

BILDGEBENDE VERFAHREN IN DER PSYCHIATRISCHEN HIRNFORSCHUNG

BRAIN IMAGING IN PSYCHIATRY

Christian Kaufmann und Dorothee P. Auer

Zusammenfassung

Mit bildgebenden Verfahren sind Studien zu Morphologie, Funktion, Pharmakologie und Neurochemie des Gehirns *in vivo* möglich. Für die psychiatrische Hirnforschung liefern insbesondere nicht-invasive magnetresonanztomografische Techniken (MRT) geeignete methodische Ansätze zur neurobiologischen Charakterisierung auf Krankheits- bzw. Symptomebene, während dagegen nur geringe individualdiagnostische Beiträge möglich sind. Bildgebende Befunde können dabei sowohl zum besseren Verständnis der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen beitragen als auch ergänzend zu anderen biologischen Parametern eine pathobiologisch orientierte Klassifikation unterstützen. So können mit automatisierten morphometrischen Verfahren spezifische pathomorphologische Muster des Gehirnaufbaus vor allem bei schizophrenen und depressiven Patienten erfasst werden, die wiederum zu klinisch-epidemiologischen, psychometrischen und kognitiven Variablen korreliert werden können. Durch die funktionelle MRT (fMRT) können neuronale Aktivierungsmuster untersucht werden, die Aufschluss über krankheits- bzw. symptom-spezifische Fehlverarbeitung sensorischer bzw. emotionaler Reize und kognitiver Aufgaben geben. Darüber hinaus werden morphologische, funktionelle und neurochemische Parameter auf Prädiktionsmöglichkeit und Erfassung wirksamer medikamentöser oder nichtmedikamentöser Therapien hin überprüft. So konnten erste fMRT-Studien zeigen, dass sich krankheitsspezifische Veränderungen der neuronalen Aktivitätsmuster durch therapeutische Intervention normalisieren. Damit eröffnet sich ein klinisch relevantes Anwendungsgebiet der fMRT in der Psychiatrie/Psychotherapie mit dem Ziel, aufbauend auf pharmakologischen oder psychotherapeutischen Behandlungskonzepten, geeignete neurobiologische Surrogatmarker (z.B. spezifische Aktivierungsmuster nach Symptomprovokation) zur objektiven Therapieevaluation zu identifizieren. Anhand von magnetresonanztomografischen Techniken werden die derzeitigen Möglichkeiten skizziert und konkrete Anwendungen für die psychiatrische Hirnforschung am Beispiel der funktionellen Bildgebung erörtert.

Schlüsselwörter

funktionelle Bildgebung – Magnetresonanztomografie – BOLD - Therapiemonitoring

Summary

Recent advances in brain imaging methods permit *in vivo* analysis of many facets regarding brain morphology, function, pharmacology, and neurochemistry. Techniques like magnetic resonance imaging (MRI) provide tools to characterize brain structure and function of mental diseases. Results from brain imaging studies might contribute towards a better understanding of the underlying pathophysiology of mental diseases and their diagnostic classification. Correlation of neurobiology and symptom, or neurobiology and therapeutical outcome, indicate that mental illness comes along with neurobiological alterations and that medical as well as non-medical therapies are able to modulate neurobiological measures. Functional imaging studies either with patients suffering from major depressive disorder or alcoholic patients point at state-related neurobiological alterations of disease-related brain regions. With the identification of qualified neurobiological markers like specific disease-related functional activation patterns it should be possible to objectively evaluate medical therapies as well as psychotherapeutical outcome. Functional imaging studies in combination with studies on the morphology of the cortex and neural connections might be able to identify neurobiological measures to better understand how mental diseases evolve. We outline present potentialities of magnetic resonance tomography and discuss several studies relevant for topics in neuropsychiatry.

