

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und  
Jugendpsychiatrie, Psychosomatik u. Psychotherapie  
des Universitätsklinikums Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Marcel Romanos

# Multimodale Verfahren zum Eisenstoffwechsel bei ADHS – Vergleichende Bildgebung

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von  
Lisa Doreen Eckert  
aus  
Würzburg

Würzburg, Mai 2023



**Referent:** Univ.-Prof. Dr. Med. Marcel Romanos  
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik  
und Psychotherapie

**Korreferentin:** Prof. Dr. rer. nat. Angelika Schmitt-Böhrer  
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2023

Die Promoventin ist Ärztin

# Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. M. Romanos danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte Unterstützung.

Außerdem bedanke ich mich herzlich bei Frau Dr. rer. nat. Julia Geißler, die mir während der Arbeit mit Rat und Tat zu Seite stand, für die hervorragende Betreuung und dafür, dass sie mehr als einmal eine Engelsgeduld mit mir hatte.

Vielen Dank auch an die Mitarbeiter der Abteilung für pädiatrische Radiologie der Universitätsklinik Würzburg für Ihre Hilfsbereitschaft.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich immer wieder ermutigt hat diese Arbeit zu beenden. Ich widme diese Seiten euch. Allen voran meiner Großmutter, meinem Mann und meinen Kindern.

Besser spät als nie.

<b>Zusammenfassung</b> .....	1
<b>1. Einleitung</b> .....	3
<b>1.1. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)</b> .....	3
<b>1.2. Klinik und Epidemiologie der ADHS</b> .....	5
<b>1.3. Diagnostik der ADHS</b> .....	8
<b>1.4. Ätiologie der ADHS</b> .....	10
<b>1.4.1. Genetik und Umweltfaktoren</b> .....	10
<b>1.4.2. Neuroanatomie</b> .....	12
<b>1.4.3. Eisenhaushalt</b> .....	14
<b>1.5. Behandlung der ADHS</b> .....	19
<b>1.6. Basalganglien und Substantia Nigra</b> .....	21
<b>1.7. Transkranielle Sonographie (TCS)</b> .....	23
<b>1.7.1. TCS-Befunde bei Bewegungsstörungen</b> .....	26
<b>1.7.2. TCS-Befunde bei psychiatrischen Erkrankungen</b> .....	27
<b>1.8. cMRT</b> .....	28
<b>1.9. Fragestellung und Hypothesen</b> .....	29
<b>2. Material und Methoden</b> .....	30
<b>2.1. Ethikvotum</b> .....	30
<b>2.2. Probanden</b> .....	30
<b>2.3. Instrumente</b> .....	32
<b>2.3.1. Psychodiagnostik</b> .....	32
<b>2.3.2. Laborchemische Parameter</b> .....	33
<b>2.3.3. cMRT</b> .....	34
<b>2.3.4. Transkranielle Sonographie</b> .....	35
<b>2.4. Statistische Auswertung</b> .....	42

<b>3. Ergebnisse</b> .....	44
<b>3.1. Deskriptive Ergebnisse</b> .....	44
<b>3.2. Echogene Fläche der SN und zentraler Eisenhaushalt</b> .....	47
<b>3.3. Echogene Fläche der SN und periphere Eisenparameter</b> .....	50
<b>3.4. Zentrale und periphere Eisenparameter</b> .....	50
<b>3.5. Echogene Fläche der SN und der Ausprägung der ADHS-Symptomatik</b> .....	53
<b>3.6. Entwicklungsaspekte der Echogenität der Substantia Nigra</b> .....	54
<b>3.7. Echogene Fläche der SN und kognitive Begabung</b> .....	55
<b>4. Diskussion</b> .....	56
<b>5. Limitationen</b> .....	61
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	63
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	65
<b>Appendix</b> .....	78

**I Abkürzungsverzeichnis**

**II Abbildungsverzeichnis**

**III Tabellenverzeichnis**

## **Zusammenfassung**

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) gehört weltweit zu den bedeutendsten psychiatrischen Erkrankungen des Kinder- und Jugendalters. Die Pathomechanismen sind aktuell noch nicht vollständig geklärt, wobei es deutliche Hinweise auf hirnorganische Veränderungen gibt. Die transkranielle Sonographie stellt eine nicht-invasive Methode dar, strukturelle Unterschiede tiefer Hirnstrukturen zu untersuchen. Bereits in vorangegangenen Studien konnte mit der Methode eine Veränderung der Echogenität der Substantia nigra (SN) bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen werden. In dieser Studie sollen nun die möglichen physiologischen Hintergründe der erhöhten Echogenität der Substantia Nigra in Zusammenschau mit bildgebenden Verfahren betrachtet werden.

Hierzu wurde in der vorliegenden multimodalen Studie bei 20 männlichen Kindern mit ADHS im Alter zwischen 8 und 12 Jahren eine transkranielle Ultraschalluntersuchung (TCS) zur Bestimmung der echogenen Fläche der Substantia Nigra sowie ein neuromelaninsensitives cMRT zur Bestimmung des neuromelaninassozierten Volumens der SN, sowie des neuromelaninassozierten Kontrastes SN/Cb durchgeführt. Als Kennwerte des peripheren Eisenhaushalts wurden die Konzentrationen von Eisen, Ferritin und Transferrin im Blut bestimmt. In die Auswertung gingen außerdem die Stärke der ADHS-Symptomatik (Strength and Difficulties Questionnaire, SDQ; Fremdbeurteilungsbogen bei ADHS, FBB-ADHS), die kognitive Begabung (über CFT-20-R) und das Alter der Probanden ein. Psychiatrische Komorbidität wurde mit Hilfe der Child Behaviour Checklist (CBCL) erhoben.

Innerhalb der klinischen Gruppe zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der Substantia nigra und der Stärke der ADHS-Symptomatik oder dem Alter der Probanden. Die echogene Fläche der SN war nicht mit dem neuromelaninassozierten Volumen der SN assoziiert. Es zeigte sich hingegen ein positiver Zusammenhang zwischen echogener Fläche der SN und dem neuromelaninassozierten Kontrast SN/Cb. Sowohl die echogene Fläche der SN

als auch das neuromelaninsensitive Volumen der SN und der neuromelaninassozierten Kontrast SN/Cb waren unabhängig von den peripheren Eisenparametern. Es fand sich eine positive Korrelation für die gemessene echogene Fläche der SN und der kognitiven Begabung ( $r = .703$ ,  $p = .001$ ), wohingegen die SN-Fläche unabhängig von der Stärke der ADHS-Symptomatik war. Hierzu würden sich weitere Studien anbieten.

# 1. Einleitung

## 1.1. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Die Diagnose Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist mit einer Prävalenz von weltweit ca. 5% die häufigste psychiatrische Diagnose im Kindes- und Jugendalter. Dennoch sehen sich Patienten und Behandler beim Thema ADHS periodisch immer mit der Frage konfrontiert: Handelt es sich um eine Modediagnose, die bei lebhaften Kindern vorwiegend auf Grund mangelnden Erziehungsvermögens der Eltern gestellt wird? Bei näherer Betrachtung zeigt sich allerdings, dass der ADHS-Symptomkomplex bereits seit langem beschrieben ist.

Eines der ersten Werke, das sich bereits im 18. Jahrhundert mit ADHS-assoziierten Symptomen beschäftigt hat, ist auf den deutschen Arzt Melchior Adam Weikard um 1775 zurückzuführen. Er beschrieb in seinem Werk „Der Philosophische Arzt“ die „unaufmerksame Person“ mit einem oberflächlich wahrnehmenden und ungeduldigen Charakter mit geringem Durchhaltevermögen bei erteilten Aufgaben. Diesen ausgeprägten Mangel an Aufmerksamkeit bezeichnete er als „*Attentio volubilis*“. Er empfahl, diese Patienten bei „übermäßiger Aktivität“ in ein dunkles Zimmer zu sperren, ein kaltes Bad zu nehmen oder riet zu sportlicher Aktivität (Peters, H.; 2019). Trotz der aus heutiger Sicht teils kritischen Behandlungsmethoden zeigt sich hier, dass bereits damals auch die Behandlungsbedürftigkeit des Krankheitsbildes erkannt worden war.

Die 1902 im Lancet erschienenen Arbeit von George Frederick Still ist eine der ersten wissenschaftlichen Arbeiten, die sich gezielt mit dem Krankheitsbild ADHS beschäftigt. Er beschrieb an zwanzig Fallbeispielen die bis heute gültige Symptomtrias der ADHS im Kindesalter: extreme motorische Unruhe teils hin bis zu choreiformen Bewegungsmustern, sowie Konzentrationsschwäche und Leistungsversagen in der Schule bei normwertiger Intelligenz. Zusätzlich beschrieb Still bei dieser Gruppe eine Prädisposition zu aggressivem Verhalten, die er auf einen „biologischen Defekt“ der „moralischen Intelligenz“ zurückführte.

Diese Vorstellung des Krankheitsbildes als Produkt einer organischen Hirnschädigung war in damaligen Fachkreisen akzeptiert. Mitte des letzten Jahrhunderts wurde dieses Störungsmodell mit Hilfe moderner Erkenntnisse abgelöst (Krause 2014).

Jenseits des medizinisch-wissenschaftlichen Kontextes findet sich in der Belletristik des 19. Jahrhunderts eine weitere Beschreibung des ADHS-Symptomkomplexes. Der Psychiater Heinrich Hoffmann bildete in seinem damals zur Kindererziehung gedachtem und bis heute populären literarischen Werk „Der Struwwelpeter: Lustige Geschichten und drollige Bilder für Kinder von 3 bis 6 Jahren (1845)“ in der Geschichte „Der Zappelphilipp“ die Symptomatik der ADHS in beeindruckender Weise ab:

**„Doch der Philipp hörte nicht,  
Was zu ihm der Vater spricht.  
Er gaukelt  
Und schaukelt,  
Er trappelt  
Und zappelt  
Auf dem Stuhle hin und her“ (Hoffmann, 1845)**

Auch die Subtypen der ADHS waren dem Autoren bekannt. So fand die Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität in der Geschichte „Hans Guck-in-die-Luft“ Eingang in Hoffmanns Werk:

**„Einst ging er an Ufers Rand  
Mit der Mappe in der Hand.  
Nach dem blauen Himmel hoch  
Sah er, wo die Schwalbe flog,  
Also daß er kerzengrad  
Immer mehr zum Flusse trat (...)**

## **Noch ein Schritt! und plumps! der Hanns**

### **Stürzt hinab kopfüber ganz!’ (Hoffmann, 1845)**

Bezüglich der Bewertung der Verhaltensauffälligkeiten hat sich seit damals ein Wandel vollzogen. Was damals noch weitgehend als zu umerziehender Kinderfehler galt, wird heute nach der 10. Auflage der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) und der 5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) als psychiatrisches Krankheitsbild definiert.

### **1.2. Klinik und Epidemiologie der ADHS**

Die Bezeichnung *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung* bildet die drei Hauptsymptome der Erkrankung ab: eine Störung von Unaufmerksamkeit und Konzentration sowie eine altersunangemessene Ausprägung von motorischer Hyperaktivität/Impulsivität.

Bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen zeigt sich am häufigsten ein Mischbild aus Hypermotorik, impulsivem Verhalten, Störungen der Aufmerksamkeit und erhöhter Ablenkbarkeit, wobei die individuelle Symptomatik alters- und entwicklungsabhängig ist. Wo Kleinkinder eher als unruhig (das Kind kann nicht stillsitzen) und tollpatschig beschrieben werden (die „Hyperaktivität ist eher ziellos und mit einem erhöhten Unfallrisiko verbunden“ (Möller et al., 2009)), dominieren im jugendlichen Alter in der Beschreibung zumeist - je nach Ausprägungsgrad, Schwerpunkt und Komorbidität - Impulsivität, geringe Frustrationstoleranz, Störungen der Emotionsregulation und dissoziale Tendenzen. Des Weiteren treten im Kindesalter oft Regulationsstörungen, Schlaf- und Essprobleme, Reizbarkeit sowie Anpassungsschwierigkeiten auf (vgl. Steinhausen, 2006).

Sowohl in der ICD-10 als auch im DSM-5 werden entsprechend der Ausprägung der drei Hauptsymptombereiche drei Subtypen der ADHS beschrieben.

Das DSM-5 unterscheidet zwischen dem hyperaktiv-impulsiven, dem unaufmerksamen und dem kombinierten Typus. Die ICD-10 hingegen unterscheidet die einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0), die Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität mit Beginn in der Kindheit und Jugend (F98.8), die hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1), sowie die sonstige hyperkinetische Störung (F90.8) (s. Tab. 1.2-1). Zur Diagnosestellung setzen sowohl ICD-10 als auch DSM-5 eine Präsentationsdauer der Symptomatik von mindestens sechs Monaten sowie ein Einsetzen der Symptomatik vor dem siebten Lebensjahr voraus. In unserer Arbeit verwenden wir die Diagnosekriterien und Klassifizierungen nach ICD-10.

Tab. 1.2-1) ICD-10 und DSM-IV Kriterien für ADHS

ICD-10	DSM-5
Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung F90.0	Mischtyp: Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivität 314.01
Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität mit Beginn in der Kindheit und Jugend F98.8	Vorwiegend unaufmerksamer Typ 314.00
Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens F90.1	Vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typ 314.01
Sonstige Hyperkinetische Störung F90.8	

Etwa 4,8% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland im Alter von 3-17 Jahren erhalten im Laufe ihres Lebens die Diagnose ADHS, wobei der Prozentsatz der betroffenen Kinder im Alter von 11-13 Jahren mit 7,1% und die Lebenszeitprävalenz unter der männlichen Bevölkerung mit rund 10% am höchsten ist (Schlack et al., 2007). International erhobene Daten ergeben eine globale Häufigkeit von 9,2% (5,8-13,6%) für Jungen und 2,9% (1,9-4,5%) für Mädchen. Deutsche Studien zeigten ein Geschlechterverhältnis von 2:1 (Jungen:Mädchen) beim unaufmerksamen Typ (vorherrschend bei Diagnosestellung) und 5:1 beim hyperaktiv-impulsivem Typ (Banaschewski et al., 2001). Aus methodischen und populationstechnischen Gründen weisen die Zahlen in unterschiedlicher Literatur erhebliche Schwankungen auf und werden

unterschiedlich interpretiert. Jedoch ist die ADHS eine der häufigsten internationalen psychiatrischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters (Banaschewski et al., 2001).

ADHS zeigt außerdem eine 60 - 80%ige Persistenz ins Erwachsenenalter sowie im Kindes- und Erwachsenenalter eine hohe Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Störungen des Sozialverhaltens, Ticstörungen, Substanzmissbrauch, Angst- und Persönlichkeitsstörungen oder Schizophrenie (Krause et al., 1998; Gillberg et al., 2004; Davids et al., 2005).

Symptome wie Schlafstörungen im Kindesalter werden häufig bereits vor der eigentlichen ADHS-Diagnosestellung beobachtet. Während sich Komorbiditäten wie Dyslexie/Dyskalkulie oder Enuresis/Enkopresis typischerweise früh komorbid manifestieren, zeigen sich Komorbiditäten wie Depressionen oder auch Verhaltensstörungen häufig erst später. Die Unterscheidung zwischen Komorbidität und Differentialdiagnose fällt auch heute noch schwer, vor allem da wechselwirkungsähnliche Beziehungen nicht ausgeschlossen werden können (Taurines et al., 2010).

Ein frühes Auftreten von ADHS im Kindesalter geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer späteren komorbiden Verhaltensstörung einher. Es ist jedoch noch unklar, ob die ADHS ursächlich am Auftreten der Komorbidität beteiligt ist, diese Krankheiten gehäuft gemeinsam auftreten, sie sich wechselseitig beeinflussen oder es sich in diesen Fällen um Subtypen der ADHS handelt (Taurines et al., 2010; Robins et al., 1991).

Betroffene haben über die Schwierigkeiten bedingt durch die Symptomatik und die Komorbiditäten hinausgehend häufig auch Probleme in der sozialen Interaktion (Hoza B, et al., 2005). Mit der Diagnose ADHS und ihren Komorbiditäten gehen außerdem bedeutende sozioökonomische Kosten einher (Libutzki et al., 2019; Barkley R et al., 2007). Daher ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung bereits im Kindes- und Jugendalter nicht nur von individuellem, sondern auch von gesamtgesellschaftlichem Interesse.

### 1.3. Diagnostik der ADHS

Die Diagnose ADHS wird auf Basis klinischer Befunde gestellt. Neben einer ausführlichen Anamnese werden zusätzliche Informationen mittels standardisierter Fragebögen wie dem Fremd- und dem Selbstbeurteilungsbogen ADHS (FBB-ADHS (Döpfner M., et al. 2008), SBB-ADHS aus dem Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter (DISYPS-III (Döpfner et al., 2017)), der Child-Behaviour-Check-List (CBCL (Aschenbach, 1991)) oder dem Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ (Goodman, 1997)) erhoben. Außerdem erfolgt eine Verhaltensbeobachtung des Kindes unter verschiedenen Bedingungen (im klinischen Kontext, in Schule/Kindergarten) sowie zum Teil eine computerbasierte Prüfung der Aufmerksamkeitsleistung.

Psychodiagnostisch schließt sich eine Entwicklungs- und Begabungsdiagnostik (z.B. mit Hilfe des HAWIK IV) an (Banaschewski et al., 2001). Zur psychiatrischen Differenzialdiagnostik gehören z.B. Angststörungen oder Depression.

Komplettiert wird die Diagnostik durch kinderärztliche und neuropädiatrische Untersuchungen, um mögliche somatische Ursachen der beobachteten Symptomatik wie z.B. Intelligenzminderung, Schwerhörigkeit, Kurzsichtigkeit oder Anfallsleiden abzuklären.

Aktuell gelten zur Diagnosestellung einer einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung für Kinder- und Jugendliche bis 16 Jahren nach DSM-V gefordert (Stand 2022) die folgenden Kriterien:

- Vorliegen von jeweils mindestens 6 Symptomen aus dem Bereich Unaufmerksamkeit sowie aus dem Bereich Hyperaktivität/Impulsivität (ab 16. Lebensjahr: mindestens 5 Symptome pro Bereich)
- Störungsbeginn vor dem 12. Lebensjahr
- Beeinträchtigung durch die Symptome in mindestens zwei Lebensbereichen
- Symptome nicht besser erklärbar durch eine andere psychische oder medizinische Erkrankung

Einen Überblick über die Diagnosekriterien bietet Abb. 1.3-1.

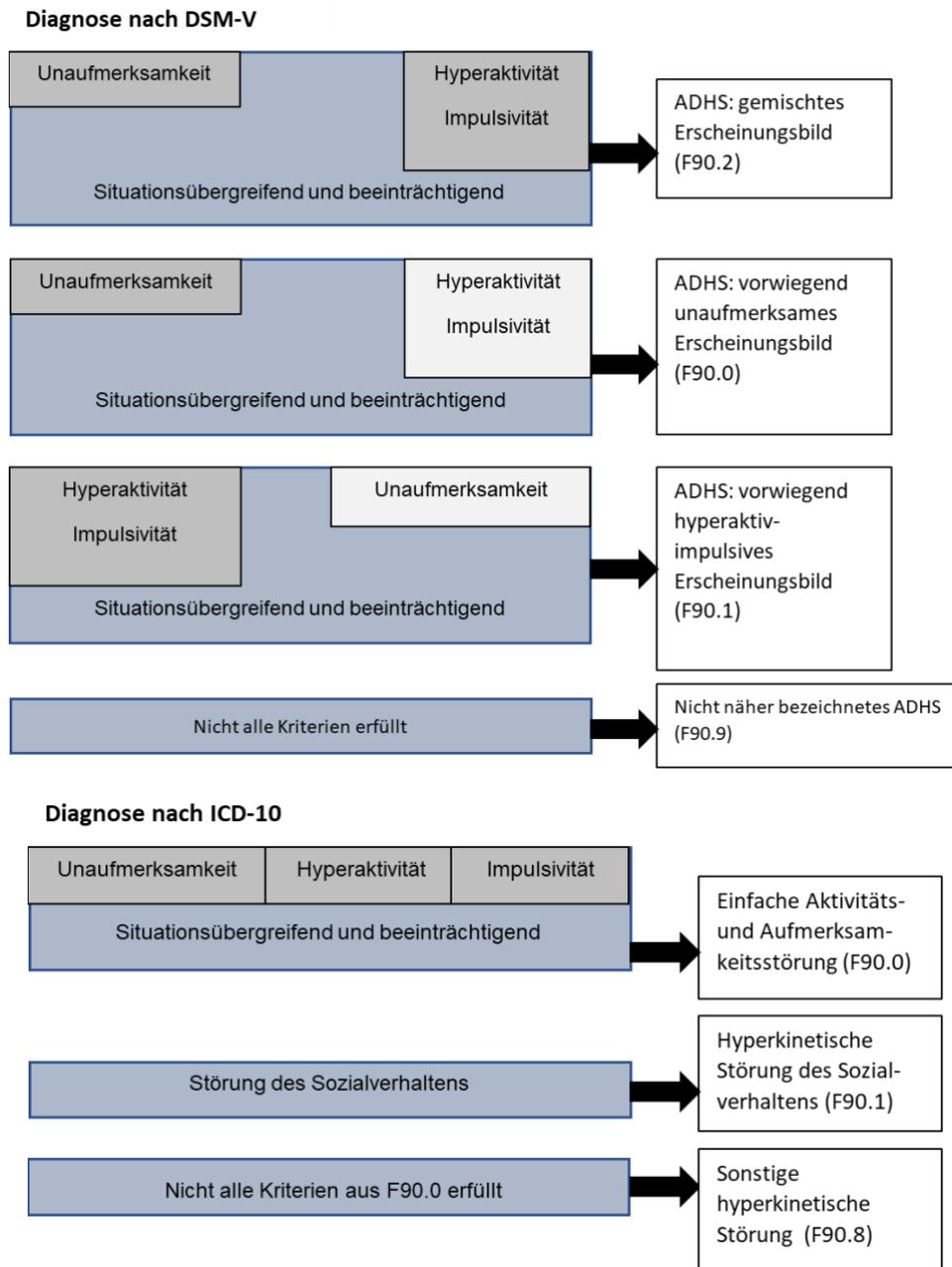


Abb.1.3-1) Kriterien für die ADHS-Diagnose nach ICD-10 und DSM-5 (modifiziert nach Lehrbuch ADHS; Gawrilow, S. 27)

Psychiatrisch zu differenzieren sind hier häufig zu beobachtende komorbide Störungen, die sich in mehr als 2/3 aller Fälle als zusätzliche Symptomatik finden lassen (Kain et al., 2008). Solche Störungen umfassen u.a. Störungen des

Sozialverhaltes, Angst- und Affektstörungen, umschriebene Entwicklungsstörungen und Tic-Störungen.

