möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Deckert bedanken, der es mir ermöglichte, auch Patient*innen seiner Klinik in die Untersuchungen mit einzuschließen, und der mich besonders in den letzten Monaten immer wieder motiviert hat, voranzukommen.

Danke an Zuzanna Fouskova für die große Unterstützung bei der Auswertung (vor allem wenn „der Gerät“ nicht so wollte wie ich) sowie an Antonia Stanean und Anna Slysčak für die Hilfe bei den Messungen, Blutentnahmen und der Rekrutierung von Patient*innen. Vielen Dank an Maria Matentzoglou für die schnelle und kompetente Hilfe bei der Formatierung sowie an Julia Holweck für das Korrekturlesen in rekordverdächtiger Zeit.

Ein großer Dank geht zudem an meine Familie und meine Freund*innen und Kolleg*innen: Ihr habt mich auf unterschiedliche Weise unterstützt, hattet immer ein offenes Ohr für mich und habt mir immer wieder ermöglicht, auch zu nicht gerade idealen Zeitpunkten frei zu nehmen, um zu schreiben (wobei ich hier nochmal betonen möchte, niemals „Sonderurlaub“ bekommen zu haben).

Zuletzt geht ein großes Dankeschön an die Patient*innen sowie die Kontrollproband*innen, die sich bereit erklärt haben, uns ihre Daten zur Verfügung zu stellen.

Lebenslauf

Name: Barbara Christiane Hütz

Berufliche Weiterbildung

09.09.2019	Anerkennung als Fachärztin für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Seit 09/2017	Weiterbildung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg
Seit 03/2016	Dissertation bei Prof. Dr. Romanos
09/2013 – 09/2017	Weiterbildung in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg

Studium

29.06.2013	Approbation als Ärztin
05.06.2013	Zweite Ärztliche Prüfung
10/2008 – 06/2013	Klinisches Studium an der Universität Würzburg
20.08.2008	Erste Ärztliche Prüfung
10/2006 - 08/2008	Vorklinisches Studium an der Universität Würzburg

Schullaufbahn

30.06.2006	Allgemeine Hochschulreife
09/1997 – 06/2006	Gymnasium Miesbach
12/1994 – 09/1997	Grundschule Schliersee
09/1993 – 12/1994	Grundschule Miesbach

Würzburg, 15.12.2020

Barbara Hütz