Keywords

functional imaging - Magnetic Resonance Tomography – BOLD - monitoring

Fragestellungen und Konzepte

Bereits vor 1900 hatte sich Sigmund Freud mit der Lokalisierung von psychischen Funktionen beschäftigt. Jahre später stellte er die Frage, ob psychische Akte wie die

wiederholter Imaginationen mehrere getrennte anatomische Regionen beanspruchen oder anatomische Zustandsänderungen einer Region hervorrufen können (Freud, 1915). Er pos-

tulierte darüber hinaus einen vorläufig unbestimmten Zusammenhang zwischen seiner Vorstellung psychischer Topik und der Funktion des Gehirns und ermahnte nicht zu vergessen, dass *“alle unsere psychologischen Vorläufigkeiten einmal auf den Boden organischer Träger gestellt werden”*. Etwa hundert Jahre später stellt sich die Frage, inwieweit wir diesem Ziel durch die Errungenschaften moderner bildgebender Verfahren näher gekommen sind. Die funktionelle Bildgebung erlaubt die Abbildung physiologischer Begleitphänomene wie regionale Blutflussänderungen bei der Durchführung kognitiver Aufgaben oder Induktion bestimmter psychischer Zustände und kann damit wesentliche Informationen zu den zugrunde liegenden neuronalen Prozessen liefern. Die fast unbegrenzt wirkende Abbildungsmöglichkeit psychologischer Funktionen birgt aber auch Gefahren der Fehlinterpretation. Zunächst verleitet sie konzeptionell zu vereinfachenden lokalisationistischen Hypothesen ähnlich der phrenologischen Anschauung (Weiller und Rijntjes, 1999), wonach aus bestimmten Schädelformen und der darunter liegenden Hirnmasse auf geistig-seelische Veranlagungen zu schließen sei. Gegenüber Läsionsstudien weisen fMRT-Untersuchungen an Gesunden einen entscheidenden Vorteil der Interpretationsicherheit auf: Da das Gehirn auf Läsionen oder sonstige Störungen mit Kompensationsprozessen reagiert, die im Sinne der Plastizität die Lokalisation von Funktionen umorganisieren oder alternative Netzwerke aktivieren können, ist die spezifische Funktion einzelner Hirnregionen anhand von Läsionsmodellen nur eingeschränkt zu beurteilen. Ähnliche Einschränkungen müssen jedoch auch bei der Interpretation pathologischer Aktivierungsmuster bei Patienten berücksichtigt werden, insbesondere bei Erkrankungen, die umschriebene morphometrische Auffälligkeiten aufweisen.

Die bildgebende Analyse von Gehirnen psychiatrisch Erkrankter, die detaillierte Information zur Morphologie des Hirnsubstrats und Aspekte seiner Aktivität *in vivo* möglich macht, erwies sich für psychiatrische Fragestellungen als besonders fruchtbar (Callicott und Weinberger, 1999; Nemeroff et al., 1999). So können psychiatrische Erkrankungen und deren Symptome neuroanatomisch und neurochemisch charakterisiert und partiell voneinander abgegrenzt werden. Für eine Reihe psychiatrischer Erkrankungen bzw. deren Symptome wurden Fehlfunktionen in bestimmten neuronalen Netzwerken identifiziert. In Zusammenschau mit Zwillings- und Angehörigenstudien tragen bildgebende Querschnitt- und Längsschnittstudien zum pathophysiologischen Verständnis psychiatrischer Erkrankungen, wie z.B. der entwicklungsbiologischen Hypothese der Schizophrenie, bei. Ein weiteres derzeitiges Interessensgebiet der bildgebenden psychiatrischen Hirnforschung stellt die Suche nach Prädiktions- und Evaluationskriterien bestimmter Therapieansätze dar, die in Ergänzung zu Genom- und Proteomanalysen individuell zugeschnittene Therapien ermöglichen sollen.