Bei ADHS handelt es sich im Gegensatz zur früheren kategorialen Sichtweise nach heutiger Auffassung um einen fließenden Übergang von der Normvariante zur Pathologie. Die kann die objektive Diagnosestellung selbst für den geübten Kinder- und Jugendpsychiater erschweren (Schulte-Körne, 2008).

Im Gegensatz zur somatischen Medizin ist die Psychiatrie in Ermangelung objektiver Biomarker der Erkrankungen in noch stärkerer Weise auf das klinische Urteil angewiesen. Diagnosen sind weniger gut objektivierbar, was sie teilweise angreifbar macht. Auch bei den Familie der Betroffenen entsteht oft ein Leidensdruck, da unter anderem die Erziehungskompetenz von Eltern in Frage gestellt wird, deren Kinder unter ADHS leiden. 77% aller Eltern gaben in einer Befragung an, sich stigmatisiert zu fühlen. 40% berichten über soziale Zurückweisung, sobald ihr Umfeld von der Diagnose ADHS erfährt (Roy, 2014). Nicht zuletzt hieraus ergibt sich ein für die betroffenen Familien durch die Diagnose ADHS nicht nur ein gesellschaftlicher, sondern auch starker innerfamiliärer Druck der nicht zuletzt auch einen negativen Einfluss auf die psychosoziale Situation aller Familienmitglieder hat (Schilling et al., 2006).

## **1.4. Ätiologie der ADHS**

### **1.4.1. Genetik und Umweltfaktoren**

Ergebnisse verschiedener Studien legen bei ADHS eine starke genetische Komponente nahe. Eltern von Kindern mit ADHS sind in 15-30% der Fälle selbst auch betroffen, wobei Väter mit 20-30% deutlich häufiger mitbetroffen sind als Mütter (15-20%). Die Wahrscheinlichkeit, dass sowohl ein Elternteil als auch das Kind eine ADHS-typische Symptomatik zeigt liegt in diesen Fällen bei 25-33% (Barkley; 2005). Die Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingen liegen zwischen 50 und 80%, für dizygote bei etwa 35% (Gawrilow, 2016). Allerdings teilen Zwillinge in der Regel nicht nur ihre Genetik, sondern auch ihre Umwelterfahrungen. Daher müssen auch diese Umwelteinflüsse als (Mit-) Ursachen/Faktoren für kindliches ADHS in Betracht gezogen werden. Nach

aktuellem Stand wird eine Interaktion zwischen Anlage und Umwelt im Rahmen eines sogenannten Bio-Psycho-Sozialen Modells angenommen (s. Abb. 1.4.1-1) (Döpfner et al; 2008). Dieses Ätiologiemodell, wonach die Manifestation einer Erkrankung durch Umwelteinflüsse begünstigt werden kann, ist auch für die meisten anderen psychischen Erkrankungen beschrieben (Faraone et al., 1998).

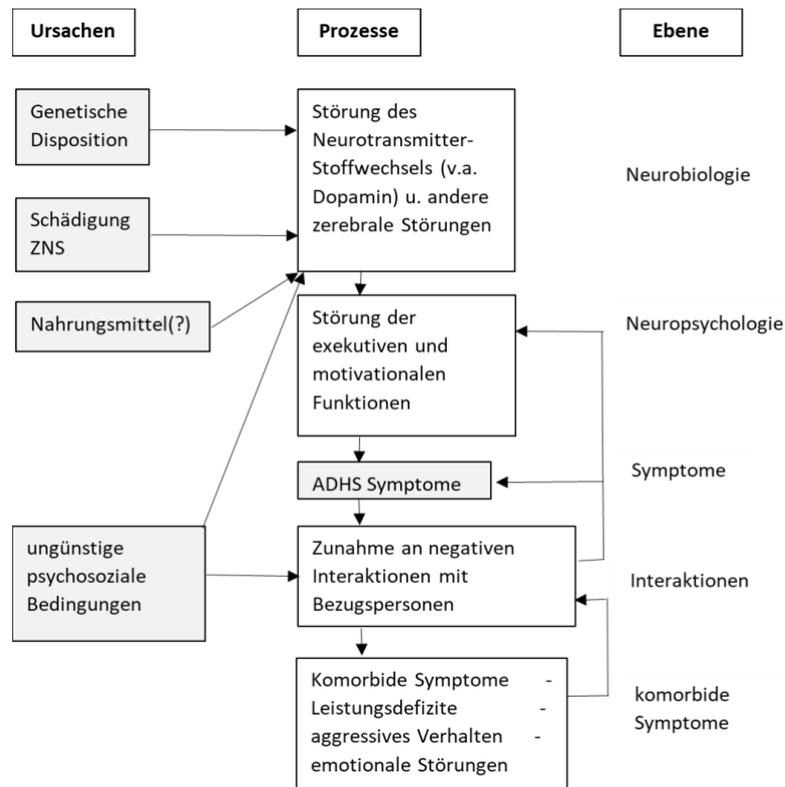


Abb. 1.4.1-1) Biopsychosoziales Modell zur Entstehung von ADHS modifiziert nach Döpfner aus Lehrbuch der Verhaltenstherapie; 2. Auflage

In Bezug auf ADHS kam die „Mannheimer Risikostudie“ (Laucht et al, 2000) zu dem Ergebnis, dass einerseits Risikofaktoren kumulieren und so die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von ADHS erhöhen und andererseits bestimmte Umwelteinflüsse zur Aufrechterhaltung der Symptome beitragen. Eine Übersicht über die dort beobachteten Risikofaktoren bietet Abb. 1.4.1-2.

Auffälligkeit der Eltern	Partnerschaft	Familiäre Lebensbedingungen
	Laucht et al. 2000	
Niedriges Bildungsniveau	Disharmonie in der Partnerschaft Frühe Elternschaft Unerwünschte Schwangerschaft Ein-Eltern-Familie	Beengte Wohnverhältnisse Mangelnde soziale Integration und Unterstützung Chronische Schwierigkeiten
	Steinhausen 2006	
Psychische Störungen	Partnerkonflikte Ein-Eltern-Familie	Niedriger sozioökonomischer Status Erziehungsdefizite Störung der Eltern-Kind-Beziehung

Abb. 1.4.1-2) Psychosoziale Risikofaktoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung von ADHS Symptomatik modifiziert nach Laucht et al. 2000/ Steinhausen 2006

Neben den Risikofaktoren gibt es jedoch auch protektive Faktoren wie zum Beispiel ein sicheres familiäres Umfeld, die Verfügbarkeit von ausgleichenden Einrichtungen (Kita, Schule, Vereine), eine gute soziale Einbettung der Familie oder auch ein „umgängliches“ Temperament des Kindes (Lauth und Heubeck, 2006; Häfner, 2001).

### 1.4.2. Neuroanatomie

Als ein neuroanatomisches Korrelat der ADHS wird der präfrontale Kortex (PFC) diskutiert, da Störungen in seiner Funktion zu den ADHS-assoziierten Verhaltensauffälligkeiten wie Störungen in der Aufmerksamkeitssteuerung, der Verhaltensinhibition, des Arbeitsgedächtnisses, sowie zu Problemen in flexibler Verhaltensplanung führen können (Gawrilow, 2016). Weiter stehen auch Störungen auf Ebene der Basalganglien (BG) zur Diskussion. Die BG sind unter anderem an der Steuerung von Motivation, Emotion und Kognition sowie Bewegungsabläufen beteiligt. Störungen im dopaminergen System der Substantia Nigra (SN) scheinen Teil der ADHS zugrundeliegenden Pathophysiologie zu sein. Kompletter Verstandener wird dieser Zusammenhang jedoch noch nicht (Badgaiyan et al., 2015; Biedermann et al., 2005).

Dopamin (DA) ist ein zur Gruppe der Katecholamine gehöriger Neurotransmitter. DA entsteht aus Tyrosin und Phenylalanin im Cytoplasma der Zelle und wird anschließend in synaptische Vesikel dopaminerger Nervenzellen gespeichert. DA wird u.a. im Nebennierenmark, im Hypothalamus und in der Substantia nigra produziert, spielt hier eine große Rolle im Regelkreis der Basalganglien und beeinflusst somit unter anderem extrapyramidale Motorik-Kreisläufe (Bear et al, 2007). Auf weitere Funktionen von DA in Bezug auf Prolaktinhemmung, mesolimbisches („Belohnungs-“) System, Blutdruck und Nierenfunktion soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

Dopamin kann abhängig vom Typ des postsynaptischen Rezeptors sowohl inhibitorisch, als auch exzitatorisch auf das nachgeschaltete Neuron wirken. Aktuell werden fünf verschiedenen DA-Rezeptortypen unterschieden: Während D1 und D5 aktivierend wirken, üben D2-4 (auch als D2-Gruppe bezeichnet) einen hemmenden Einfluss auf die postsynaptische Membran aus (s. Abb. 1.4.2-1).

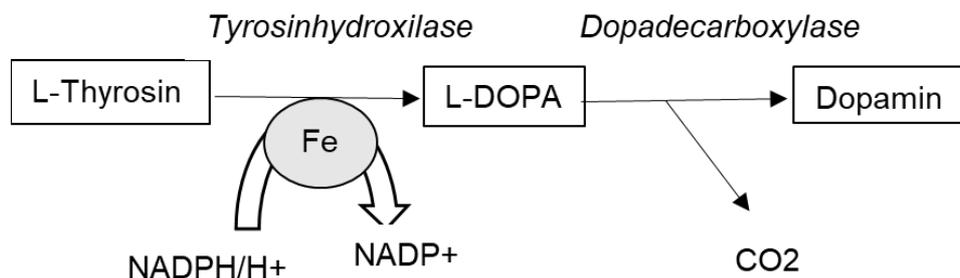


Abb. 1.4.2-1) Eisenabhängige Biosynthese von Dopamin

Ein Teil des in den synaptischen Spalt ausgeschütteten DA wird postsynaptisch über den Dopamintransporter DAT (s. Abb. 1.5-1) wiederaufgenommen. Ein anderer Teil des Dopamins wird enzymatisch über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) oder Monoaminoxidase (MAO) inaktiviert.

In der Diskussion um die Ätiologie der ADHS nimmt ein genereller Mangel an DA bzw. eine mangelhafte Dopaminwirkung innerhalb der Basalganglien zum Beispiel auf Grund einer DAT-Überaktivität eine zentrale Rolle ein (Bear et al.,

2007). Beide Mechanismen führen im synaptischen Spalt zu einem Mangel an wirksamen DA. Mit Hilfe von radioaktiv markierten Liganden, die an das DAT-System binden, konnte bereits in den 90er Jahren eine Gruppe in Boston eine höhere DAT-Konzentration im Striatum erwachsener ADHS-Patienten nachweisen (Dougherty et al., 1999). Der Nachweis gelang im gleichen Zeitraum ebenfalls einem Team aus München und Philadelphia (Dresel et al., 1998). Passend zu diesen SPECT-Befunden wurde in einer anderen Studie eine vermehrte Expression des Dopamintransporter-Gens (DAT1) bei ADHS-Probanden nachgewiesen (Dalgy et al, 1999). Der Münchner Gruppe gelang zudem der Nachweis, dass dieser gestörte Stoffwechsel durch Gabe von Methylphenidat – einem Psychostimulans, das heute zur Leitlinienbehandlung der ADHS gehört – korrigiert werden kann. Nach vierwöchiger Behandlung mit Methylphenidat (5mg, 3 x täglich) fand sich eine deutliche Reduktion der DAT-Konzentration bei gemilderter Klinik (Dresel et al., 2000). Zusammenfassend unterstützen diese Befunde die Vermutung, dass der ADHS unter anderem eine spezifische Störung des DAT-Systems der Basalganglien zugrunde liegt, die sich durch die Einnahme von Psychostimulanzien korrigieren lässt. Die Eignung als diagnostischer Marker ist jedoch noch nicht etabliert.

#### **1.4.3. Eisenhaushalt**

**Eisen** Freies Eisen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) ist oxidativ wirksam und produziert potentiell in der sogenannten Fenton-Reaktion freie Radikale (OH), die wiederum zytotoxische Eigenschaften haben. Gehen Zellen unter, die freies Eisen oder Ferritin speichern, dann kann dieser zytotoxische Effekt auch im Nachbargewebe beobachtet werden (Levine, 1997). Eisen spielt als Co-Faktor der Tyrosin-Hydroxylase im Dopaminstoffwechsel eine zentrale Rolle. Der Serumeisenspiegel unterliegt einem zirkadianen Verlauf mit starken Schwankungen. Der Wert wird vor allem bei der Diagnostik pathologischer Erkrankungen wie Hämochromatose oder hämolytischen Anämien bestimmt, die mit einem erhöhten Eisenspiegel einhergehen. Ein niedriger Eisenwert kann als Hinweis auf einen akuten Blutverlust, einen Mangel in der Aufnahme oder einen erhöhten Verbrauch (z.B. Schwangerschaft) gewertet werden.

**Ferritin** Ferritin dient als Speichereiweiß für Eisen im menschlichen Körper. Im Gehirn findet man Ferritin als Eisenspeicherprotein vor allem in Stütz- und Nervenzellen (v.a. in Oligodendrozyten, Myelin und Makrophagen) (Tribl et al., 2009). Es besitzt die Fähigkeit freies Eisen zu binden, und somit die potentielle Produktion reaktiver Sauerstoffspezies zu reduzieren. Die Ferritinkonzentration im Blutserum korreliert mit der Gesamtmenge des Speichereisens im Körper. Ein niedriger Wert deutet auf einen Eisenmangel hin. Ein erhöhter Wert kann auf ein Entzündungsgeschehen hindeuten, da Ferritin auch als Akute-Phase-Protein wirkt.

**Transferrin** Transferrin ist ein in der Leber hergestelltes Glykoprotein, das dem Transport von Eisen im Blutkreislauf dient, wobei es beim Übertritt von Eisen über die Blut-Liquor-Schranke eine wesentliche Rolle einnimmt. Einen niedrigen Transferrinwert im Blut findet man bei einer Eisenüberladung, zum Beispiel durch Z.n. Bluttransfusion, bei Hämochromatose oder bei Störungen der Leberfunktion. Bei einem erhöhtem Transferrinspiegel liegt meist ein Eisenmangel vor, z.B. bei insuffizienter Aufnahme oder gestörter Absorption. Des Weiteren ist Transferrin ein Anti-Akute-Phase-Protein, das heißt bei Vorliegen einer Entzündung lässt der Transferrinwert nur bedingt Rückschlüsse auf den Eisenhaushalt zu, da Transferrin im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion abfällt.

**Neuromelanin** Neuromelanin ist ein schwarz-bräunliches Pigment, das sich vor allem in Nervenzellen mit hohem Dopamingehalt findet. Es entsteht durch die Oxidation zytosolischer Katecholamine, wie Dopamin (Abb. 1.4.3-1). Strukturell ist es ähnlich, aber nicht identisch mit dem peripheren Melanin (Sasaki et al., 2008). Neuromelanin bindet freies Eisen und wirkt somit protektiv gegenüber der neurotoxischen Wirkung des Eisens. Die Färbung der Substantia nigra selbst ist bedingt durch ihren Neuromelaningehalt. Ein Absterben von Zellen der SN äußert sich klinisch bei Morbus Parkinson z.B. in einer gestörten Bewegungskoordination und morphologisch in einem Abblässen der Substantia nigra bei fortschreitendem Krankheitsverlauf (Marcus et al., 2009).

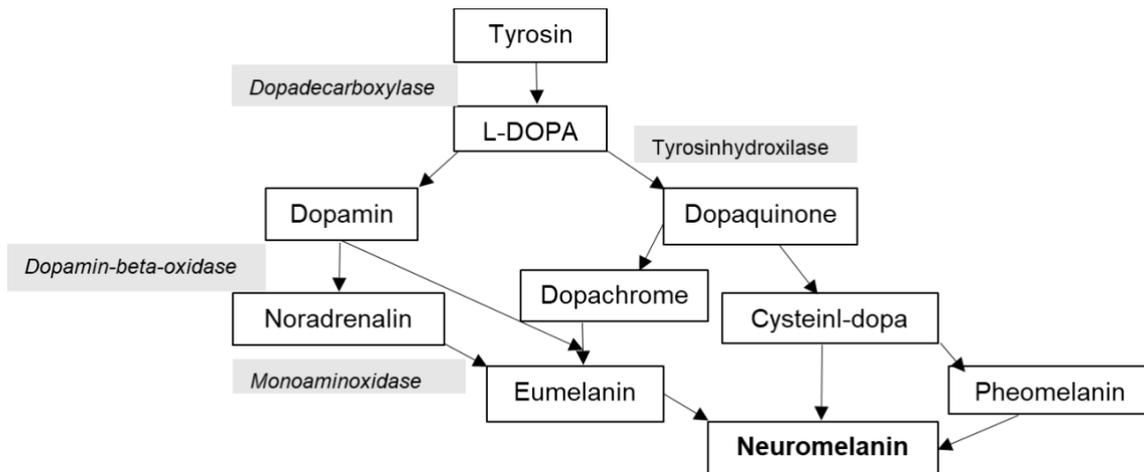


Abb. 1.4.3-1) Die Entstehung von Neuromelanin aus Katecholaminen (i.S. aus Dopamin)

### **Eisenhaushalt und SN-Echogenität**

Es gibt Hinweise, dass die mittels transkranieller Sonographie (TCS) festgestellte veränderte Echogenität der SN bei bestimmten Erkrankungen mit dem Eisen- bzw. Neuromelaningehalt der Substantia Nigra zusammenhängt (Berg et al., 2002; Zecca et al., 2005). In Post-Mortem-Studien ließen sich sowohl am Tier, als auch am Menschen ein zellulärer Eisengehalt in der SN nachweisen, der positiv mit der Größe der im Ultraschall gemessenen echogenen Fläche der SN korrelierte (Berg et al., 1999b et 2002; Zecca et al., 2005). Ebenso gelang Zecca et al. (2005) der Nachweis für einen negativen Zusammenhang zwischen Neuromelaningehalt und echogener Fläche der SN im Ultraschall. Da Neuromelanin intrazelluläres Eisen bindet, unterstützt dies die Theorie, dass bei einer niedrigen Neuromelaninkonzentration der notwendige Schutz für die Nervenzellen vor freiem Eisen fehlt, was letztendlich zum Absterben der dopaminergen Zellen bei Morbus Parkinson führt (Tribl et al., 2009). Tatsächlich ist die Eisenkonzentration innerhalb der SN bei M. Parkinson um bis zu 30-35% im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht (Dexter et al., 1989). In post-mortem Studien zeigte sich außerdem ein Zusammenhang zwischen aktivierten Mikrogliazellen und Hyperechogenität der SN (Berg et al. 2010). Auch aktivierte Mikrogliazellen beinhalten das Speichereisen Ferritin, was wiederum für eine Rolle des Eisenmetabolismus für die SN-Echogenität spricht.

Der Umsatz von Eisen erfolgt im Gehirn im Vergleich zu anderen Körperzellen viel langsamer. Die Eisenkonzentration unterscheidet sich zwar zwischen verschiedenen Hirnregionen, ist jedoch innerhalb der Gewebe zeitlich stabil, abgesehen von externen Einflüssen wie z.B. einem generellen Eisenmangel oder Überangebot (Youdim et al, 1990). Lediglich in der Substantia nigra zeigt sich bei gesunden Personen sowohl ein lebenslanger Anstieg der Eisenkonzentration als auch der SN-Echogenität. Der Eisengehalt der SN nimmt von 20 ng/mg im ersten Lebensjahr bis zu 100-200 ng/mg im hohen Alter zu (Zecca et al. 2001). Auch der Gehalt an Neuromelanin zeigt sich im Laufe des Lebens sowohl in histologischen (Zecca et al 2001) als auch in bildgebenden Studien (Xing 2018) steigend.

Die Konzentration von freiem Eisen in SN und Globus pallidus ist im Vergleich zum eigentlichen Bedarf für metabolische Vorgänge um bis zu 90% erhöht und es scheint eine Korrelation zwischen hohen Eisenkonzentrationen und der Konzentration an Neurotransmittern (u.a. Dopamin und GABA) zu geben (Youdim et al., 1990). Diese erhöhten Eisenkonzentrationen (v.a. Fe<sup>3+</sup> Ionen) im Inneren der neuromelaninhaltigen Zellen der SN führen jedoch u.a. auch zur vermehrten Freisetzung und Bildung freier Radikale, die zu einer Entzündungsreaktion, zum Absterben der betroffenen Zellen und letztendlich auch zum Funktionsverlust umliegender Zellen führen können. Das Neuromelanin wiederum dient als Oxidations-Schutz und bindet das Eisen. Bei einem Verlust des Neuromelanins verliert sich dieser Schutz (Zecca et al. 2001). Die Eisenkonzentration steigt an und wird im Ultraschall vermutlich in Form einer Echogenitätserhöhung der SN sichtbar (Abb. 1.4.3-2). Bei Parkinsonpatienten, die eine erhöhte SN-Echogenität aufweisen, findet sich korrespondierend dazu post mortem morphologisch ein Abblässen der SN bedingt durch einen Verlust an Neuromelanin (Abb. 1.4.3-3).

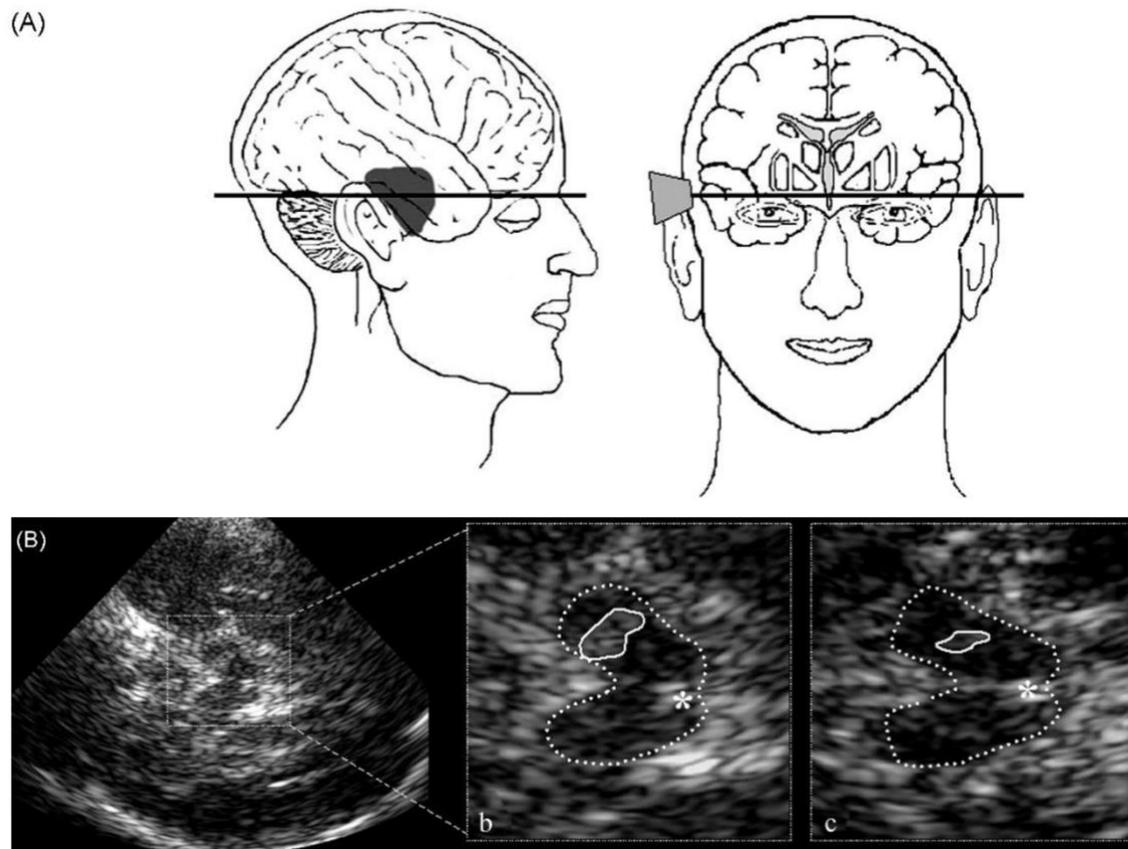


Abb. 1.4.3-2) A) Positionierung des Schallkopfes während der Darstellung des mesencephalen Hirnstammareals, B) sonographische Darstellung über das temporale Schallfenster, (B) untersuchtes Areal, b) Hirnstamm (gepunktete Linie) bei hyperechogener SN (durchgezogene Linie), \* Aquädukt, c) Normalbefund (Liepelt et al; 2011)

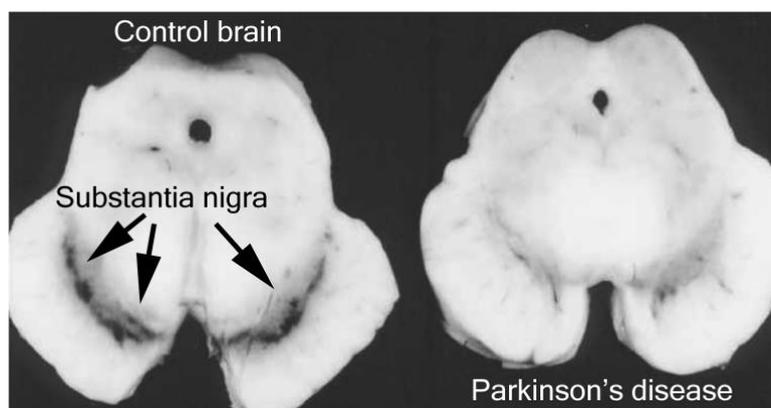


Abb. 1.4.3-3) Anatomische Darstellung (post mortem) der deutlich abgeblassten SN bei M. Parkinson im Vergleich zu der SN einer gesunden Kontrolle (aus <https://scienceofparkinsons.com/tag/substantia-nigra/>, zuletzt aufgerufen Dez. 2022)

### ***Bedeutung von Eisen bei ADHS***

In einer Meta-Analyse über 11 Studien mit insgesamt 2191 Probanden (davon 1196 ADHS-Patienten) fanden Wang et al. (2017) einen negativen Zusammenhang zwischen peripherem Speichereisen (Ferritin) und dem Vorliegen einer ADHS-Diagnose. Für das Serumeisen zeigten sich keine Unterschiede zwischen ADHS-Patienten und Kontrollen. Tseng et al. (2018) fanden in einer Meta-Analyse einen signifikant niedrigen Serum-Ferritin-Spiegel bei Kindern mit ADHS sowie bei unmedizierten ADHS-Patienten einen niedrigeren Eisenspiegel. Jedoch lagen auch bei der ADHS-Stichprobe alle peripheren Eisenparameter (Eisen, Ferritin, Transferrin) noch im Normbereich. Die Autoren berichteten in ihrer Studie außerdem einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Schwere der ADHS-Symptomatik und einem bestehenden Eisenmangel festgestellt zu haben.

Inwiefern peripherer und zentraler Eisenhaushalt zusammenhängen und über welchen Zeithorizont sich Veränderungen im peripheren Eisenhaushalt in zentralen Veränderungen niederschlagen ist noch nicht hinreichend erforscht. Zuletzt fanden Cortese et al. (2010) und Adisetiyo et al. (2014) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen zentralem Eisen (gemessen in Putamen und Thalamus via MRT) und peripherem Ferritin. MRT-Studien an Kindern mit ADHS hingegen haben zuletzt sogar tendenziell einen zentral reduzierten Eisengehalt bei peripher normwertigen Eisenparametern gezeigt, was gegen die Hypothese einer vermehrten Eisenansammlung als Ursache für die Hyperechogenität der SN bei ADHS spricht (Romanos et al., 2013; Wang et al., 2017; Cortese et al., 2012).

### **1.5. Behandlung der ADHS**

Die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS sollte in ein multimodales Konzept eingebettet sein. Die aktuelle Leitlinie (Stand 2020) empfiehlt als ersten Schritt vor allem psychoedukative und verhaltenstherapeutische Maßnahmen für Eltern und betroffene Kinder. Die medikamentöse Behandlung bildet einen weiteren Basispfeiler der Therapie bei

einer schwer ausgeprägten ADHS, vor allem wenn psychosoziale Maßnahmen keinen ausreichenden Effekt zeigen (Banaschewski et al., 2001).

Die beschriebene dopaminerge Pathogenese der ADHS ist der Ansatzpunkt für die medikamentöse Therapie mit Psychostimulanzien wie Methylphenidat oder Amphetaminpräparaten. Durch die Einnahme von Methylphenidat verbessert sich die Konzentrationsfähigkeit, während Hyperaktivität und Impulsivität abnehmen (Banaschewski et al., 2001). Diese Wirkung wird vermutlich über eine Hemmung der Wiederaufnahme (Reuptake) von DA durch eine Blockade des Dopamintransporters vermittelt. Das DA verbleibt länger und in höherer Konzentration im synaptischen Spalt und kann dort als Neurotransmitter wirken (Abb. 1.5-1) (Faraone et al., 1998). Die höchste Konzentration von Dopamintransportern im menschlichen Gehirn findet man am Striatum, welches an der Steuerung von exekutiven Funktionen beteiligt ist. Diese exekutiven Funktionen sind bei ADHS beeinträchtigt und werden durch Medikation verbessert. Die Wirkung der Stimulanzienmedikation auf die Kernsymptomatik unterstreicht somit die Bedeutung des Dopaminhaushalts für die Genese der ADHS.

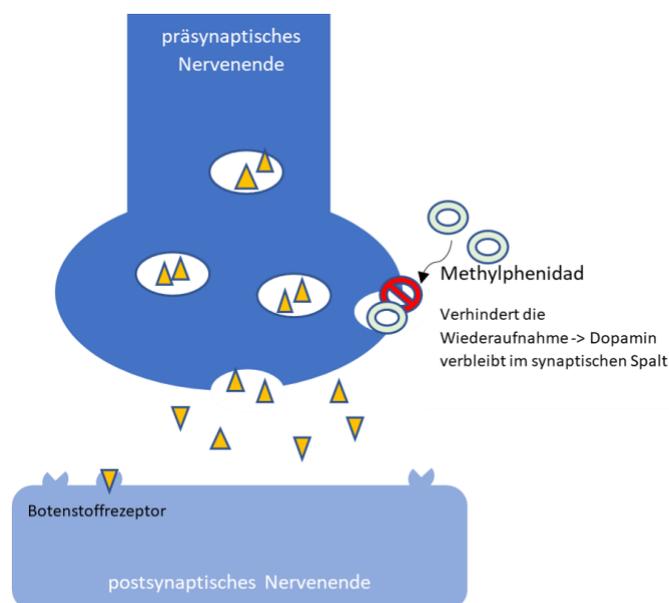


Abb. 1.5-1) Schematische Darstellung der Wirkung von MPH auf das dopaminerge System

Aktuell stehen mit Atomoxetin (seit 2005) als NMDA-Rezeptor-Blocker und Noradrenalin-Reuptake-Hemmer sowie Guanfacin (seit 2015) als selektiver Agonist für den  $\alpha$ 2-Adrenozeptor und den 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor zwei weitere Substanzklassen für die pharmakologische Behandlung der ADHS bei Kontraindikationen oder mangelnder Wirksamkeit von Psychostimulanzien zur Verfügung.

### 1.6. Basalganglien und Substantia Nigra

Als Basalganglien (Stammganglien) bezeichnet man im engsten Sinne das Striatum (Nucleus caudatus und Putamen) und das Pallidum (Globus pallidus) mit äußerem und innerem Teil (Pars internus et externus). Desweiteren zählen die Substantia nigra (SN), die in Pars compacta (SNc) und Pars reticulata (SNr) unterteilt werden kann, der Nucleus subthalamicus (STN) und der Nucleus accumbens (NA) zum funktionellen Komplex der Basalganglien (Abb.1.6-1).

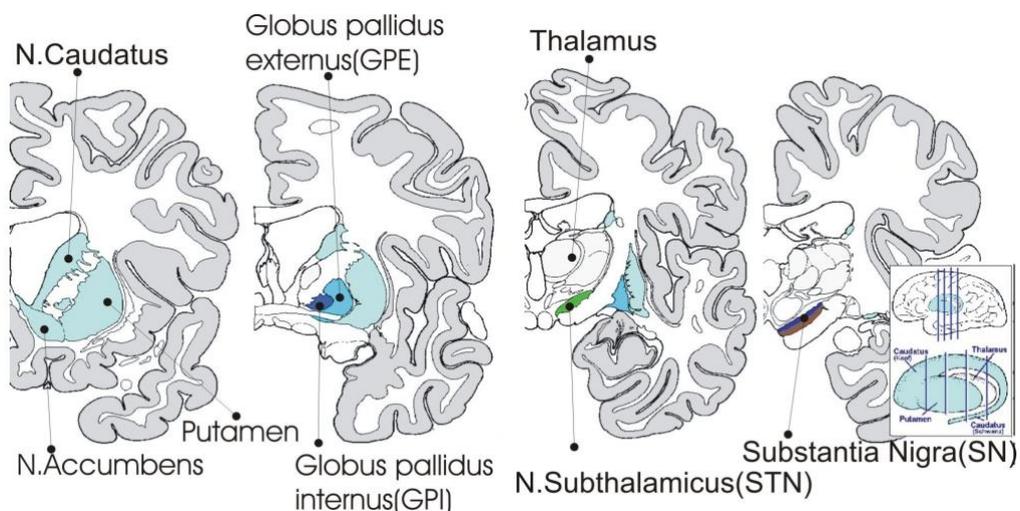


Abb.1.6-1) Anatomische Lagedarstellung der Basalganglien (aus Wikipedia; <https://de.wikipedia.org/wiki/Basalganglien>, zuletzt aufgerufen 20. Sept. 2020)

Die Basalganglien stellen die zentrale Schaltstelle des extrapyramidal-motorischen Systems da. Damit sind sie maßgeblich an der Koordination und Kontrolle von Bewegungsabläufen beteiligt. Für diese komplexe Funktion sind

die Kerne mit aufsteigenden und absteigenden Bahnen im Sinne eines neuronalen Regelkreises mit Thalamus und Kortex verbunden. Sie üben je nach Verbindung und Neurotransmitter einen hemmenden oder aktivierenden Einfluss auf andere Kernanteile aus und dienen sowohl der Initiierung von Willkürbewegungen als auch der Hemmung ungewollter Bewegungen (Bähr et al, 2003). Sie steuern Geschwindigkeit, Richtung, Ausmaß und Kraft einer Bewegung. Der Thalamus, auch „Tor zum Bewusstsein“ genannt, leitet die Information nach Verschaltung zur Gegenseite an die Großhirnrinde weiter, welche die Impulse zur Bewegung über Basalganglien und Stammhirn in die Peripherie gibt. Eine vereinfachte Darstellung des Regelkreises folgt in Abbildung 1.6-2.

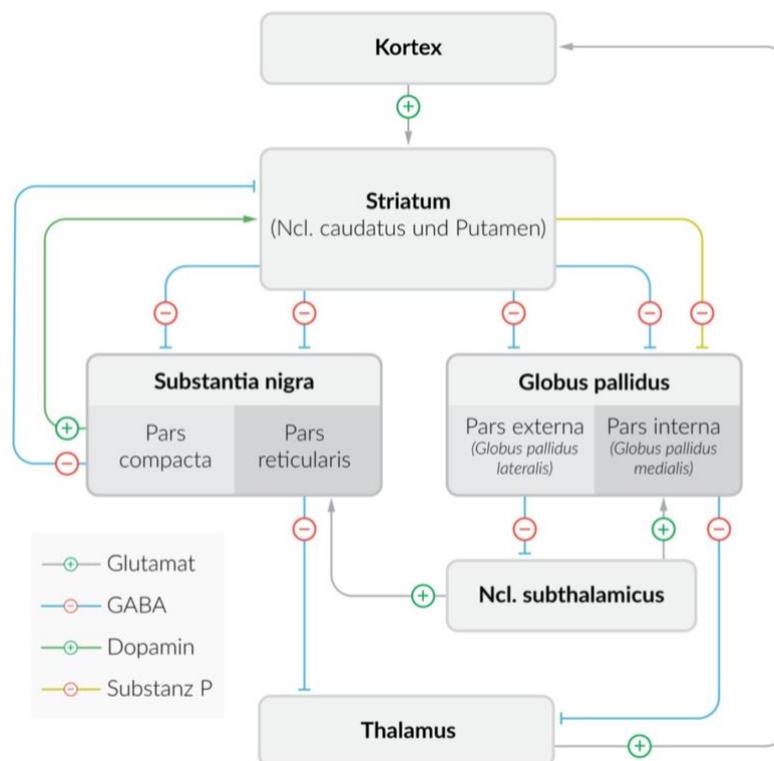


Abb. 1.6-2) Vereinfachte Darstellung der Verschaltung der Basalganglien (aus Amboss: <https://www.amboss.com/de/wissen/Gro%C3%9Fhirn#Za706f2ebed0d1ed2fc34b62bf74ac2d6> zuletzt aufgerufen 15. Februar. 2021)

Die SN liegt im Mesencephalon des Gehirns oberhalb des STN und der pontilen Gebiete und enthält unter anderem dopaminproduzierende Nervenzellen. Die morphologisch dunkle Färbung erhält die SN vor allem durch den hohen Gehalt an Neuromelanin und Eisen.

Innerhalb der Basalganglien fällt der SN eine regulierende Aufgabe zu. Über die Pars reticularis wirkt sie GABAerg-hemmend auf Bewegungsabläufe. Sie erhält direkten und (über Globus pallidus (GP) und Nucleus subthalamicus) indirekten Input über das Striatum und wirkt selbst auf den Thalamus ein.

Die Pars compacta, die der SN durch neuromelaningefärbte dopaminerge Neurone ihren Namen gibt, wirkt unter anderem über D1-Rezeptoren aktivierend auf die Rezeptoren des Striatums. Sie übt eine GABAerg-hemmende Wirkung auf den GPi aus. Hierdurch wird die hemmende Wirkung vom GPi auf die Bewegungsabläufe außer Kraft gesetzt. Der indirekte dopaminerge Weg der Pars compacta erfolgt über eine D2-abhängige Hemmung der inhibierenden Wirkung des Striatums (daraus folgt eine vermehrte Aktivierung des STN). Über eine Aktivierung der Pars reticularis kommt es so zu einer Hemmung der Bewegungsabläufe.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die SN den motorisch aktivierenden Anteil des Striatums anregt und wiederum den Anteil des Striatums hemmt, der motorische Signale unterdrückt (Trepel, 2021).

Bei Störungen des dopaminergen Systems – wie z.B. beim Morbus Parkinson – kommt es phänotypisch zu einer Dysbalance mit verringerter motorischer Anregung und zu motorischen Negativ-Symptomen (z.B. Akinesie).

### **1.7. Transkranielle Sonographie (TCS)**

Die Ultraschalluntersuchung (Sonographie) gehört zu den nicht invasiven bildgebenden Verfahren. Im medizinischen Kontext findet der Ultraschall vor allem in der Organdiagnostik und der Neurodiagnostik breite Anwendung.

Über einen Schallkopf werden Ultraschallwellen auf das empfangende Gewebe ausgesendet. Die Schallwellen breiten sich in dem untersuchten Gewebe

longitudinal (v.a. Flüssigkeiten und Gase) und/oder transversal (v.a. Festkörper) aus. Wie schnell sich Schallwellen in einem Medium ausbreiten ist vor allem abhängig von dessen Dichte und Deformationseigenschaften (Luft 330m/s; Knochen 3300m/s; Weichgewebe 1500m/s) (Hofer et al, 2015). Das Gerät errechnet die Tiefe und Dichte des geschallten Gewebes aus der zeitlichen Latenz vom Zeitpunkt des Aussendens des Schalls bis zum Eintreffen des Echos. Schallkopfnahes Gewebe reflektiert hier das Echo früher als schallkopffernes Gewebe. Die Schallimpedanz bezeichnet den Widerstand, der dem Schall durch unterschiedliche Medien entgegengesetzt wird. Durch die unterschiedlichen Impedanzen von aneinandergrenzenden Geweben mit unterschiedlicher Schalleitungsfähigkeit kommt es zu einem Impedanzsprung. Die Impedanz wird durch physikalische Eigenschaften wie z.B. die Dichte des Gewebes bestimmt. Während Flüssigkeiten (niedrige Dichte) den Schall fast vollständig passieren lassen, reflektieren Knochen (hohe Dichte) den Schall nahezu vollständig. Dementsprechend erscheinen knöcherne Areale im Ultraschall „echoreich“ und hell, während flüssigkeitsgefüllte Räume als „echoarme“ dunkle bis schwarze Flächen abgebildet werden. Die Dichte eines Objektes wiederum ist nur bedingt für die Impedanzsprünge verantwortlich. Wo eine Fettleber im CT echoarm (dunkler) und somit weniger dicht erscheint, erscheint sie im Ultraschall durch die vielen Fetteinlagerungen und dadurch entstehenden Impedanzsprünge echoreich. Im B-Mode-Ultraschall wird die Amplitude des Echos als Grauwert dargestellt, wobei hohe Amplituden hierbei mit helleren und tiefe Amplituden mit dunkleren Grautöne korrespondieren.

Unter **transkranieller Sonographie (TCS)** versteht man die ultraschallgesteuerte Untersuchung des Gehirns. Gerade in der Neurologie und Neurochirurgie gewinnt die Sonographie immer mehr an Bedeutung und gehört beispielweise in der Schlaganfalldiagnostik bereits zur Routine. In der Pädiatrie – gerade in der Neonatologie – gilt die transkranielle Sonographie des Hirnparenchyms sowie des Ventrikelsystems zur Basisdiagnostik von Frühgeborenen zum Ausschluss struktureller Veränderungen oder eines Hydrocephalus (Kiphuth et al., 2011). Auch bei der Diagnostik traumatischer

Schädelverletzungen und Hirnblutungen hat sich TCS als schnelles und kostengünstiges Verfahren etabliert. Die Untersuchung erfolgt durch sogenannte Schallfenster, d.h. weniger dichte Bereiche der Schädelkalotte. Typische Schallfenster sind alters- und knochendichteabhängig an unterschiedlichen Stellen des Schädels zu finden. Während im Säuglingsalter auch die große und kleine Fontanelle mit Ultraschall zu durchdringen sind, bietet sich ab dem Kindesalter das temporale Fenster oberhalb des Ohres an. Über dieses Schallfenster lassen sich intrakranielle Strukturen wie der Hirnstamm und das Ventrikelsystem vermessen (Becker et al. 1994). Bezüglich der Schallbarkeit bzw. der Güte des Schallfensters gibt es große interindividuelle Unterschiede. Während ca. 10-20% der kaukasischen Bevölkerung kein adäquates Schallfenster aufweisen, liegt dieser Prozentsatz in der asiatischen Bevölkerung mit 21-59% deutlich höher (Kim et al., 2007). Daher besitzt die TCS vor allem in den kaukasischen Breiten einen hohen Stellenwert (Berg et al., 2008). Zur Durchführung der TCS ist inzwischen eine standardisierte Vorgehensweise unter anderem zur Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen etabliert (Walter et al., 2007).

Die mittels TCS mit am besten untersuchte Hirnstruktur ist die Substantia nigra. Je nach Fragestellung erfolgt die Beurteilung der Echogenität entweder über eine semiquantitative Beurteilung durch den Untersucher mithilfe mehrstufiger Kategorien oder das planimetrische Ausmessen der echogenen Fläche (Walter et al., 2007). Bezüglich der Fläche gelten Werte oberhalb der 75. (moderat) bzw. 90. Perzentile (deutlich) der Normalbevölkerung als hyperechogen (Krauel et al., 2010). Für die Bestimmung der Hyperechogenität der SN bei Erwachsenen gilt als aktueller Grenzwert der Flächenwert von  $>0,2 \text{ cm}^2$ . 75% aller gemessenen Werte beim Erwachsenen befinden sich unterhalb dieser Grenze und gelten als normwertig (Berg et al., 2008; Walter et al., 2007). Bei gesunden Kindern wurde sowohl eine Zunahme (Hagenah et al., 2010) als auch eine Abnahme (Iova et al., 2004) der Echogenität der SN über die Lebensspanne beschrieben.

### 1.7.1. TCS-Befunde bei Bewegungsstörungen

Vor allem in der Diagnostik von Bewegungsstörungen („movement disorders“) findet die TCS vermehrt Anwendung. Im Vordergrund steht hier die Beurteilung der für Bewegungssteuerung essentiellen Basalganglien.

Vor allem bei Diagnostik und Differentialdiagnostik des Morbus Parkinson stellt die Bildgebung der Substantia nigra gemäß Leitlinie einen wichtigen Baustein dar. Morbus Parkinson als neuro-degenerative Krankheit mit einer Inzidenz von 1-5/1000 zeichnet sich durch den Verlust dopaminergerer Neurone in der SNc aus (Lücking et. al., 2013).

Becker et al. konnten in diversen Studien eine erhöhte Echogenität der SN bei Patienten mit idiopathischem M. Parkinson nachweisen (Becker et al., 1995) (s. Abb. 1.4.3-2).

Die transkranielle Ultraschalluntersuchung zeigt nach heutigem Wissensstand eine Sensitivität für die parkinsonsche Krankheit von >85% mit einer Spezifität von >80% und einer Interrater-Reliabilität von über 84% (Yilmaz, 2018). Damit ist es eines der verlässlichsten Werkzeuge der modernen Parkinsondiagnostik. Da der Befund unabhängig von der Schwere der Krankheit zu sein scheint (Spiegel et al., 2006) und sich statisch verhält (Berg et al., 2005), hat sich die TCS gerade in der Frühdiagnostik der Parkinsonkrankheit etabliert, wenn eine milde Symptomatik häufig noch keine eindeutige klinische Diagnose zulässt. Allerdings ist eine Hyperechogenität der SN auch bei bis zu 10% aller gesunden Probanden (Berg et al., 1999) zu beobachten. Für weitere Bewegungsstörungen wie z.B. Chorea Huntington und Restless-Legs-Syndrom konnten ebenfalls klassische Signaturen im Ultraschall identifiziert werden (Postert et al., 1999; Godau et al., 2007, Berg et al., 2008). Liegt beispielsweise die Summe der SN-Flächen rechts- und linkshemishphärisch unterhalb von  $0,2\text{cm}^2$ , dann spricht man von einem hypoechogenen Befund, der mehrfach für das Restless-Legs-Syndrom nachgewiesen werden konnte (Godau et al. 2007; Godau, Sojer 2010; Schmidauer et al. 2005).

### 1.7.2. TCS-Befunde bei psychiatrischen Erkrankungen

Auch in der psychiatrischen Diagnostik findet die transkranielle Sonographie mit der Messung potentieller Biomarker breite Anwendung, wobei ihr (differential-)diagnostischer Wert noch Gegenstand der aktuellen Forschung ist.

So fanden Becker et al. (1994; 1995) bei erwachsenen Patienten mit schwerer Depression eine Hypoechogenität der Raphekerne. Dieser Befund konnte mehrfach repliziert werden (Ghourchian et al. 2014; Kostic et al. 2017).

Die ADHS ist abgesehen vom primär unaufmerksamen Subtyp durch motorische Auffälligkeiten bzw. Auffälligkeiten der Bewegungssteuerung charakterisiert. Daher lassen sich auch hier morphologische Veränderungen in den entsprechenden Strukturen erwarten. Romanos et al. (2010) (Abb. 1.7.2) konnten eine geschlechts- und symptomunabhängige Vergrößerung der echogenen Fläche der SN (links  $m=0,20$ , SD  $0.06 \text{ cm}^2$ ; rechts  $m=0.20$ , SD  $0.07 \text{ cm}^2$ ) bei einer Stichprobe von 22 Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 16 Jahren mit ADHS im Vergleich zu einer alters- und geschlechts-gematchten Kontrollgruppe nachweisen ( $p=.004$ ).

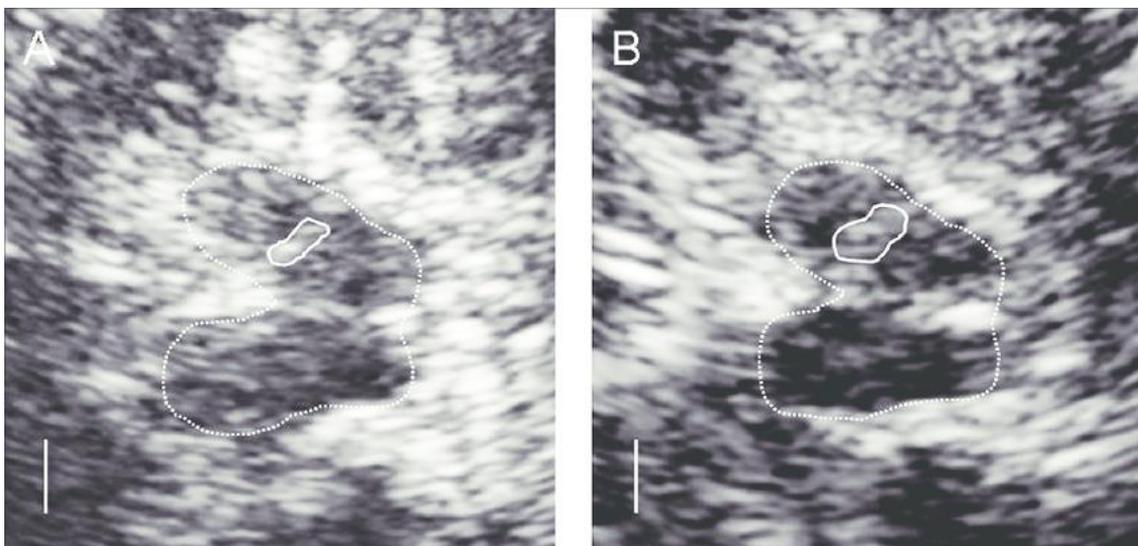


Abb. 1.7.2) Sonographische Darstellung des mesencephalen Hirnstamms bei pädiatrischen Probanden. Mesencephalon ist gepunktet umrandet, A) gesunder Proband B) Patient mit ADHS, SN durchgehend umrandet (Romanos et al., 2010)

Den Grund für diese erhöhte Echogenität vermuteten die Autoren in einem gesteigerten Eisen/Neuromelanin-Stoffwechsel innerhalb der SN und/oder einer erhöhten Mikroglia-Aktivierung im Sinne einer Neurodegeneration (Berg et al., 1999b). Auch Krauel et al. (2010) konnten an einer Stichprobe von 29 Probanden mit ADHS im Jugend- und Erwachsenenalter eine signifikant größere echogene Fläche der SN im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigen ( $p < .001$ ).

### **1.8. cMRT**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Kernspintomographie gehört zu den Schnittbildverfahren. Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren wie z.B. die Computertomographie arbeitet MRT nicht mit ionisierender Strahlung, sondern erzeugt die Bilder des Körperinneren mit Hilfe starker Magnetfelder.

Die Funktion des MRT basiert auf der Tatsache, dass der Mensch ca. zu 70% aus Wasser besteht und dadurch über viele Wasserstoffatome verfügt. Wasserstoffatome sind magnetisch, da ihre Protonen einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen und somit als magnetische Dipole agieren. Außerhalb eines externen Magnetfeldes ist die Drehrichtung der Protonen zufällig verteilt. Durch das statische Magnetfeld des MRT werden die Wasserstoffatome angeregt, d.h. die magnetischen Dipole richten sich größtenteils parallel zum Magnetfeld des MRT aus und sie erzeugen somit in Summe ein eigenes Magnetfeld. Gibt das MRT nun einen hochfrequenten Radiofrequenzimpuls ab, erzeugt dies eine entsprechende Ausrichtungsbewegung. Diese kann später in Bilder umgerechnet werden (Weishaupt et al., 2014). Je nachdem wie viel Zeit zwischen den einzelnen Erregungsphasen liegt, haben die Atome des entsprechenden Gewebes mehr oder weniger Zeit in ihre ursprüngliche Ausgangsposition zurück zu gelangen. D.h. es erfolgt eine Wiederausrichtung der „Kernspins“ der Atome nach dem Ende des Hochfrequenzimpulses entlang des von außen angelegten Magnetfeldes. Dies nennt man auch „T1-Relaxationszeit“. Diese bestimmt die Gewichtung in der Bildgebung. Kann ein Gewebe in dieser Zeit komplett relaxieren, dann steht es bei der nächsten Erregung wieder komplett zur Signalsendung zur Verfügung. Gewebe, das es in

dieser Zeit nicht wieder in Ausgangsposition schafft, sendet dementsprechend ein schwächeres Signal. Die Relaxationszeit ist im Wesentlichen abhängig von der Zusammensetzung und Wärmeleitfähigkeit des Gewebes. Mit Hilfe von T1 werden vor allem fettreiche Körpergewebe heller dargestellt als das umliegende Gewebe. Bei der T2-Gewichtung wird bei einer besseren Beweglichkeit der Moleküle eine höhere Relaxationszeit und somit eine hellere Darstellung des Gewebes ermöglicht. Bei der T2-Gewichtung werden Flüssigkeiten bzw. flüssigkeitsgefüllte Strukturen hell dargestellt. Sie wird vor allem zur Darstellung von Ergüssen, Zysten, Tumoren oder Ödemen angewandt (Weishaupt et al., 2014).

Die Magnetresonanztomographie des Schädels (cMRT) erzeugt hochauflösende Bilder des Gehirns, aber auch der knöchernen Anteile, Gefäße sowie der Weichteile außerhalb des Schädels. Fragestellungen, bei denen cMRT eingesetzt wird, sind z.B. Verdacht auf morphologische Veränderungen, Hirnblutungen, Tumore, Infarkte oder Entzündungsgeschehen. Des Weiteren ermöglicht das cMRT, strukturelle oder morphologische Veränderungen des Gehirns zu erfassen und zu bewerten.

Mittels einer Neuromelanin-sensitiven T1-gewichteten MRT-Sequenz lässt sich die SN darstellen. Das neuromelaninassoziierte Volumen der SN fungiert dann als Korrelat des Eisengehalts der SN. Diese Technik wird hauptsächlich zur Diagnostik bei M. Parkinson eingesetzt (Saski et al., 2008) und ermöglicht die Darstellung des Verlustes von Neuromelanin in der SN.

### **1.9. Fragestellung und Hypothesen**

Vorarbeiten konnten eine Hyperechogenität der Substantia nigra bei ADHS nachweisen (Romanos et al., 2009; Krauel et al., 2010). Die Pathomechanismen hinter dieser Hyperechogenität sind noch nicht hinreichend verstanden. Aktuelle Hypothesen vermuten eine zentrale Rolle des Eisenstoffwechsels. Ein Korrelat des zentralen Eisenhaushalts ist der Neuromelaningehalt einer Struktur. Daher kombiniert die vorliegende Arbeit zur Überprüfung eines möglichen Zusammenhanges der SN-Echogenität mit dem Eisenhaushalt die TCS-basierte

Messung der echogenen Fläche der SN mit einer neuromelaninsensitiven cMRT-Untersuchung an einer ADHS-Stichprobe. Zusätzlich werden periphere Eisenmarker erfasst.

Die vorliegende Arbeit dient der Überprüfung der folgenden Hypothesen

- (1) Es gibt einen positiven Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der SN und dem zentralen Eisenhaushalt, operationalisiert durch das neuromelaninsensitive Volumen der SN (MRT) und den neuromelaninassozierten Kontrast SN/Cb.
- (2) Es gibt einen Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der SN und peripheren Eisenparametern (Eisen, Transferrin und Transferrinsättigung).
- (3) Es gibt einen positiven Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der SN und der Ausprägung der erhobenen ADHS-Symptomatik.
- (4) Es gibt einen positiven Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der SN und dem Alter.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Ethikvotum**

Vor Beginn der Studie lag das positive Votum der zuständigen Ethikkommission vor (Bearbeitungsnummer 179/13).

### **2.2. Probanden**

Die Probandenrekrutierung erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg. Es konnten männliche Patienten im Alter von 9-

12 Jahren eingeschlossen werden. Zur Rekrutierung wurden die Sorgeberechtigten von aktuellen Patienten angesprochen, die sich mit bereits nach ICD-10 und DSM-5-Kriterien diagnostiziertem ADHS unabhängig vom Subtyp (unaufmerksam/hyperaktiv/kombiniert) in stationärer Behandlung befanden. Bei Interesse wurden Teilnehmer und Sorgeberechtigte sowohl schriftlich als auch mündlich über die Studie aufgeklärt und nach Erteilen der schriftlichen Einwilligung die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Einschlusskriterien:

- Alter 9 - 12 Jahre
- Schriftliche Einwilligungserklärung durch sorgeberechtigtes Elternteil
- Gesicherte Diagnose einer ADHS/ADS/HKS (ICD 10 F90.0/F90.1/ F90.8)

Ausschlusskriterien:

- Komorbidität mit Ticstörungen, Psychosen, Bipolarer Störung oder Autismus-Spektrum-Erkrankungen
- IQ < 85 nach CFT-20-R
- Schwere somatische oder neurologische Erkrankungen (inkl. Schilddrüsenüberfunktion, Diabetes, Hirntraumata, Fetales Alkoholsyndrom)

In die finale Datenanalyse gingen alle Probanden ein, von denen sowohl TCS- als auch cMRT-Messung vorlagen. Alle Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 30 Euro.

Es erfolgte zunächst eine umfassende Aufklärung der Probanden und Sorgeberechtigten über Ablauf, Umfang und Ziel der Studie. Nach Erteilung der schriftliche und mündlichen Einwilligung fand die Untersuchung in Anwesenheit der Sorgeberechtigten durch geschultes Personal des Universitätsklinikums Würzburg statt.

Es erfolgte ein Termin zur Erhebung der psychiatrischen Symptomatik mit Hilfe des Diagnostischen Interviews für psychische Störung bei Kindern (Kinder-DIPS) (Schneider et al., 1998 (Stand 2017)), des Fremdbeurteilungsbogens (FBB)-ADHS (Döpfner et al., 2008) sowie der Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach, 1991) und des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (Goodman, 1997) sowie der kognitiven Begabung über den CFT-20-R erfasst (Weiß, 2006). Bei dem ersten Termin erfolgte außerdem die Blutentnahme zur Bestimmung der peripheren Eisenparameter sowie die transkranielle Ultraschalluntersuchung. In einem zweiten Termin erfolgte die Untersuchung im cMRT.

Um im cMRT möglichst artefaktfreie Bilder zu erhalten konnten die Teilnehmer während der Untersuchung verschiedene kindgerechte Filme ansehen. Die Kopfposition wurde mit Hilfe eines Headrest Systems stabilisiert. Die Dauer der cMRT-Sequenzen betrug ca. 20-35 Minuten.

## **2.3. Instrumente**

### **2.3.1. Psychodiagnostik**

- **FBB-ADHS:** Der Fremdbeurteilungsbogen nach Döpfner (2008) ist Bestandteil des Diagnostik-Systems für Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS-KJ). Er erfasst in 20 Items die Symptomkriterien der ADHS.
- **CBCL/6-18R:** Die Child Behavior Checklist (Döpfner et al., 1998) ist ein Elternfragebogen, der mit 113 Items Hinweise auf psychische Störungen wie z.B. ADHS, Depressivität o.ä. abfragt. Weiter werden psychosozialen Kompetenzen und Verhaltensauffälligkeiten erfasst.
- **SDQ:** Der SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire) (Klasen et al., 2003; Goodman, 1997) ist ein Fragebogen zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten und –stärken bei Kindern. Der SDQ umfasst mit 25 Items fünf Einzelskalen mit je fünf Merkmalen. Er befasst sich mit emotionalen Problemen, Verhaltensproblemen, Hyperaktivität/

Aufmerksamkeitsprobleme, sowie Probleme im Umgang mit Gleichaltrigen und Prosoziales Verhalten.

- **CFT-20-R:** Der CFT-20-R (Weiss, RH, 2006) dient der sprachfreien Erfassung der Grundintelligenz. Er besteht aus zwei gleichartig aufgebauten Testteilen mit je vier Untertests (Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und topologische Schlussfolgerungen) und umfasst 101 Items.
- **Diagnostisches Interview DIPS:** Das Kinder-DIPS (Schneider S. et al., 1998) ermöglicht als diagnostisches Interview eine differenzierte Diagnostik psychischer Störungen nach ICD-10 und DSM-5 bei Kindern und Jugendlichen, u.a. affektive Störungen, Angst- und Essstörungen, funktionelle Enuresis/Enkopresis und expansive Verhaltensstörungen. Ebenso erfolgt eine Erhebung von Alkoholismus und Drogenmissbrauch, sowie nicht-organischer Psychosen.

### 2.3.2. Laborchemische Parameter

Die venöse Blutentnahme erfolgte nach Einwilligung der Patienten und der Erziehungsberechtigten über Nutzen und Risiken der Untersuchung. Die Ergebnisse wurde durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg ausgewertet. Auf die in dieser Studie gemessenen Laborparameter wurde bereits eingegangen, weshalb hier lediglich die verwendeten Referenzwerte aufgeführt werden (nach Dörner et al., 2009).

- **Eisen:** Als Referenzwert gilt unter anderem für Kinder zwischen zwei und vierzehn Jahren ein Wert von 80-165 Mikrogramm/dl.
- **Ferritin:** Referenzwerte für Kinder 1-12 Jahre liegen bei 9,3-59 Mikrogramm/l.
- **Transferrin:** Referenzwerte hier für Kinder 215-360 mg/dl.
- **Transferrinsättigung:** Unter der Transferrinsättigung (TF-Sat) versteht man einen abgeleiteten Kennwert zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels mit Hilfe des Serum-Eisens und –Transferrins. Normwerte für Kinder finden sich hier zwischen 15-45%.

Tf-Sat (%) = Serum Eisen (Mikrogramm/dl) / Serum Transferrin  
(Milligramm/dl) x70,9

- **C-reaktives Protein:** Das in der Leber produzierte C-reaktive Protein CRP dient als Akute-Phase-Protein vor allem als Infektionsmarker. Referenzwert <0,5mg/dl.

### 2.3.3. cMRT

Die cMRT Untersuchung erfolgte in der Kopfklinik des Universitätsklinikums Würzburg mit Hilfe eines 3 Tesla MAGNETOM Trio Scanners (Siemens, Erlangen, Deutschland). Die Untersuchung erfolgte in T1-Gewichtung (Turbo-Field-Echo (TFE)) als neuromelanin-sensitive MR-Bilddarstellung mit einer Repetitionszeit (TR) von 600ms und einer Echozeit (TE) von 10ms. Die Größe des Untersuchungsfeldes bzw. Sichtfeldes (FoV) betrug 178x220mm, mit einer Matrix-Größe von 415x512, bei einer Auflösung von 43x43 mm und einer durchschnittlichen Schichtdicke von 2,5mm, 4x2. Die Aufnahmezeit betrug 16,32 Minuten. Die für unsere Studie verwendete MP-RAGE (Magnetization prepared rapid gradient echo) Sequenz umfasste 176 sagittale Schichten mit einer Schichtdicke von 1,2mm, TE 2,95ms, FoV 270 mm und einem Flipwinkel von 9°.

#### ***Auswertung der MRT-Daten***

Die Vorverarbeitung der MRT-Daten erfolgte mittels der Software Matlab (R2010a, The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA). Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern erfolgt eine Weichzeichnung bzw. Glättung der gewonnenen Daten mit Hilfe eines Gauß-Filters 2mmx2mm. Es erfolgte eine Messung der Intensitätsunterschiede der SN im Vergleich zum Cerebellum. Die Auswertung erfolgte über den PMA (Perfusion Mismatch Analyzer (Version 5.0.5.5 (Kudo, 2006))), der bereits zuvor entsprechend verwendet wurde (Ogisu et al., 2013).

In der verwendeten neuromelaninsensitiven MR-Sequenz wird entsprechend des Neuromelaningehaltes eine unterschiedlich starke Intensität erfasst, wobei Regionen mit hohem Neuromelaningehalt hyperintens gegenüber Regionen mit

geringerem Neuromelaningehalt (hier: Cerebellum) dargestellt werden. Dieser Bereich des Cerebellums (ROI, region of interest) betrug in der Auswertung 6mm im Durchmesser und befand sich topographisch im oberen Kleinhirnstiel. Es erfolgte eine semi-automatische Berechnung des Volumens der SN durch statistischen Vergleich der gemessenen Signalintensitäten mit der ROI (Region of interest).

### **Contrast Ratio SN**

$$\frac{= (\text{signal intensity substantia nigra}) - (\text{signal intensity cerebellar peduncle})}{(\text{signal intensity cerebellar peduncle})}$$

#### **2.3.4. Transkranielle Sonographie**

Die TCS-Messung erfolgte in einem abgedunkelten, ruhigen Raum. Während der Untersuchung saß der Untersucher kopfseitig der liegenden Patienten.

Es erfolgte zunächst die Untersuchung der rechten, dann der linken Seite mit anschließender Gesamtbewertung der Schallfensterqualität. Die Daten der Probanden wurden unter einer Probandenkodierung pseudonymisiert auf dem Gerät abgespeichert.

Die TCS-Daten wurden mittels des ESAOTE MyLab25 Gold-Ultraschallgeräts (Esote S.p.A., Genua, Italien) mit einem Sektorschallkopf (2,5 Mhz) via das posterior-temporale Knochenfenster oberhalb des Jochbeinbogens auf Höhe der Pars squamosa des Temporalknochens erhoben.

Grundeinstellungen für die bilateralen Untersuchungen waren 15cm Eindringtiefe (Anpassung an die individuelle Kopfgröße mit der kontralateralen Schädelkalotte als Begrenzungsmarke für die optimale Bildtiefe) mit einem Dynamikbereich von 45dB. Die Darstellung erfolgte im B-Modus. Die zu untersuchenden Ebenen wurden mit Hilfe bekannter anatomischer Landmarken identifiziert (Huber et al, 2010).

**Mesencephale Ebene:** Die Beurteilung der der Substantia nigra erfolgte in der mesencephalen Ebene, in Abb. 2.3.4-1 schematisch dargestellt. Als

Leitstruktur dienten intrakraniell der schmetterlingsförmige Hirnstamm (s.Abb. 2.3.4-2), sowie die Raphekerne, die als balkenartige unterbrochene Struktur eine optische Mittellinie des Hirnstamms bilden.

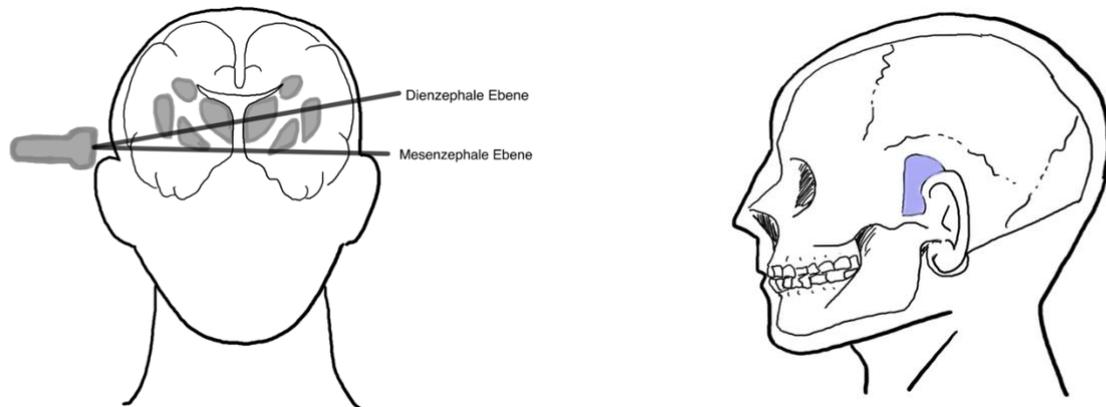


Abb. 2.3.4-1) Schematische Darstellung des in der Studie verwendeten Schallfensters, Ansicht frontal und Ansicht lateral links

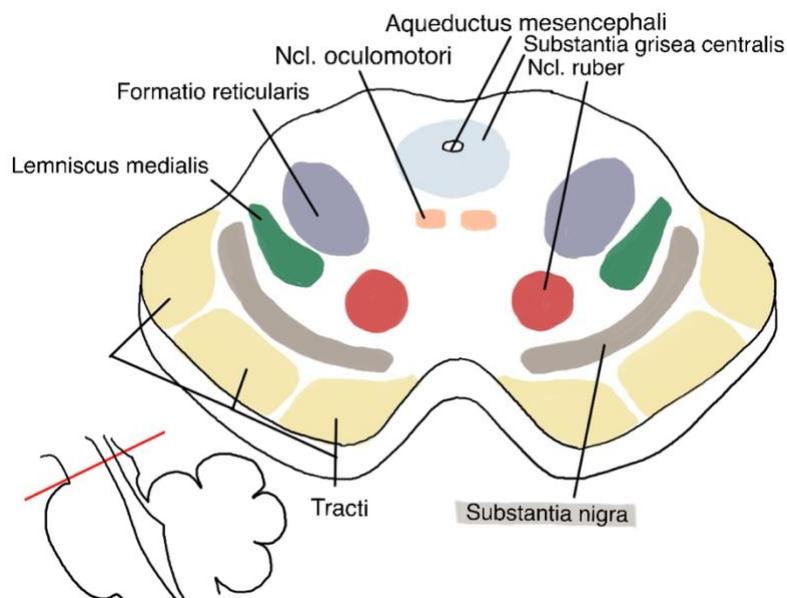


Abb. 2.3.4.-2) Querschnitt Mesencephalon mit schematischer Darstellung der Substantia nigra

Die Substantia nigra zeigt sich hier im Ultraschall als hyperechogene Struktur. (Kaps et al., 2005). Die Raphe-Kerne sind als zum Teil unterbrochene Linie in der Mitte der beiden Hirnstammhäften zu erkennen (Abb. 2.3.4-3).

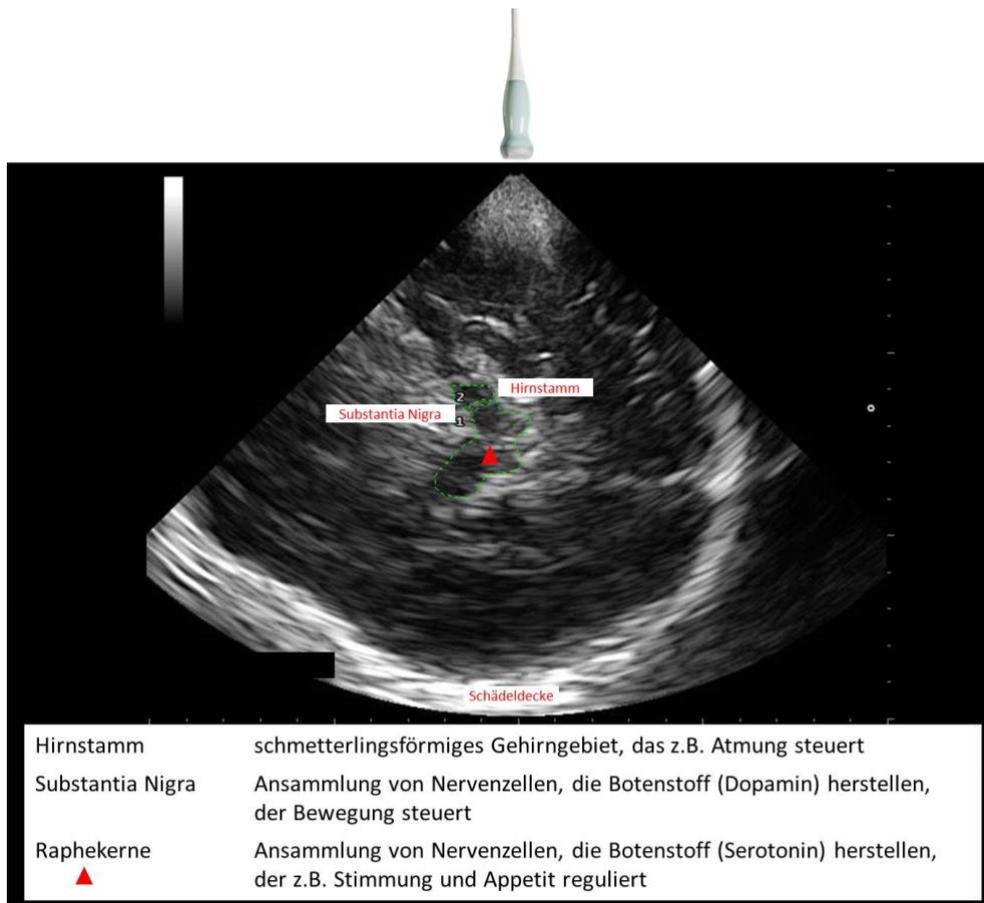


Abb. 2.3.4-3) Darstellung der mesencephalen Ebene durch das temporale Schallfenster. Es lassen sich als Leitstruktur der Ebene der Hirnstamm als schmetterlingsförmige Struktur, die SN als bogenförmiges Struktur, sowie die Raphekerne als linienhafte Struktur erkennen

**Diencephale Ebene:** Durch Kippung des Schallkopfs lässt sich die weiter kranial liegende Ebene des Diencephalons darstellen. Im Vergleich zur mesencephalen Ebene wirkt die Schmetterlingsform des Hirnstamms unscharf und es lässt sich beidseitig die Kontur des Thalamus erkennen. In dieser Ebene lässt sich der Nucleus Subthalamicus (STN) visualisieren. Der STN befindet sich somit etwas weiter antero-lateral oberhalb der SN, unterhalb der thalamischen Ebene. Die topographische Lagebeziehung wird im Coronarschnitt (s. Abb. 2.3.4-5) gut ersichtlich. Die Beurteilung des STN erfolgt kategorial (sichtbar vs. nicht sichtbar) (s. Abb. 2.3.4-4).

**Thalamische Ebene:** Auf der Ebene des Thalamus sind die stark hyperechogenen Gefäßwände des dritten Ventrikels sowie die Pinealis die wichtigsten Landmarken. Ober- und unterhalb des 2. Ventrikels zeichnet sich der Thalamus als hypoechogene runde Struktur ab. In frontaler Richtung lassen sich hier die Vorderhörner der Seitenventrikel (Cornu anterius ventriculi laterales) darstellen (Walter et al., 2007; Walter, Skoloudik, 2014). Eine schematische Darstellung aller Ebenen mit anatomischem Äquivalent bietet Abb. 2.3.4-6.

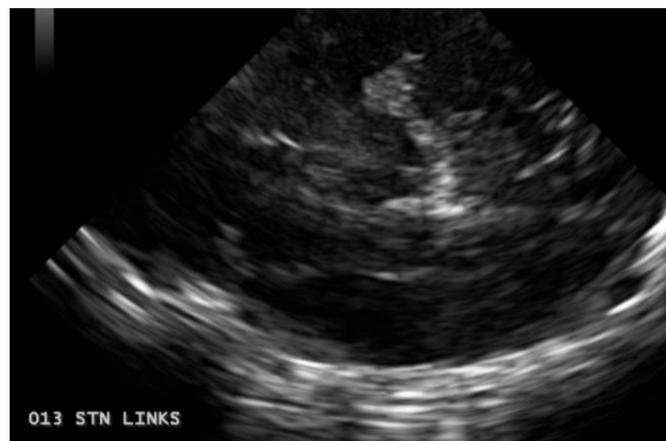


Abb. 2.3.4-4a) Beispielhafte Darstellung der diencephalen Ebene mit ipsilateral sichtbarem STN. Als Leitstruktur dient hier das Aquädukt (Verbindung zwischen 3. und 4. Ventrikel).



Abb. 2.3.4-4b) STN im Zoom

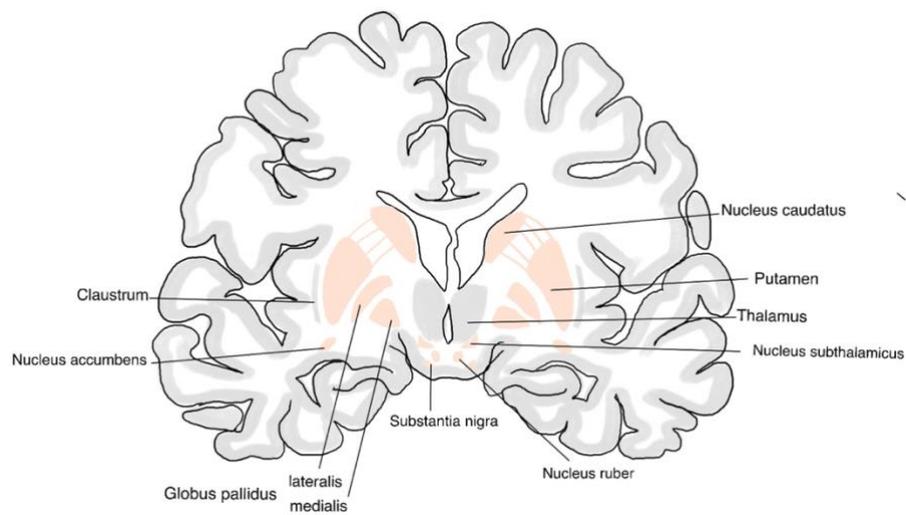


Abb. 2.3.4-5) Koronares Schnittbild des Mesencephalons auf Thalamushöhe mit Darstellung subkortikaler Kerne (schematisch nach Schünke et al., Prometheus, Kopf Hals Neuroanatomie, Thieme 2004)

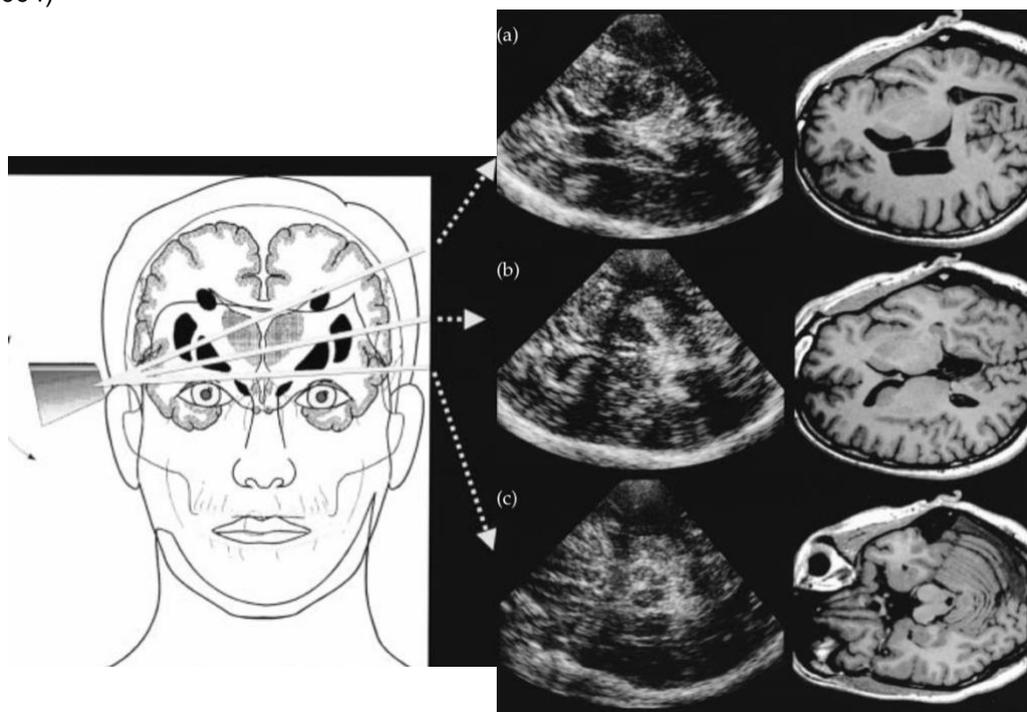


Abb. 2.3.4-6) Darstellung der Schnittbildebenen innerhalb der vorliegenden Studie durch Bewegung des Schallkopfes am temporalen Schallfenster (links: TCS-Bild, rechts: korrespondierende MRT-Aufnahme). a) Darstellung der Seitenventrikel b) diencephale Ebene mit Darstellung des 3. Ventrikels und Frontalhörner der Seitenventrikel, c) mesencephale Ebene mit Darstellung der „Schmetterlingsform“ und SN (Becker et al, 2001)

## Auswertung der TCS-Daten

Bei allen Probanden konnten mindestens auf einer Seite die Größe der SN und die Ebene des STN erfasst und bewertet werden. Unter den gespeicherten Bildern wurden von jedem Teilnehmer vier Bilder (Hirnstamm links/rechts mit jeweils maximaler SN; Diencephalon links/rechts) zur genaueren Analyse gewählt. Die Bilder wurden anschließend mit Hilfe des Programmes ImageJ, einem in Java geschriebenen plattformübergreifenden Bildbearbeitungs- und Verarbeitungsprogramm des Entwicklers Wayne Rasband (ehem. National Institutes of Health), durch drei zuvor geschulte Mitarbeiterinnen blind ausgewertet. Zur detaillierteren Analyse der Bilder erfolgte die Auswertungen nach zweifach Zoom. Die entsprechende Skalierung zur Flächenmessung erfolgte über die Eindringtiefe (15cm) (s. Abb. 2.3.4-7a), so dass im Anschluss durch Umrandung des Hirnstamms (b) und der SN (c) die entsprechende Fläche beidseits in  $\text{cm}^2$  bestimmt werden konnte.



Abb. 2.3.4-7a) Skalierung durch Eindringtiefe in cm



Abb. 2.3.4-7-b) Ausmessung der Fläche Hirnstamm in  $\text{cm}^2$

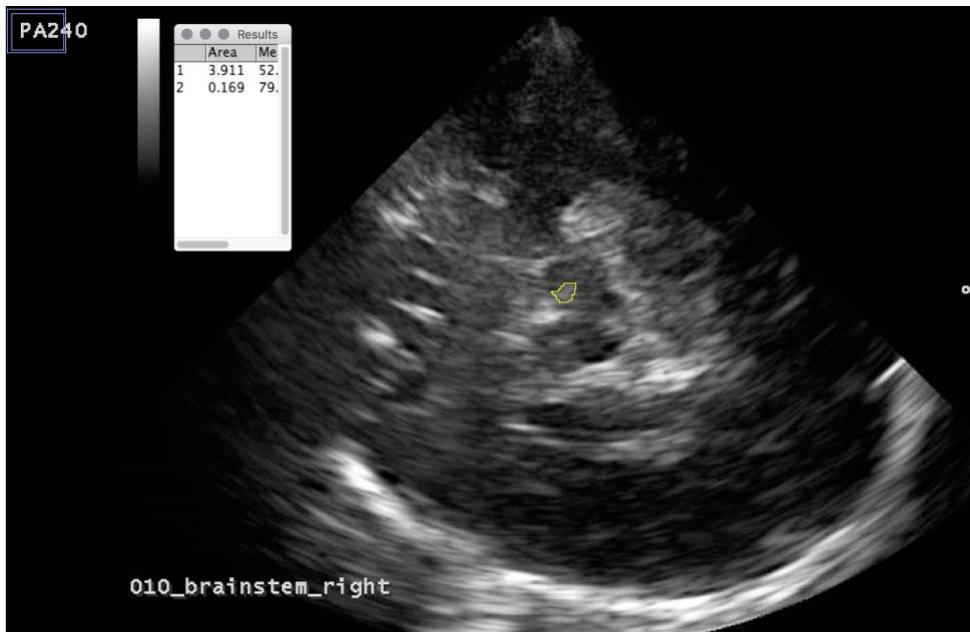


Abb. 2.3.4-7c) Ausmessung der Fläche SN in  $\text{cm}^2$

## 2.4. Statistische Auswertung

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

Bei der Analyse intervallskalierter Daten wurde als Voraussetzung für Varianzanalysen die Normalverteilungsannahme mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnoff-Tests geprüft. Bestätigte sich diese, so wurden einfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt und Zusammenhänge mittels Pearson-Korrelation berechnet. Für nicht-normalverteilte Daten wurden non-parametrische Verfahren (Mann-Whitney-U-Test, Spearman-Rangkorrelation) eingesetzt.

Es wurden lineare Regressionsmodelle (Methode: Einschluss) erstellt, um den Zusammenhang zu überprüfen.

- zwischen der SN-Echogenität und dem zentralen Eisenhaushalt (neuromelaninassoziertes SN-Volumen, Neuromelaninkontrast der SN).
- zwischen der SN-Echogenität und peripheren Markern des Eisenhaushaltes (Eisen, Ferritin und Transferrin).
- zwischen der SN-Echogenität und dem Alter.
- zwischen zentralen (neuromelaninassozierten SN-Volumen, Neuromelaninkontrast der SN) und peripheren Markern des Eisenhaushaltes (Eisen, Ferritin und Transferrin).

Dafür wurden zunächst die Voraussetzungen für eine lineare Regression geprüft. Auf Multikollinearität wurde mittels des Variance inflation factor (VIF) getestet. Bei Werten  $< 10$  galt die Voraussetzung als erfüllt. Zur Prüfung der Autokorrelation der Residuen wurde der Durbin-Watson-Wert herangezogen. Bei Werten zwischen 0.7 und 2.3 galt die Voraussetzung als erfüllt. Die Prüfung der Normalverteilung der Residuen erfolgte durch visuelle Inspektion der

Histogramme mit einer eingezeichneten Normalverteilungskurve. Zur Prüfung auf Homoskedastizität, d.h. auf eine konstante Streuung der Residuen, wurde ein Residuals-vs-fitted-Diagramm mit \*ZPRED auf der X-Achse und \*ZRESID auf der Y-Achse erstellt. Dabei sollten die Punkte überall eine in etwa gleich große Streuung nach oben und unten zeigen.

Tab. 2.4-1) Einstufung der Korrelationskoeffizienten nach Zöfel;

\*gültig für positive und negative Werte

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

Um eine möglichst hohe Qualität der TCS Parameter zu gewährleisten, erfolgte die Interrater-Reliabilitätsbestimmung für intervallskalierte Daten (Beurteilung von SN) mittels des Intraklassenkorrelationskoeffizienten. Zeigte sich eine ausreichend hohe Übereinstimmung wurden für intervallskalierte Daten Mittelwerte der drei Untersucher berechnet. Die Einstufung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten erfolgte nach Cicchetti (1994) anhand der untenstehenden Tabelle 2.4-2.

Tab. 2.4-2) Einstufung der Intraklassenkorrelationskoeffizienten nach Cicchetti (Cicchetti, 1994)

<b>Intraklassenkorrelationskoeffizient</b>	<b>Einstufung</b>
< 0.4	Schlecht
0.4 - 0.59	Durchschnittlich
0.6 - 0.74	Gut
> 0.75	Sehr gut

Bezüglich der Größenbeurteilung der echogenen Fläche der SN zeigte sich im Mittel bei den drei unabhängigen Untersuchern eine gute Übereinstimmung bei der Beurteilung der rechtsseitigen ( $p=.001$ , Intraklassenkorrelationskoeffizient  $r=.732$ ) und der linksseitigen SN ( $p<.001$ , Intraklassenkorrelationskoeffizient  $r=.726$ ).

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Deskriptive Ergebnisse**

Die Stichprobe umfasste  $n=20$  männliche Probanden, die sowohl am cMRT als auch an der transkraniellen Ultraschalluntersuchung teilgenommen hatten und bei denen sich die Eisenwerte im Blut bestimmen ließen. Acht Probanden wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da sie entweder die MRT-Untersuchung ablehnten oder abbrachen. Weitere drei Teilnehmer lehnten die venöse Blutentnahme zur Bestimmung der peripheren Eisenparameter ab. Im Mittel waren die in der Analyse berücksichtigten Probanden  $10,6\pm 1,43$  Jahre alt. Die kognitive Begabung im CFT-20-R lag im Mittel bei  $101,06\pm 14,09$  Punkten. Bei Bestimmung der peripheren Marker des Eisenhaushaltes lagen bezüglich der Eisenkonzentration die Werte von vier Probanden oberhalb und zwei Probanden unterhalb des Normbereiches. Für den Parameter Ferritin ergaben sich bei sechs Teilnehmer erhöhte Werte. Erniedrigte Ferritin-Werte fanden sich nicht. Die Transferrinwerte lagen bei allen Probanden im Normbereich. Die im Mittel erhobenen, sowie Minimal- und Maximalwerte können Tabelle 3.1-1 entnommen werden. Da Transferrin ein Anti-Akute-Phase Protein ist, erfolgte zum weitestgehenden Ausschlusses eines Infektgeschehens, welches die Interpretation hätte verfälschen können, die Messung des C-reaktiven Proteins. Keiner der Teilnehmer zeigte hier einen erhöhten Wert von  $>0,5$  mg/dl.

Tabelle 3.1-1 zeigte eine Übersicht der Stichprobencharakteristika.

Tab. 3.1-1) Übersicht der Stichprobencharakteristika

	<b>m</b>	<b>sd</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Alter</b>	10,6	1,4	8	12
<b>IQ</b>	101,06	14,09	70	127
<b>Eisen (µg/dl)</b>	104,6	54,6	58	290
<b>Ferritin (µg/dl)</b>	56,4	17,21	26	85
<b>Transferrin (µg/dl)</b>	276,4	31,54	215	347
<b>Transferrinsättigung (%)</b>	221.2	117.02	24.0	449.0
<b>Echogene Fläche der SN (cm2)</b>	,19	,05	,10	,27
<b>Volumen der SN (cm3)</b>	,18	,05	,11	,26
<b>Neuromelaninassoziierter Kontrast SN/Cb</b>	,10	±,22	-,02	1,02

Die psychodiagnostische Untersuchung zeigte deutliche Auffälligkeiten im FBB-ADHS auf den Skalen Unaufmerksamkeit mit  $m=17,0\pm 6,68$  und Hyperaktivität/Impulsivität mit  $m= 14,62\pm 7,94$ . Der Gesamtwert fiel mit  $m= 31,62\pm 13,21$  auf.

In der CBCL-Auswertung zeigten sich ebenfalls Werte im auffälligen Bereich. In Bezug auf externalisierten Verhaltensweisen ergab sich  $m= 21,53\pm 11,61$ , sowie ein Gesamtwert für Problemverhalten mit  $m= 46,33\pm 22,0$ .

Auch im SDQ fanden sich Auffälligkeiten in den Bereichen Verhaltensprobleme ( $m= 4,73\pm 1,94$ ), Hyperaktivität ( $m= 7,27\pm 1,75$ ), Probleme mit Gleichaltrigen ( $m= 4,47\pm 2,88$ ) und im Gesamtproblemwert ( $m= 20,33\pm 7,11$ ).

Für eine vollständige Übersicht der psychometrischen Untersuchungsergebnisse siehe Tabelle 3.1-2.

Tab. 3.1-2) Charakterisierung m.H. von Alter, IQ und psychodiagnostischen Verfahren

	<b>m</b>	<b>sd</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Unaufmerksamkeit (FBB-ADHS)</b>	17,00	6,68	5	25
<b>Hyperaktivität/Impulsivität (FBB-ADHS)</b>	14,62	7,94	4	31
<b>ADHS-Gesamtscore (FBB-ADHS)</b>	31,62	13,21	11	54
<b>SDQ-Hyperaktivitätsscore</b>	2,44	1,37	0	4
<b>Emotionale Probleme (SDQ)</b>	3,87	3,14	0	9
<b>Verhaltensprobleme (SDQ)</b>	4,73	1,94	1	7
<b>Hyperaktivität/Unaufmerksamkeit (SDQ)</b>	7,27	1,75	4	10
<b>Probleme mit Gleichaltrigen (SDQ)</b>	4,47	2,88	0	10
<b>Prosoziales Verhalten (SDQ)</b>	5,67	2,29	1	9
<b>Gesamtproblemwert (SDQ)</b>	20,33	7,11	7	31
<b>Sozialer Rückzug (CBCL)</b>	3,80	3,01	0	9
<b>Sozialer Rückzug (CBCL)</b>	0,60	1,06	0	3
<b>Angst/Depressivität (CBCL)</b>	6,80	5,06	0	18
<b>Soziale Probleme (CBCL)</b>	4,00	3,40	0	11
<b>Schizoid/Zwanghaft (CBCL)</b>	0,93	0,88	0	2
<b>Aufmerksamkeitsstörung (CBCL)</b>	7,53	3,00	2	11
<b>Dissoziales Verhalten (CBCL)</b>	4,87	3,52	1	11
<b>Aggressives Verhalten (CBCL)</b>	16,67	8,95	4	31
<b>Internalisierendes Verhalten (CBCL)</b>	11,20	7,85	0	28
<b>Externalisierendes Verhalten (CBCL)</b>	21,53	11,61	5	41
<b>Gesamtwert für Problemverhalten (CBCL)</b>	46,33	22,00	8	76

### 3.2. Echogene Fläche der SN und zentraler Eisenhaushalt

Die untersuchten Probanden zeigten im Mittel eine echogene Fläche der SN von  $m=0,19\text{cm}^2\pm 0,05\text{cm}^2$ , ein neuromelaninassoziertes SN-Volumen von  $m=0,18\text{cm}^3\pm 0,05\text{cm}^3$  und einen neuromelaninassozierten Kontrast SN/Cb von  $m=0,10\pm 0,22$  (siehe Tab. 3.2-1).

Tab. 3.2-1) Echogene Fläche der SN (TCS), neuromelaninassoziertes SN-Volumen und neuromelaninassoziierter Kontrast SN/Cb (cMRT)

	<b>M</b>	<b>sd</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Echogene Fläche der SN (cm<sup>2</sup>)</b>	,19	,05	,10	,27
<b>Volumen der SN (cm<sup>3</sup>)</b>	,18	,05	,11	,26
<b>Neuromelaninassoziierter Kontrast SN/Cb</b>	,10	,22	-,02	1,02

Im linearen Regressionsmodell zeigte sich ein prädiktiver Wert des neuromelaninassozierten Kontrasts SN/Cb für die echogene Fläche der SN (beta=0,526,  $p=0,028$ ). Je höher der neuromelaninassozierte Kontrast SN/Cb ist, desto größer ist die echogene Fläche der SN. Es lag hingegen keine signifikante Assoziation mit dem neuromelaninsensitiven Volumen der SN vor ( $p=0,127$ ). Für die Modellzusammenfassung und eine Übersicht der Modellkoeffizienten siehe Tab. 3.2-2 und Tab. 3.2-3. Eine Übersicht der zentralen Substantia Nigra-Parameter der Probanden bietet Abb. 3.2-1 bis 3.2.-3.

Tab. 3.2-2) Modellzusammenfassung; <sup>a</sup> Einflußvariablen : (Konstante), Neuromelaninassoziierter Kontrast SN/Cb, Volumen der SN (cm<sup>3</sup>); b. Abhängige Variable: Echogene Fläche der SN (cm<sup>2</sup>)

R	R- Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Durbin-Watson- Statistik
,525 <sup>a</sup>	,275	,190	,04175	1,743

Tab. 3.2-3) Modellkoeffizienten der linearen Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der SN und dem zentralen Eisenhaushalt; B= Beta, SE=Standardfehler, VIF= Variance inflation factor

Modell	B	SE	Beta	t	p	VIF
(Konstante)	,238	,037		6,392	,000	
Volumen der SN (cm <sup>3</sup> )	-,343	,214	-,352	-1,604	,127	1,129
Neuromelaninassoziierter Kontrast SN/Cb	,111	,046	,526	2,398	,028	1,129

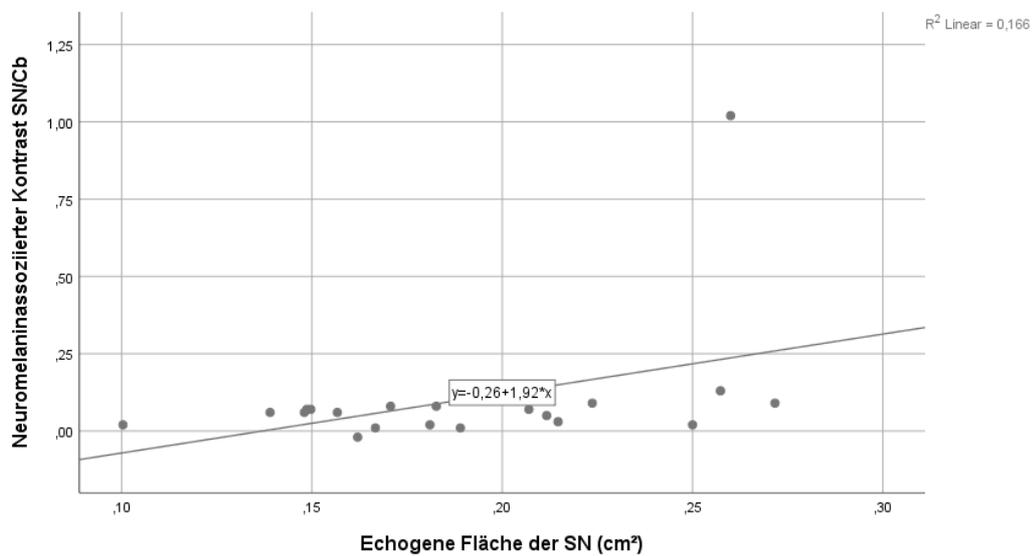


Abb. 3.2-1) Streudiagramm mit Anpassungslinie für echogene Fläche der SN (cm<sup>2</sup>) und neuromelaninassoziertem Kontrast SN/Cb

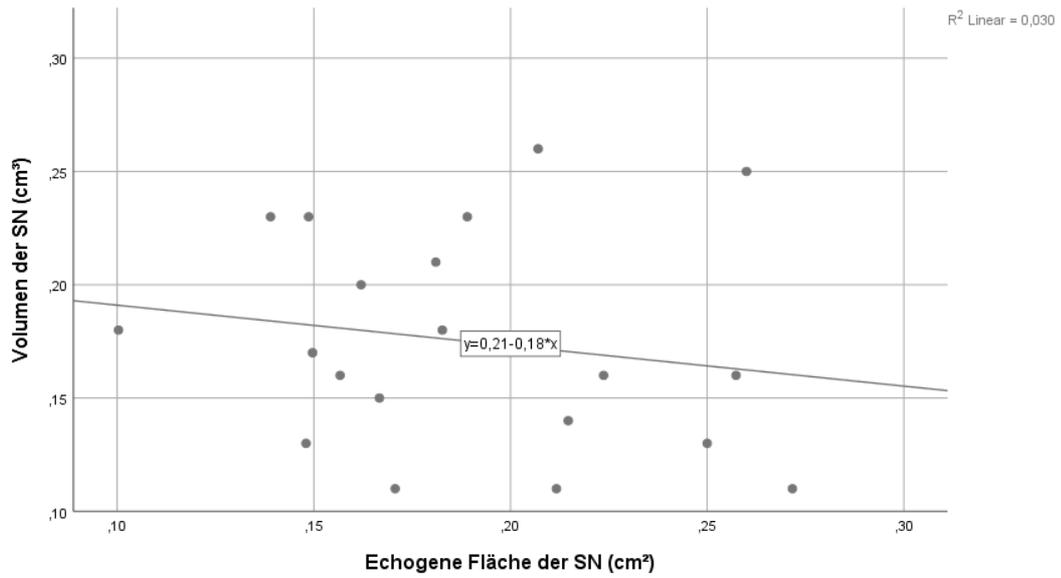


Abb. 3.2-2) Streudiagramm mit Anpassungslinie für echogene Fläche der SN (cm²) und Volumen der SN (cm³)

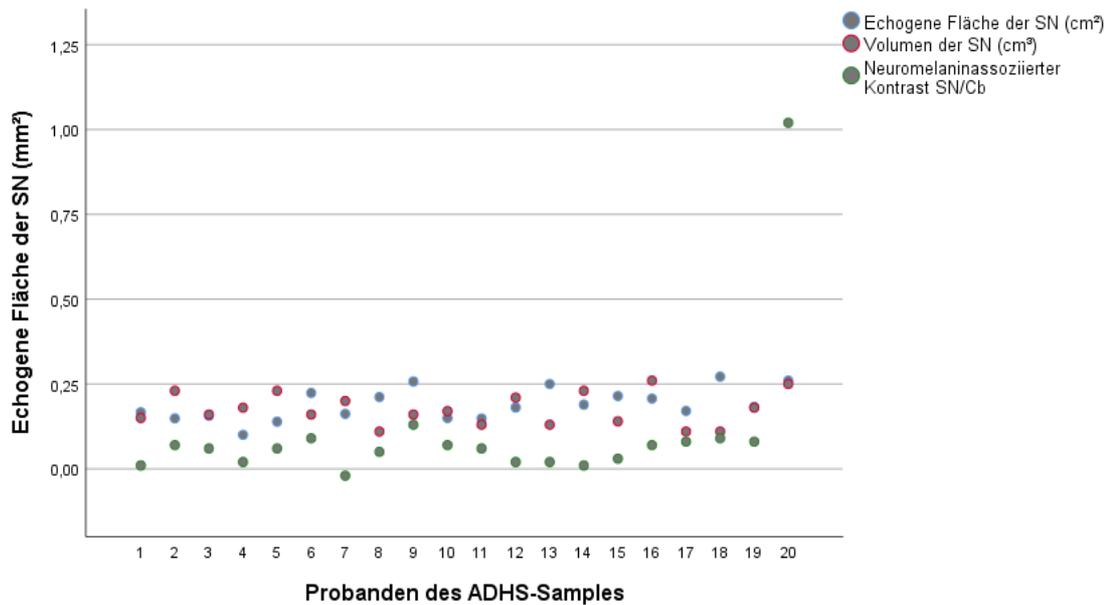


Abb. 3.2-3) Gruppiertes Streudiagramm zur Darstellung von echogener Fläche der SN (cm²), neuromelaninassoziertem Volumen der SN (cm³) und neuromelaninassoziertem Kontrast SN/Cb; auf der x-Achse sind die eingeschlossenen Probanden abgetragen

### 3.3. Echogene Fläche der SN und periphere Eisenparameter

Im linearen Regressionsmodell zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zwischen der echogenen Fläche der SN und den peripheren Konzentrationen an Eisen ( $\beta=-0,265$ ,  $p=0,336$ ), Ferritin ( $\beta=0,091$ ,  $p=0,735$ ) oder Transferrin ( $\beta=0,063$ ,  $p=0,795$ ). Für die Modellzusammenfassung siehe Tabelle 3.3-1. Für eine Übersicht der Modellkoeffizienten siehe Tabelle 3.3-2.

Tab. 3.3-1) Modellzusammenfassung; <sup>a</sup> Einflußvariablen : (Konstante), Transferrin, Ferritin, Eisen; Abhängige Variable: Echogene Fläche der SN (cm<sup>2</sup>)

R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Durbin-Watson-Statistik
,313 <sup>a</sup>	,098	-,071	,04800	1,916

Tab. 3.3-2) Modellkoeffizienten der linearen Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der SN mit peripheren Eisenparametern; B= Beta, SE=Standardfehler, VIF= Variance inflation factor

	B	SE	Beta	t	p	VIF
(Konstante)	,173	,112		1,554	,140	1,262
<b>Eisen</b>	,000	,000	-,265	-,993	,336	1,249
<b>Ferritin</b>	,000	,001	,091	,345	,735	1,021
<b>Transferrin</b>	9,303E-5	,000	,063	,264	,795	1,262

### 3.4. Zentrale und periphere Eisenparameter

Aufgrund einer Verletzung der Annahmen konnten für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen peripheren Eisenparametern und dem neuromelaninassozierten SN-Volumen (Grund: Autokorrelation der Residuen) und dem neuromelaninassozierten Kontrast der SN (Grund: Residuen nicht normalverteilt, Homoskedestizität) keine Regressionsanalyse berechnet werden.

Diese Assoziation wurde im Folgenden mit korrelativen Verfahren untersucht. Für Ferritin und Transferrin wurden parametrische Pearson-Korrelationen herangezogen. Für Eisen wurde auf Grund der Verletzung der Normalverteilungsannahme non-parametrische Spearman-Rangkorrelation berechnet (Tab. 3.4-3).

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den peripheren Eisen-, Transferrin- oder Ferritinkonzentrationen und dem neuromelaninassozierten Volumen der SN,  $p$  stets  $>0,355$  (Tab. 3.4-1, Tab. 3.4-3).

Auch zwischen dem neuromelaninassozierten Kontrast SN/Cb und der peripheren Konzentration an Eisen, Transferrin oder Ferritin ergab sich kein Zusammenhang,  $p$  überall  $>0,394$  (Tab. 3.4-2, Tab. 3.4-3).

Tab. 3.4-1) Korrelationsmatrix zum Zusammenhang zwischen peripherer Transferrin- und Ferritinkonzentration und dem Volumen der SN; SN=Substantia Nigra

		Volumen der SN (cm <sup>3</sup> )	Ferritin	Transferrin
Volumen der SN (cm <sup>3</sup> )	Korrelation nach Pearson	1	,218	-,078
	Signifikanz (2-seitig)		,355	,744
	N	20	20	20
Ferritin	Korrelation nach Pearson	,218	1	-,096
	Signifikanz (2-seitig)	,355		,686
	N	20	20	20
Transferrin	Korrelation nach Pearson	-,078	-,096	1
	Signifikanz (2-seitig)	,744	,686	
	N	20	20	20

Tab. 3.4-2) Korrelationsmatrix zum Zusammenhang zwischen peripherer Transferrin- und Ferritinkonzentration und dem neuromelaninassozierten Kontrast SN/Cb, SN=Substantia Nigra, Cb=Cerebellum

		Neurom.-asso. Kontrast SN/Cb	Ferritin	Transferrin
Neuromelanin assoziierter Kontrast SN/Cb	Korrelation nach Pearson	1	-,055	-,202
	Signifikanz (2-seitig)		,817	,394
	N	20	20	20
Ferritin	Korrelation nach Pearson	-,055	1	-,096
	Signifikanz (2-seitig)	,817		,686
	N	20	20	20
Transferrin	Korrelation nach Pearson	-,202	-,096	1
	Signifikanz (2-seitig)	,394	,686	
	N	20	20	20

Tab. 3.4-3) Korrelationsmatrix zum Zusammenhang zwischen peripherer Eisenkonzentration und dem Volumen der SN sowie dem neuromelaninassozierten Kontrast SN/Cb, SN=Substantia Nigra, Cb=Cerebellum

			Volumen der SN (cm <sup>3</sup> )	Neuromelanin- assoziierter Kontrast SN/Cb	Eisen
Spearman -Rho	Vol. der SN (cm <sup>3</sup> )	Korrelations- koeffizient	1,000	-,024	-,053
		Sig. (2-seitig)	.	,920	,826
		N	20	20	20

Neuro- melanin- assoziierter Kontrast SN/Cb	Korrelations- koeffizient	-,024	1,000	,179
	Sig. (2-seitig)	,920	.	,450
	N	20	20	20
Eisen	Korrelations- koeffizient	-,053	,179	1,000
	Sig. (2-seitig)	,826	,450	.
	N	20	20	20

### 3.5. Echogene Fläche der SN und der Ausprägung der ADHS-Symptomatik

Auch der Zusammenhang zwischen der Fläche der SN und der Ausprägung der ADHS-Symptomatik der Probanden konnte nicht durch eine Regressionsanalyse berechnet werden. Die Analyse erfolgte mittels Pearson-Korrelationen.

Es zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der im FBB erhobenen Ausprägung der ADHS-Symptomatik und der echogenen Fläche der SN (alle  $p_s > 0,58$ ). Dies gilt auch für das im cMRT gemessene Volumen der SN, alle  $p_s > 0,16$  (Tab. 3.5).

Tab. 3.5) Korrelationsmatrix zum Zusammenhang zwischen Attributen der Hyperaktivität nach FBB und dem und dem Volumen und der echogenen Fläche der SN; SN=Substantia Nigra

		Echogene Fläche der SN (cm <sup>2</sup> )	Volumen der SN (cm <sup>3</sup> )
Unaufmerksamkeit (FBB-ADHS)	Korrelation nach Pearson	-,15	-,47
	Signifikanz (2-seitig)	,63	,11
	N	13	13

Hyperaktivität/ Impulsivität (FBB-ADHS)	Korrelation nach Pearson	,17	-,30
	Signifikanz (2-seitig)	,58	,33
	N	13	13
ADHS- Gesamtscore (FBB-ADHS)	Korrelation nach Pearson	0,26	-,41
	Signifikanz (2-seitig)	,93	,16
	N	13	13

### 3.6. Entwicklungsaspekte der Echogenität der Substantia Nigra

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der echogenen Fläche der SN. Das Alter in Jahren konnte die Größe der echogenen Fläche der SN in mm<sup>2</sup> nicht vorhersagen ( $\beta=-0.211$ ,  $p=0.372$ ) (Tab. 3.6).

Tab. 3.6) Modellkoeffizienten der linearen Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der SN und dem Altern in Jahren; B= Beta, SE=Standardfehler, VIF= Variance inflation factor; a) Einflussvariablen: (Konstante), Alter; b) Abhängige Variable: Echogene Fläche SN(mm<sup>2</sup>)

Modellzusammenfassung <sup>b</sup>				
R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Durbin-Watson- Statistik
,211 <sup>a</sup>	,045	-,009	,04659	1,844

	B	SE	Beta	t	p	VIF
(Konstante)	,262	,080		3,279	,004	
Alter	-,007	,007	-,211	-,916	,372	1,000

### 3.7. Echogene Fläche der SN und kognitive Begabung

In der statistischen Auswertung fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen mit Hilfe des CFT-20-R erhobenen Intelligenzquotienten und der echogenen Fläche der SN ( $r=0,703$ ,  $p=0.001$ ). Eine grafische Darstellung der Werte findet sich entsprechend in Abb. 3.7.

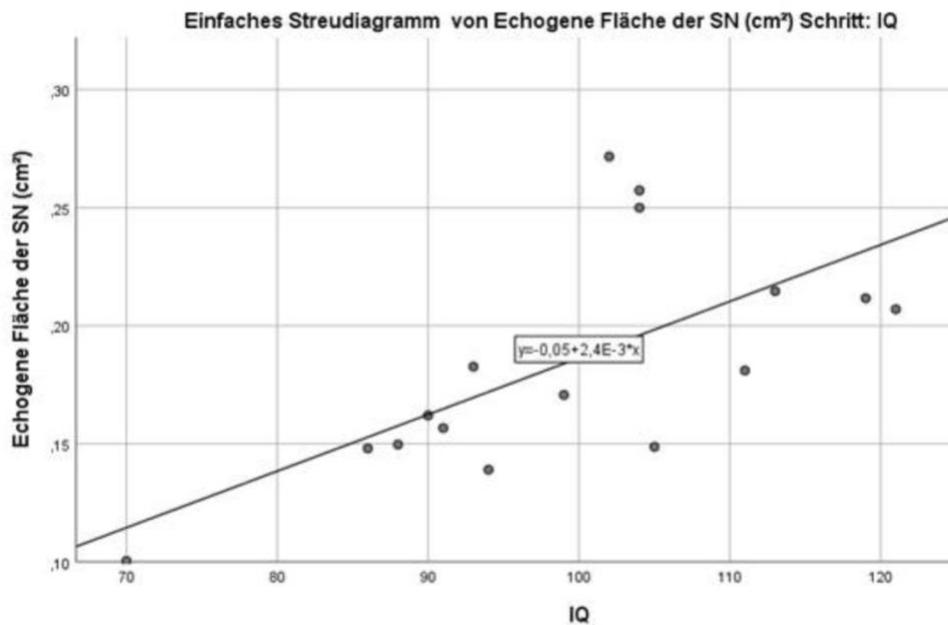


Abb. 3.7) Streudiagramm mit mit Anpassungslinie für IQ (CFT-R-20) und echogener Fläche der SN (cm<sup>2</sup>)

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal in vivo der Eisenhaushalt als möglicher Pathomechanismus hinter der erhöhten SN-Echogenität bei ADHS untersucht. Es wurde zum einen Zusammenhang zwischen der Echogenität der SN (TCS) und dem neuromelaninassoziierten Volumen der SN (cMRT) untersucht. Außerdem wurde erstmalig der Zusammenhang zwischen peripheren Eisenhaushalt und der Echogenität der SN (TCS) und neuromelaninassoziierten Volumen der SN (cMRT) untersucht. Darüber wurde überprüft, ob sich bei Kindern mit ADHS im Querschnitt eine Größenprogredienz der SN mit dem Lebensalter beobachten lässt.

Die Hypothese eines positiven Zusammenhangs zwischen der echogenen Fläche der SN und dem zentralen Eisenhaushalt, operationalisiert durch das neuromelaninsensitive Volumen der SN (cMRT) und dem neuromelaninassoziierten Kontrast SN/cb, konnte nicht bestätigt werden.

Dies kann an den unterschiedlichen Ursachen der Hyperechogenität/-intensität im untersuchten Medium beider Methoden liegen. Wo die cMRT Sequenz selbst neuromelaninsensibel ist, basiert die Darstellung der SN im TCS auf Impedanzsprüngen innerhalb des Hirnstammes bzw. der SN, die sich nach aktuellem Wissensstand am Ehesten durch eine erhöhte zentrale Eisenkonzentration erklären lassen (Zecca et al., 2001; Zecca et al., 2006). Auch wenn sich ein Zusammenhang zwischen intrazerebraler Neuromelanin-Ansammlung und zentralem Eisen in einigen Studien zeigt, so scheint dieser Zusammenhang nicht linear, sondern in der Bildgebung zum Teil auch widersprüchlich zu sein. Die neuromelaninhaltigen Neurone speichern Eisen, weswegen eine erhöhte Echogenität in der neuromelaninsensiblen Sequenz eine Überladung mit Eisen vermuten lässt (Zecca et al, 2005). Vorherige Studien fanden jedoch auch, dass ungewöhnlich hohe zentrale Eisenkonzentrationen Neuromelanin-Signale im MRT unterdrücken und somit zu falsch niedrigen Ergebnissen führen können (Sasaki et al, 2006). Ob dies auch in unserer Studie

der Fall war lässt sich nicht überprüfen. Die Neuromelanin-Sequenz sollte deshalb bei weiteren Studien zu dieser Thematik um eine eisensensible MRT-Sequenz erweitert werden.

Die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen zentralen (Größe der echogenen Fläche der SN, neuromelaninassoziertes Volumen der SN, neuromelaninassoziierter Kontrast SN/Cb) mit peripheren Eisenparametern (Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung) konnte nicht bestätigt werden.

Basis der Hypothese waren die Beobachtungen, dass in Post-Mortem-Studien der zelluläre Eisengehalt der SN positiv mit der Größe der im Ultraschall gemessenen echogenen Fläche der SN korrelierte (Berg et al., 1999b) und es gleichzeitig einen negativen Zusammenhang zwischen echogener Fläche und Neuromelaningehalt der SN gibt (Zecca et al., 2005). Es ist allerdings unklar, ob sich diese sich auf zentrales Eisen bezogenen Befunde auf periphere Eisenmarker übertragen lassen. Und es ist zu beachten, dass die berichteten Post-Mortem-Befunden nicht an ADHS-Patienten erhoben wurden. Einerseits könnten die Ergebnisse unserer Studie den Schluss nahelegen, dass es keinen hinreichenden Zusammenhang zwischen peripherem und zentralen Eisen gibt. In diesem Fall hätte man jedoch erwarten können, dass sich ein Zusammenhang zwischen dem zentral gemessenen neuromelaninassozierten Volumen der SN und der echogenen SN-Fläche in den Daten zeigt. Da dies nicht der Fall ist spricht dies eher dafür, dass sich die Pathomechanismen der SN-Echogenität bei ADHS von denen bei M. Parkinson unterscheiden. Romanos et al. 2013 sowie Cortese et al. 2012, die tendenziell einen zentral niedrigen Eisengehalt bei peripher normwertigen Eisenparametern nachweisen konnten, stellten die Hypothese auf, dass sich bisherige Befunde bei Kindern mit ADHS durch inflammatorische Prozesse innerhalb der SN oder durch eine strukturelle Unreife der Neurone bei Kindern mit ADHS erklären lassen. Unreife Neurone wirken eher kompakt und können daher möglicherweise hyperechogen erscheinen. Entsprechende Ergebnisse fanden sich bei Kindern mit ADHS bereits für präfrontale Regionen, die u.a. für die Kontrolle von kognitiven Prozessen,

Aufmerksamkeit und motorischen Planung verantwortlich sind (Shaw et al. 2007, Rubia 2007). Hier zeigte sich in der MRT Untersuchung in der ADHS Gruppe eine Reifeverzögerung dieser Regionen. Unterstützt wird die Annahme der neuronalen Unreife als Ursache durch die Beobachtungen von Neugeborenen, deren SN zunächst eine Hyperechogenität zeigt, die mit zunehmendem Alter jedoch verschwindet (Iova et al. 2004).

Insgesamt legen diese Befunde nahe, dass sich die Ursachen der Hyperechogenität der SN bei z.B. Morbus Parkinson und ADHS in der Kindheit voneinander entscheiden. Dies ist weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung.

Entgegen unserer Hypothese gab es keinen Zusammenhang zwischen peripheren Eisenparametern und der Stärke der ADHS-Symptomatik. Auch in der Literatur finden sich widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs von Eisenhaushalt und ADHS. In einer Metaanalyse von 11 Studien mit insgesamt 2191 Probanden (davon 1196 ADHS Patienten) fanden Wang et al. 2017 zuletzt einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem peripheren Speichereisen (Ferritin) sowie Serumeisen (bei unmedizierten Patienten) und ADHS-Diagnose. Auch Tseng et al. konnten 2018 in einer Meta-Analyse einen signifikant niedrigen Serum-Ferritin-Spiegel bei Kindern mit ADHS nachweisen. Bei Transferrin und Eisen zeigten sich auch hier – wie in unserer Studie – keine Werte außerhalb des Normbereichs. Die Werte für Serumeisen war sowohl in der Meta-Analyse von Tsang et al., als auch in unserer Studie normwertig. Das peripher gemessene Speichereisen Ferritin lag für alle unsere Probanden mit durchschnittlich 56,4 µg/l [26-85 µg/l] im normalen Bereich, weshalb wir diese Ergebnisse hingegen nicht replizieren konnten. Tseng et al. konnten in ihrer Studie darüber hinaus einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Schwere der ADHS-Symptomatik bei Kindern und einem bestehenden Eisenmangel feststellen. Eisenmangel konnte bei keinem unserer Probanden nachgewiesen werden, was auch durch die kleine Studiengröße bedingt sein kann.

Dass der therapeutische Einsatz von Eisen bei Eisenmangel nicht nur zu ansteigenden Ferritinwerten, sondern auch zu signifikanten Verhaltensveränderungen bei ADHS führen kann, wurde 2008 erstmals von Konofal et al. in einer Studie mit 23 ADHS Probanden postuliert. Im Vergleich zur Placebogruppe (17:5) fand sich hier nach zwölfwöchiger Eisensupplementierung in der ADHD Rating Scale eine deutliche Besserung der Klinik. Auch in der Kombination mit Methylphenidat zeigte sich in einer Studie von Panahandeh et al. (2017) eine stärkere Verbesserung der Symptomatik bei kombinierter Eisensubstitution als bei alleiniger Methylphenidat-Gabe, was die Forschergruppe entsprechend auf einen synergetischen Effekt von Methylphenidat und Eisensulfat schließen ließ und die potentielle Bedeutung substituierten und peripheren Eisens bei ADHS Patienten betont.

Darüberhinaus zogen auch Tseng et al. (2018) in Betracht, dass möglicherweise unter Ausschluss der Medikation der Probanden kein verlässliches Ergebnis bezüglich Ferritin und ADHS-Diagnose erzielt werden konnte. Und obwohl bisher keine direkten Interaktionen zwischen Stimulanzienmedikation und Eisenhaushalt nachgewiesen werden konnten vermutete auch D'Amato (2005) in der Diskussion seiner Studie einen Zusammenhang zwischen Eisenhaushalt und Methylphenidat. Durch den reduzierten Appetit bei Methylphenidat-Einnahme könne ein möglicher ingestiver Mangel an Eisen entstehen, der bei einem niedrigen peripheren Eisenspiegel auch zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen könnte. In ihrer Studie, bei der die Medikation der Probanden außer Acht gelassen wurde, fand sich kein Hinweis auf einen signifikanten Ferritinmangel der Probanden. Jedoch muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass Ferritin als Akute-Phase-Protein auch bei Entzündungen erhöht sein kann und ohne Berücksichtigung anderer Entzündungsparametern bei einigen Probanden zu irreführend normalen Werten geführt haben kann. In keiner der bisher genannten Studien erfolgte die Berücksichtigung weiterer Entzündungsparameter bei der Ergebnisbeurteilung. Ein möglicher Zusammenhang der Medikation von ADHS und dem Eisenspiegel ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung.

Die Hypothese eines positiven Zusammenhangs zwischen der Größe der echogenen Fläche der SN und der Ausprägung der erhobenen ADHS-Symptomatik konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Ein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe fand in dieser Arbeit nicht statt, weshalb Unterschiede der gemessenen Fläche der SN nicht mit denen Gesunder verglichen werden konnte. Unter anderem konnten jedoch Romanos et al. bereits 2010 bei einer unseren sehr ähnlichen Probandengruppe (Alter 7-16 Jahre, N=22) eine hyperechogene Fläche der Substantia Nigra beiderseits von im Mittel  $0,2\text{cm}^2$  (SD links  $0,06\text{ cm}^2$ ; rechts  $0,07\text{cm}^2$ ) nachweisen. Innerhalb der Studie erfolgte hier ein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe, bei der sich vergleichsweise kleinere Werte von links  $0,16\text{cm}^2 \pm 0,06\text{cm}^2$  und rechts  $0,14\text{cm}^2 \pm 0,04\text{cm}^2$  fanden. Die Ergebnisse der ADHS-Kohorte konnten in der vorliegenden Studie mit einer durchschnittlichen Fläche der SN von  $0,19\text{cm}^2 \pm 0,05\text{cm}^2$  repliziert werden. Für eine valide Untersuchung des Zusammenhangs der ADHS-Symptomausprägung mit der echogenen Fläche der SN war der Stichprobenumfang vermutlich zu klein. Auch der ADHS-Subtyp könnte einen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie gehabt haben. In vorherigen Studien (Krauel et al. 2010) fand sich allerdings ein positiver Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der SN sowohl mit Unaufmerksamkeit als auch mit Hyperaktivität/Impulsivität. In einer weiteren Studie wäre deshalb eine größere Stichprobe, sowie eine Unterscheidung der Subtypen empfehlenswert.

Die Hypothese eines positiven Zusammenhangs zwischen der echogenen Fläche der SN und dem Alter konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Hagenah et al. (2010) beschrieben bei 121 gesunden Kindern und Erwachsenen im Alter von 0-72 Jahren eine alterskorrelierte Größenentwicklung der SN. Hierzu wurde die echogenen Fläche der SN zur Fläche des Hirnstamms in Relation gesetzt und mit dem Alter der Probanden korreliert. Betrachtet man diese Ergebnisse jedoch unter Berücksichtigung innerhalb der jeweiligen Altersklasse

(0-17 vs. 23-72 Jahre), dann geht die positive Korrelation der Gesamtstichprobe verloren. Auch in unserer Studie blieb das Alter der Probanden ohne Vorhersagekraft, was sich mit dem Nullbefund in der Kinder- und Jugendlichen-Altersgruppe bei Hagenah et al. deckt. Außerdem fanden auch Romanos et al. (2010) keinen Effekt des Alters innerhalb Ihrer ADHS-Probandengruppe in einer ähnlicher Altersklasse (7-16 Jahre). Iova et al. 2004 fanden in ihrer Studie innerhalb der ersten 16 Lebensjahre sogar einen negativen Zusammenhang zwischen Alter und echogener Fläche der SN. Jedoch war dieser Effekt wahrscheinlich hauptsächlich getragen von den in der Probandengruppe eingeschlossenen Neugeborenen, deren SN eine deutliche größere echogene Fläche besitzt, die im Laufe der ersten Lebensjahre abnimmt. Ab dem 16. Lebensjahr entspricht die echogene Fläche der SN der von Erwachsenen. So wären weitere Studien mit einer größeren Probandenzahl in dieser Altersklasse wünschenswert, um die Befunde mit denen gesunder Probanden zu vergleichen.

## **5. Limitationen**

Als primäre Limitation der Studie muss die geringe Stichprobengröße gesehen werden, durch welche die Interpretation und Generalisierbarkeit der Ergebnisse dieser Studie eingeschränkt ist.

Die Probandengruppe war insofern besonders, da allen Teilnehmern stationär behandelt worden waren, was eine im Vergleich zu Samples aus anderen Studien ausgeprägtere Erkrankungsschwere mit Komorbidität vermuten lässt.

Die von uns aufgestellte Hypothese einer im transkraniellen Ultraschall hyperechogenen SN konnte somit nicht mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen und somit nicht auf die Eignung als Biomarker geprüft werden. Eine absolute Aussage über das Maß der Hyperechogenität der SN von ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kindern kann somit nur im Rückschluss mit anderen, im Aufbau ähnlichen Studien (z.B. Romanos et al. 2010) gestellt werden.

Da die Probanden im klinischen Setting ausgewählt wurden, standen einige der Teilnehmer während der Studie unter medikamentöser Therapie. Der Einfluss der gewählten Medikation kann einen weiteren Störfaktor darstellen, da in einer vorhergehenden Studie von Dresel et al. (2000) die neuropharmakologische Behandlung der Patienten zu einer deutlichen Reduktion der Dopamintransporterkonzentration im Striatum führte. Ein möglicher Einfluss auf die Darstellung der SN in cMRT oder TCS wurde bisher nicht untersucht. Ein Einfluss von Methylphenidat auf den Eisenhaushalt ist hingegen beschrieben (Konofal et al. 2008; Panahandeh et al. 2017). Eine sinnvolle Unterteilung der Patienten anhand ihrer Medikation war auf Grund der kleinen Stichprobengröße in der vorliegenden Studie hier jedoch nicht möglich, weshalb dieser Aspekt nicht weiter untersucht werden konnte.

Da der Eisenhaushalt zirkadianen und habituellen Schwankungen unterliegt, kann auch dies die Ergebnisse verzerrt haben. Die Aufnahme von Eisen ist m.U. abhängig vom Eisen- und Vitamin-C-Gehalt der Nahrung (Lane et al. 2014). In einer Studie fanden Chen et al. (2004) bei ihren ADHS Probanden eine signifikant höhere Aufnahme von Eisen und Vitamin C über die Nahrung gegenüber der Kontrollgruppe. Dementsprechend waren die gemessenen Eisenparameter deutlich gegenüber dieser erhöht. Das Probandenkollektiv stammte hier jedoch ausschließlich aus Taiwan, wo eisenreicher Fisch und Hülsenfrüchte zu den Grundnahrungsmitteln gehören, weshalb sich diese Befunde nur bedingt auf die kaukasische Bevölkerung übertragen lassen. Sie geben jedoch einen möglichen Hinweis darauf, dass auch Faktoren wie Ernährung und Tageszeitpunkt je nach überprüfem Wert beachtet werden müssten. Dies wurde von uns nicht berücksichtigt.

Auch wenn die Interrater-Reliabilität innerhalb dieser Studie auf verlässliche Ergebnisse schließen lässt, so handelt es sich bei der Sonographie um ein untersucherabhängiges Medium, bei der die Bildqualität über die Ergebnisse entscheidet. So sollte bei der Auswahl der Untersucher auf ausreichend Erfahrung dieser mit der Fragestellung geachtet werden (Nürnberg, 2006).

## 6. Zusammenfassung

In den letzten 30 Jahren hat die transkranielle Sonographie eine immer größere Rolle in der Diagnostik neuropathologischer, aber auch neuropsychiatrischer Diagnosen eingenommen. Subkortikale Strukturen, Pathologien und Schädigungen können sich mit ihrer Hilfe im klinischen Alltag diagnostizieren, klassifizieren und anschließend entsprechend behandeln lassen. Besonders in der Diagnostik neurologischer Krankheitsbilder hat die Transkranielle Sonographie schon lange einen hohen Stellenwert inne. Einige Krankheiten, wie z.B. Parkinson lassen sich mit ihrer Hilfe bereits seit einigen Jahren mit hoher Validität sicher diagnostizieren. Und auch wenn die Forschung zu den Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten des ADHS in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen hat, finden sich bisher vergleichsweise wenige Studien, die sich mit der Übertragbarkeit dieser Methode (TCS) auf dieses v.a. kinder- und jugendpsychiatrische Krankheitsbild beschäftigen. Vor allem bei neurologischen Krankheitsbildern der Hirnstammregion (u.A. M. Parkinson, Restless leg Syndrom) findet sich darüber hinaus in den letzten Jahren ein hohes wissenschaftliches Interesse für die Bedeutung des Eisenhaushaltes bzw. Neuromelaningehaltes in den entsprechenden Hirnarealen. In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal die Bedeutung des peripheren Eisenhaushaltes für intrakranielle neuromelaninsensiblen Bereiche, wie die Fläche der SN mit Hilfe der TCS und cMRT bei Kindern mit ADHS untersucht. Ziel der Studie war es unter anderem, mögliche Zusammenhänge zwischen peripheren Eisenwerten und den in der TCS und cMRT darstellbaren Bereich der Substantia Nigra festzustellen. Darüber hinaus sollte überprüft werden, ob bei Kindern mit diagnostiziertem ADHS eine Korrelation zwischen der gemessenen Fläche der SN mit dem Alter festgestellt werden kann. Die bildgebende Darstellung der Fläche der SN erfolgte mit Hilfe eines neuromelaninsensitiven cMRTs, sowie der Transkraniellen Sonographie. Die Ergebnisse beider Methoden wurden unter Berücksichtigung aktueller Studienergebnisse zu zentralen Eisenparameter bewertet und in Zusammenschau der Befunde der peripheren Eisenparameter interpretiert. Es fand sich in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen den

durch die Bildgebung erhobenen zentralen oder peripheren Eisenparametern und der ADHS-Symptomatik. Ebenso fand sich keine Korrelation für die durch unsere Methoden dargestellte Größe der SN mit dem Alter der teilnehmenden Probanden. In Folgestudien könnte zum einen eine für die Eisenparameter verlässlichere Darstellungsmethode als die der neuromelanin-sensitiven Frequenz gewählt werden, da vorherige Studien fanden, dass ungewöhnlich hohe Konzentrationen von Neuromelanin Signale im MRT unterdrücken und somit zu falsch „kleineren“ Flächenmessung führen können (Sasaki et al, 2006). Zum anderen würde eine deutlich größere Probandengruppe vielleicht auch eindeutiger Ergebnisse hierzu in der TCS liefern. Und auch wenn die Rolle des peripheren Eisens nach dieser Studie weiterhin widersprüchlich zu sein scheint, bleibt in der Zusammenschau mit anderen Studien immer noch die Frage welchen Einfluss ein peripherer Mangel an Speichereisen (u.A. Tseng et al. 2018) oder eine Medikation unter Methylphenidat (Konofal et al. 2008; Panahandeh et al. 2017) haben könnten. Auch der Beobachtung, dass nicht nur bei Neugeborenen sondern auch bei ADHS-Patienten die Hyperechogenität in der SN möglicherweise durch Unreife oder inflammatorische und kompakte Neuronen erklärt werden kann, könnte weiter nachgegangen werden (Shaw et al. 2007; Rubia 2007).

Dem Krankheitsbild ADHS wird voraussichtlich auch in Zukunft eine größere sozioökonomische, gesellschaftliche und zwischenmenschliche Bedeutung zukommen, weshalb die Suche nach einem geeigneten Biomarker, der zur Objektivierung der Diagnostik dieses Symptomkomplexes beitragen kann, auch in Zukunft von wissenschaftlichem Interesse sein wird.

## 7. Literaturverzeichnis

- Achenbach TM, 1991; Child behavior checklist
- Adisetiyo V et al. (2014); Multimodal MR imaging of Brain Iron in attention deficit hyperactivity disorder: A noninvasive biomarker that responds to psychostimulant treatment?; Radiology, Vol. 272 (2); S. 524-32; 2014
- Amboss:<https://www.amboss.com/de/wissen/Gro%C3%9Fhirn#Za706f2ebed0d1ed2fc34b62bf74ac2d6>; zuletzt aufgerufen am 15.02.2021
- Badgaiyan, RD., Sinha, S., Sajjad, M., & Wack, DS. (2015); Attenuated Tonic and Enhanced Phasic Release of Dopamine in Attention Deficit Hyperactivity Disorder; PLoS One, 10 (9); e0137326
- Bähr et al.; Duu's neurologisch-topische Diagnostik; Thieme; 8. Auflage 2003; S.338ff
- Banaschewski et al., Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V., <https://www.ag-adhs.de/leitlinie>, 2001/14 (abgerufen Jan. 2017)
- Barkley, Russel A. (2005); Das große ADHS-Handbuch für Eltern; 2. Auflage; Bern; Huber
- Barkley R, Murphy KR, Fischer M (2007); ADHD in Adults: What The Science Says. Guilford; NY; US
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2007), Neuroscience: Exploring the brain (3rd ed.); Philadelphia; PA; US: Lippincott Williams & Wilkins Publishers
- Becker et al. (1995) Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded realtime sonographie; Neurology 1995; 45; S.182-184

- Becker, G., Bogdahn, U., Strassburg, HM., Lindner, A., Hassel, W., Meixensberger, J., & Hofmann, E. (1994); Identification of ventricular enlargement and estimation of intracranial pressure by transcranial color-coded real-time sonography; J Neuroimaging; 4; S. 17-22
- Becker G, Berg D, Lesch KP, Becker T (2001), Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings; Int J Neuropsychopharmacol; Vol. 4; Issue 1; S. 21-31
- Behnke et al (2009); Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-dopa PET; Neuroimage 47; S. 237-1243
- Berg D (2006); In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography – a new approach for early detection of substantia nigra damage; J Neural Transm; 113; S. 775-780
- Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T (2010); Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity, J Neural Transm (Vienna); 2011; Nov; 117(11); S. 1287-92
- Berg D, Roggendorf W, Schroeder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, et al. (2002); Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury; Arch Neurol. 59; S. 999-1005; 2002
- Berg et al. (1999); Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound; Neurology 53; S.1026-1031
- Berg et al.(1999 b); Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound; Ultrasound Med.Biol.; 25; S. 901-904
- Berg, D., Godau, J., & Walter, U. (2008); Transcranial sonography in movement disorders; The Lancet Neurology; 7; S.1044-1055

- Berg, D., Merz, B., Reiners, K., Naumann, M., & Becker, G. (2005); Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease; *Mov Disord*; 20; S. 383-5
- Berg, D., Siefker, C., Ruprecht-Dörfler, P., & Becker G. (2001); Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects; *Neurology*. 56; S. 13ff
- Biederman, J., & Faraone, SV. (2005); Attention-deficit hyperactivity disorder; *Lancet*; 366; S. 237-48
- Brida S, Daseking M, Petermann F, Goldbeck L (2010); *Zeitschrift für Psychiatrie Psychologie und Psychotherapie*; 2010; Ausg. 58; S. 299-308
- Bundesärztekammer, Stellungnahme zur Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) vom 26. August 2005, [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/ADHSLang.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/ADHSLang.pdf), Abs. 3.3.3, S. 18, aufgerufen am 12.09.2018
- Ceballos-Baumann et al. (1998); „Bewegungsstörungen“; Thieme-Verlag; 2. Auflage 1998, S. 20ff
- Chen et al. (2004); dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan; *J Nutr Biochem*; 2004 Aug; 15(8); S. 467-72
- Coenen et al. (2015); *Deutsches Ärzteblatt* 112; S. 519-26
- Cortese S, Azoulay R, Castellanos F, Chalard F, Lecendreux M, Chechin D (2010); Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot MRI study; *The World Journal of Biological Psychiatry*; Vol. 13 (3); 2012
- D'Amato T (2005); Is iron deficiency causative of attention-deficit/hyperactivity disorder?; *Arch. Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159 (8); S. 787-788

- Daly, G., Z. Hawi, M. Fitzgerald, M.Gill (1999); Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children; Mol. Psychiatry 4 (1999); S. 192-196
- Davids et al. (2005); History of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms and opiod dependence: a controlled study; Progressiv Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry; 2005 Feb; 29(2); S. 291-6
- Dexter et al. (1989); Increased nigral iron content and alteration in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease; J Neurochem 1989; 52; S. 1830–6
- Döpfner M, Plück J, Bölte S, Lenz K, Melchers P, Heim K: Fragebogen für Jugendliche, Deutsche Bearbeitung des Youth Self-Report (YSR) der Child Behavior Checklist, Einführung und Anleitung zur Handauswertung Köln: KJFD, Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik; 1998
- Döpfner et al. (2008), Fremdbeurteilungsbogen für ADHS
- Döpfner, M., Frölich, J. & Lehmkuhl, G. (2008). Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) (2., überarbeitete Aufl.). Göttingen: Hogrefe
- Döpfner M; Lehrbuch der Verhaltenstherapie, Psychologische Therapie bei Indikationen im Kinder- und Jugendalter; Kap. Hyperkinetische Störungen S. 453-474; 3. Band; 2 Auflage; 2018
- Dörner, K. (2009), Klinische Chemie und Hämatologie, 7. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag
- Dougherty, D.D., A.A. Bonab, T.J. Spencer, S.L. Rauch, B.K. Madras, A.J. Fischman (1999), Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder; Lancet 354 (1999), S. 2132- 33

- Dresel, S., K.H. Krause, J. Krause, H.F. Kung, K. Hahn, K. Tatsch (2000), Hyperkinetisches Syndrom: [Tc-99m] TRODAT-1- SPECT des Dopamintransporters vor und unter Therapie mit Methylphenidat; Nuklearmedizin (Abstr.) 39 (2000), A14
- Dresel, S.H.J., M.P. Kung, K. Plössl, S.K. Meegalla, H.F. Kung (1998); Pharmacological effects of dopaminergic drugs on in vivo binding of [99mTc]TRODAT-1 to the central dopamine transporters in rats. Eur. J. Nucl; Med. 25 (1998), S. 31-39
- Emerson, E. (2003), Prevalence of psychiatric disorders in children and adolescents with and without intellectual disability; Journal of Intellectual Disabilities Research, 47, S.51–58
- Faraone S.V., J. Biedermann (1998), Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. Biol. Psychiatry 44 (1998), S. 951- 958
- Gawrilow C (2016), Lehrbuch ADHS: Modelle, Ursachen, Diagnose, Therapie
- Gerlach M, Double KL, Youdim MB, Riederer P (2006); Potential sources of increased iron in the substantia nigra of parkinson patients; Journal of neural transmission Supplementum 2006; S. 133-142
- Gillberg et al. (2004), Co-existing disorders in ADHD – implications for diagnosis and intervention, Eur Child Adolesc Psychiatry; 2004;13; S 180-92
- Godau et al (2007), Substantia Nigra Hypoechogenicity: Definition and Findings in Restless legs syndrome, Movement disorders Vol.22 No.2 2007, S. 187-192
- Godau J, Sojer M (2010); Transcranial sonography in restless legs syndrome; International review of neurobiology, 90; S199-215
- Goodman, R (1997); The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 38; S. 581-586; 1997

- Hagenah, J., König, IR., 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, S. 28-33
- Hare DJ, Double KL (2016); Iron and doamin: a toxic couple; *Brain*, 139; S. 1026-35
- Häfner, S., Franz, M., Lieberz, K., & Schepank, H. (2001). Psychosoziale Risikound Schutzfaktoren fuer psychische Stoerungen: Stand der Forschung. Teil 2: Psychosoziale Schutzfaktoren. *Psychotherapeut*, 46(6).
- Hofer et al., Sono Grundkurs – ein Arbeitsbuch für den Einstieg, Thieme-Verlag, 8. Auflage 2015, S.9 ff
- Hoffmann Heinrich, Der Struwwelpeter: Der Zappelphilipp, 1845
- Huber, H. (2010), Transcranial Sonography- Anatomy, *Int Rev Neurobiol*. 90, S. 35-45.
- Hoza B, Gerdes AC, Mrug S et al. (2005); Peer-assessed outcomes in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder. *J.Clin. Child Adolesc. Psychol*. 34(1), S. 74-86
- Iova, A., Garmashov, A., Androuchtchenko, N., Kehrer, M., Berg, D., Becker, G., & Garmashov, Y. (2004), Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. Implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol*. 251, S. 1451-54
- Kain W et al. (2008), Komorbidität bei ADH, *Monatsschrift Kinderheilkunde*, Aug. 2008, Issue 8; S. 757-67
- Kaps M., von Reutern G, Stolz E et al. (2005), *Ultraschall in der Neurologie*, Kap. 6, Transkranielle Sonographie – Untersuchungstechnik und Normalbefunde; 2. Auflage; Thieme Verlag; Stuttgart; S 83ff

- Kim, JY., Kim, ST., Jeon, SH., & Lee, WY. (2007), Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 22, S. 1922-26
- Kiphuth IC, Huttner HB, Struffert T, Schwab S, Kohrmann M (2011); Sonographic monitoring of ventricle enlargement in posthemorrhagic hydrocephalus; *Neurology.* 76; 2011; S. 858-62
- Klasen, H., Woerner, W., Rothenberger, A., & Goodman, R. (2003). Diederutsche Fassung des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ-Deu) – Übersicht und Bewertung erster Validierungs- und Normierungsbefunde. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie.* 52, 491-502.
- Konofal et al. (2008); Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children; *Pediatric Neurology*, Vol.38 (1), S. 20-26
- Konofal, E.; Lecendreux, M.; Arnulf, I.; Mouren, M.-C (2004); Iron Deficiency in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 158; S. 1113–15.
- Krauel, K., Feldhaus, HC., Simon, A., Rehe, C., Glaser, M., Flechtner, HH., Heinze, HJ., & Niehaus, L. (2010), Increased echogenicity of the substantia nigra in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 68, S. 352-58
- Krause Johanna, ADHS im Erwachsenenalter, Schattauer Verlag, 4. Auflage 2014, Historisches zu ADHS, S.2 ff
- Krause KH, Krause J, Trott GE (1998), Das hyperkinetische Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) im Erwachsenenalter; *Nervenarzt*; 69; 1999; S.543–556
- Laucht M; Esser G; Schmidt MH (2000); Längsschnittforschung zur Entwicklungsepidemiologie psychischer Störungen, Konzeption und zentrale

Befunde der Mannheimer Risikostudie; Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie; 29(4); 2000; S. 246-62

- Lauth GW; Heubeck B: Kompetenztraining für Eltern sozial auffälliger Kinder (KES). Ein Präventionsprogramm; Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG; Göttingen; 2006
- Lane D, Richardson D (2014); the active role of vitamin c in mammalian iron metabolism: much more than just enhanced iron absorption!; Free Radic Biol. Med.; 75; 2014; S. 69-83
- LeVine SM; Iron deposits in multiple sclerosis and Alzheimer's disease brains; Brain Research; Vol. 760; Issue 1-2; 1997; S. 298-303
- Libutzki B, Ludwig S, May M, Jacobson RH, Reif A, Hartman CA; Direct medical costs of ADHD and its comorbid conditions on basis of a claims data analysis (2019); Eur Psychiatry; 58; 2019; S. 38-44
- Liepelt I et al, Pre-Motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity Assessment by TCS in elderly population, Neurobiology of aging, Volume 32, Issue 9, S. 1599-1606
- Liman J, Wellmer A, Rostasy K, Bahr M, Kermer P (2012); Transcranial ultrasound in neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA); Eur J Paediatr Neurol 16; S. 175-78
- Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters A, Zera M (2000); Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years; Acad. Child Adolesc Psychiatry, 39, S. 1468-84
- Lücking, CH., Amtage, F., Hummel, S., Hornyak, M., Zucker, B., & Hellwig, B. (2013); Basalganglienerkrankungen. In A. Hufschmidt, C. H. Lücking & S. Rauer (Eds.) Neurologie compact (6th ed., S. 337-386). Stuttgart, Georg Thieme Verlag

- Mahmoud, MM; El Mazary, A.-A.M; Maher, RM; Saber, M.M (2011); Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder; Ital. J. Pediatr. 37; S. 60
- Marcus et al. (2009), <http://www.pm.ruhr-uni-bochum.de/pm2009/msg00254.htm>, aufgerufen Januar 2017
- Möller, Hans-Jürgen; Laux, Gerd; Deister, Arno; Psychiatrie und Psychotherapie: Expansive Verhaltensstörungen; Duale Reihe; 2009
- Müller (2006), Hochbegabung und ADS/ADHS, IKVT, [http://www.ikvt.de/index\\_htm\\_files/Hochbegabung-ADHS-Artikel%20.pdf](http://www.ikvt.de/index_htm_files/Hochbegabung-ADHS-Artikel%20.pdf)
- Nürnberg D (2006), Mit Ultraschall schonend untersuchen, frühzeitig erkennen- sichere Diagnosen für Patienten durch hoch qualifizierte Ärzte, Pressekonferenz der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)03/2006;[http://www.Degen.de/fileadmin/dokumente/presse/pressekonferenzen/29\\_Maerz\\_06/Pressemappe\\_DEGUM\\_PK\\_2006.pdf](http://www.Degen.de/fileadmin/dokumente/presse/pressekonferenzen/29_Maerz_06/Pressemappe_DEGUM_PK_2006.pdf), aufgerufen September 2020
- Ogisu, K., Kudo, K., Sasaki, M., Sakushima, K., Yabe, I., Sasaki, H., Terae, S., Nakanishi, M., & Shirato H. (2013), 3D neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging with semi-automated volume measurement of the substantia nigra pars compacta for diagnosis of Parkinson's disease. *Neuroradiology*. 55, S. 719-24
- Oner, O.; Alkar, O.Y.; Oner, P. (2008); Relation of ferritin levels with symptom ratings and cognitive performance in children with attention deficit–hyperactivity disorder. *Pediatr. Int.* 50; S. 40–44.
- Panahandeh G, Vatani B, Safavi P, Khoshdel A (2017); The effect of adding ferrous sulfate to methylphenidate on attention-deficit/hyperactivity disorder in children; *J Adv Pharm Technol. Res.* Oct-Dec 2017; 8(4); S. 138-42

- Percinel, I.; Yazici, K.U.; Ustundag, B.; Yazıcı, K.U. (2015); Iron Deficiency Parameters in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Child Psychiatry Hum. Dev; S. 259-69
- Peters, H (2019); ADHS: Medizinhistorische Entwicklung; Ärzteblatt Rheinland Pfalz; 2019 (11); S. 11
- Postert et al. (1999), Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography, Neurosurg Psychiatrie, 1999, Oct 67(4), S. 457-62
- Robins LN, Price RK (1991), Adult disorders predicted by childhood conduct problems: Results from the NIMH Epidemiologic Catchment Area Project; Psychiatry 54; S. 116-132
- Romanos et al. (2010), Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder, Psychiatry Neuroscience 2010; 35(1); S. 55-58
- Romanos M, Tiesler CM, Koletzko S, Berdel D, von Berg A, Hoffmann B et al. (2013); No cross-sectional and longitudinal association of ferritin and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in a large population-based sample of children: results from den GINIplus and LISApplus studies; Atten Defic Hyperact Disord 5, S. 313-20
- Roy, M (2014); Stigmatisierung der ADHS; DNP – Der Neurologe und Psychiater; 15; 31; 2014; S. 549
- Rubia K (2007); Neuro-anatomic evidence for the maturation delay hypothesis of ADHD; Proc Natl Acad Sci USA 104; S. 19663-64
- Schneider S, Unnewehr S, Margraf J (1998); KinderDIPS - Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Springer, Berlin Heidelberg New York 16, 1998

- Sasaki et al (2008), Neuromelanin-sensitive MRI, Basics, Technique and clinical applications, Clinical Neuroradiology, Aug. 2008, Vol. 18, Issue 3, S. 147 ff
- Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, Takahasi J, Otsuka K, Tsuchiya K, Takahasi S, Ehara S, Terayama Y, Sakai A (2006); Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease; Neuroreport 17; 2006; S. 1215-18
- Schilling V, Petermann F, Hampel P (2006), Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie; Ausg. 54; 2006; S. 293-301
- Schlack R et al., Bundesgesundheitsblatt, 2007, S.827-35
- Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Hogl B, Biedermann B, et al. (2005); Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome; Ann Neurol, 58; S.630-34
- Schneider et al. (1998), Diagnostisches Interview bei psych. Störungen im Kindes- und Jugendalter
- Schulte-Körne G, Klinik f. Kinder- und Jugendpsychiatrie LMU München (2008); Diagnostik des ADHS; Monatsschr. Kinderheilkunde, DOI 10.1007/s00112-008-1733-8, Springer Verlag, 2008; [https://www.kjp.med.uni-muenchen.de/download/diagnostik\\_des\\_adhs\\_2008.pdf](https://www.kjp.med.uni-muenchen.de/download/diagnostik_des_adhs_2008.pdf), online aufgerufen Sept. 2020
- Schünke et al., Prometheus, Kopf Hals Neuroanatomie, Thieme 2014
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D et al. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation; Proc Natl Acad Sci USA 104; S. 19649-54
- Spiegel, J., Hellwig, D., Möllers, MO., Behnke, S., Jost, W., Fassbender, K., Samnick, S., Dillmann, U., Becker, G., & Kirsch, CM (2006), Transcranial

sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease, *Brain* 129, S. 1188-93

- Steinhausen HC; *Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen; Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie*; Urban und Fischer Verlag; 6. Ausgabe; 2006
- Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner A, Warnke A, Romanos M; *Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder (2010); ADHD Atten Def Hyp Disord* 2010,2, S. 267-89
- Trepel M; *Neuroanatomie, Struktur und Funktion (2021)*; Urban und Fischer; 8. Auflage; S. 207
- Tribl F, Asan E, Arzberger T, Tatschner T, Langenfeld E, Meyer HE, Bringmann G, Riederer P, Gerlach M, Marcus K (2009); *Identification of L-ferritin in neuromelanin granules of the human substantia nigra – a targeted proteomics approach*; *Mol Cell Proteomics* 8; 2009; S. 1832-38
- Tseng PT, Cheng YS et al. (2018), *Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis*, *Sci Rep.* 2018, Jan 15;8(1), S. 788
- Villagomez, A.; Ramtekkar, U. (2014); *Iron, Magnesium, Vitamin D, and Zinc Deficiencies in Children Presenting with Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*; *Children* 1, S. 261–79
- Walter U, Skoloudik D (2014); *Transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma in movement disorders: quality standards, diagnostic applications and novel technologies*; *Ultraschall med*, 35; S.322-31
- Walter, U. (2012), *Transcranial sonography of the cerebral parenchyma: update on clinically relevant applications*, *Perspectives in Medicine*, 1, S. 334–43

- Walter, U., Behnke, S., Eyding, J., Niehaus, L., Postert, T., Seidel, G., & Berg, D. (2007), Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art, *Ultrasound Med Biol.* 33, S. 15-25
- Wang Y, Huang L, Zhang L, Qu Y, Mu D (2017); iron status in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis; *Plos one*; 2017; Jan 3; 12 (1)
- Weishaupt, Köchli, *Wie funktioniert MRI- eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*; Springer; 7. Auflage; 2014 S.7ff
- Weiß (2006); *Bestimmung der Grundintelligenz*
- Widder, Hamann, *Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*; Springer; 7. Auflage; 2018
- Yilmaz R, Berg D (2018); Transcranial B-Mode Sonography in Movement Disorders; *Int Rev Neurobiol*; 2018; 143; S.179-212
- Youdim et al (1990); The Role of Iron in the Basal Ganglion; *Advances in Neurology*: Vol. 53; 1990; S. 155-62
- Zecca et al. (2001); Substantia nigra neuromelanin: structur, synthesis and molecular behaviour; *Mol. Pathol.* 2001 Dec; 54(6); S. 414-18
- Zecca et al. (2006); Neuromelanin and iron in human locus coeruleus and substantia nigra during aging: Consequences for neuronal vulnerability; *J. Neural Transm*; 113 (6); S. 757-67
- Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M et al. (2005); In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage; *Mov Disord.* 20: S. 1278-85

# Appendix

## I Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
BG	Basalganglien
cb	Cerebellum
CBCL	Child Behaviour Checklist
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CRP	C-reaktives Protein
DA	Dopamin
DAT	Dopamintransporter
DIPS	Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen
DISYPS	Diagnostik-System zur Erfassung psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage
FBB-ADHS	Fremdbeurteilungsbogen ADHS
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GP	Globus pallidus
GPI/e	Globus pallidus internus/externus
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems", die Ziffer 10 bezeichnet die 10. Revision der Klassifikation
m	Mittelwert
MAO	Monoaminoxidase

MP RAGE	Magnetization prepared rapid gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PFC	Präfrontaler Kortex
SBB-ADHS	Selbstbeurteilungsbogen ADHS
sd	Standardabweichung
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra pars compacta
SN/cb	Verhältnis Eisenwerte Substantia Nigra zu Cerebellum
SNr	Substantia nigra pars reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
TCS	Transkranielle Sonographie

## **II Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1.3-1:	Kriterien für die ADHS-Diagnose nach ICD-10 und DSM-5
Abb. 1.4.1-1:	Biopsychosoziales Modell zur Entstehung von ADHS
Abb. 1.4.1-2:	Psychosoziale Risikofaktoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung von ADHS Symptomatik
Abb. 1.4.2-1:	Eisenabhängige Biosynthese von Dopamin
Abb. 1.4.3-1:	Die Entstehung von Neuromelanin aus Katecholaminen
Abb. 1.4.3-2:	A) Positionierung des Schallkopfes während der Darstellung des mesencephalen Hirnstammareals

B) sonographische Darstellung über das temporale Schallfenster

- Abb. 1.4.3-3: Anatomische Darstellung (post mortem) der deutlich abgeblassten SN bei M. Parkinson im Vergleich zu der SN einer gesunden Kontrolle
- Abb. 1.5-1: Schematische Darstellung der Wirkung von MPH auf das dopaminerge System
- Abb. 1.6.1: Anatomische Lagedarstellung der Basalganglien
- Abb. 1.6-2: Vereinfachte Darstellung der Verschaltung der Basalganglien
- Abb. 1.7-2: Sonographische Darstellung des mesencephalen Hirnstamms bei pädiatrischen Probanden
- Abb. 2.3.4-1: Schematische Darstellung des in der Studie verwendeten Schallfensters, a) Ansicht frontal, b) Ansicht lateral links
- Abb. 2.3.4.-2: Querschnitt Mesencephalon mit schematischer Darstellung der Substantia nigra
- Abb. 2.3.4-3: Darstellung der mesencephalen Ebene durch das temporale Schallfenster
- Abb. 2.3.4-4: a) Beispielhafte Darstellung der diencephalen Ebene mit ipsilateral sichtbarem STN  
b) STN im Zoom
- Abb. 2.3.4-5: Koronares Schnittbild des Mesencephalons auf Thalamushöhe mit Darstellung subkortikaler Kerne
- Abb. 2.3.4-6: Darstellung der Schnittbildebene innerhalb der vorliegenden Studie durch Bewegung des Schallkopfes am temporalen Schallfenster

- Abb. 2.3.4-7: a) Skalierung durch Eindringtiefe in cm  
b) Ausmessung der Fläche Hirnstamm in cm<sup>2</sup>  
c) Ausmessung der Fläche SN in cm<sup>2</sup>
- Abb. 3.2-1: Streudiagramm mit Anpassungslinie für echogene Fläche der SN (cm<sup>2</sup>) und neuromelaninassoziierter Kontrast SN/Cb
- Abb. 3.2-2: Streudiagramm mit Anpassungslinie für echogene Fläche der SN (cm<sup>2</sup>) und Volumen der SN (cm<sup>3</sup>)
- Abb. 3.2-3: Gruppiertes Streudiagramm zur Darstellung von echogener Fläche der SN (cm<sup>2</sup>), neuromelaninassoziierter Volumen der SN (cm<sup>3</sup>) und neuromelaninassoziierter Kontrast SN/Cb
- Abb. 3.7: Streudiagramm mit Anpassungslinie für IQ (CFT-R-20) und echogener Fläche der SN (cm<sup>2</sup>)

### III Tabellenverzeichnis

- Tab. 1.2-1: ICD-10 und DSM-IV Kriterien für ADHS
- Tab. 2.4-1: Einstufung der Korrelationskoeffizienten nach Zöfel
- Tab. 2.4-2: Einstufung der Intraklassenkorrelationskoeffizienten
- Tab. 3.1-1: Übersicht der Stichprobencharakteristika
- Tab. 3.1-2: Charakterisierung m.H. von Alter, IQ und psychodiagnostischen Verfahren
- Tab. 3.2-1: Echogene Fläche der SN (TCS), neuromelaninassoziertes SN-Volumen und neuromelaninassoziierter Kontrast SN/Cb (cMRT)
- Tab. 3.2-2: Modellzusammenfassung

- Tab. 3.2-3: Modellkoeffizienten der linearen Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der SN und dem zentralen Eisenhaushalt
- Tab. 3.3-1: Modellzusammenfassung
- Tab. 3.3-2: Modellkoeffizienten der linearen Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der SN mit peripheren Eisenparametern
- Tab. 3.4-1: Korrelationsmatrix zum Zusammenhang zwischen peripherer Transferrin- und Ferritinkonzentration und dem Volumen der SN
- Tab. 3.4-2: Korrelationsmatrix zum Zusammenhang zwischen peripherer Transferrin- und Ferritinkonzentration und dem neuromelaninassoziertem Kontrast
- Tab. 3.4-3: Korrelationsmatrix zum Zusammenhang zwischen peripherer Eisenkonzentration und dem Volumen der SN sowie dem neuromelaninassozierten Kontrast
- Tab. 3.5: Korrelationsmatrix zum Zusammenhang zwischen Attributen der Hyperaktivität nach FBB und dem und dem Volumen und der echogenen Fläche der SN
- Tab. 3.6: Modellkoeffizienten der linearen Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der echogenen Fläche der SN und dem Altern in Jahren