Diesen Fragen liegen Konzepte über Aufbau und Funktion des Gehirns zugrunde, die z.T. eingangs erwähnt wurden. Der funktionell bildgebende Forschungsansatz setzt hauptsächlich voraus, dass kognitive Funktionen und seelische Zustände durch

das begleitende Aktivierungsmuster vollständig und damit lokalisationistisch repräsentiert werden können. Die moderne lokalisationistische Auffassung von Hirnfunktionen bedeutet, dass einer bestimmten Region mehrere Funktionen zuzuschreiben sind. Diese multifunktionellen Areale interagieren zudem parallel und reziprok mit anderen Regionen, so dass komplexere kognitive Funktionen nur konnektionistisch verstanden werden können. Holistische Repräsentation kann dann operational als Zusammenwirken verschiedener, relativ abgegrenzter Areale verstanden werden, das neue funktionelle Qualität hinzufügt. Des Weiteren nimmt man an, dass bestimmte Messparameter biologisch relevante Eigenschaften einer Erkrankung reflektieren und damit als Surrogatmarker für die einem Symptom zugrunde liegende biologische Störung dienen können. Man unterscheidet dabei zwischen State- und Trait-Charakteristik bestimmter Eigenschaften, wobei Trait-Merkmalen eine explanatorische Rolle zukommen kann und sie im Gegensatz zu State-Merkmalen weitgehend unveränderlich sein sollen. Die üblichen psychiatrischen Krankheitsmodelle setzen eine multifaktorielle Ätiopathogenese voraus, wonach eine derzeit noch unbestimmte Interaktion endogener Suszeptibilitäts- oder Vulnerabilitätsfaktoren (biologische Marker wie genetische Prädisposition) mit weiteren exogenen Faktoren (biologisch oder psychologisch, im Sinne von kritischen Lebensereignissen) zur Krankheitsmanifestation führen.

Im Folgenden wird ein methodenkritischer Überblick über moderne bildgebende Verfahren mit Schwerpunkt auf magnetresonanztomografische Verfahren für die psychiatrische Hirnforschung gegeben. An ausgewählten Beispielen sollen Möglichkeiten und Grenzen zur morphometrischen und funktionellen Charakterisierung aufgezeigt und ein Ausblick auf die Anwendbarkeit zur Therapieevaluation gegeben werden.

Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren erlauben Untersuchungen der Morphologie, Funktion, Pharmakologie und Neurochemie des Gehirns *in vivo*. Strukturelle morphologische Analysen können mittels hochauflösender Magnetresonanztomografie (MRT oder MRI: Magnetic Resonance Imaging) durchgeführt werden, deren Auflösung zur Zeit bei bis unter 1 mm³ liegt. Auch die Verläufe von Nervenfasern sind seit kurzem durch Nachverarbeitung des Diffusionstensors darstellbar, der mit der so genannten DTI-Technik (Diffusion Tensor Imaging) aufgenommen wird. Physiologische Aspekte der neuronalen Aktivierung als Ausdruck der Hirnfunktion können durch funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT oder fMRI: functional MRI), Positronenemissionstomografie (PET), Magnetencephalografie (MEG), Elektroencephalogramm (EEG) und Near Infrared Spectrophotometry (NIRS) sichtbar gemacht werden. Single-Photon-Computertomografie (SPECT: Single-Photon Emission Computed Tomography), PET, MRI und Computertomografie (CT: Computer Tomography) erlauben die Analyse von Parametern der Hirndurchblutung wie regionaler Blutfluss oder Blutvolumen. Pharmakologische Wirkungen sind durch PET oder seit kurzem auch

durch pharmakologisches MRT (phMRI: pharmacological MRI) untersuchbar. Mittels der Wasserstoff- und Phosphor-Magnetresonanztomographie (MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy) sowie PET ist es möglich, neurochemische Prozesse des Gehirns abzubilden.

Unterschiedliche Funktionsprinzipien dieser Methoden (einen Überblick geben Kischka et al., 1997) erlauben zum Teil beliebig oft wiederholbare Abbildungen physiologischer Zustände und Funktionen (Tab. 1). Aufgrund der besonderen Bedeutung gerade für psychiatrische Fragestellungen soll im Folgenden die MRT bzw. fMRT erläutert werden.

Magnetresonanztomografie

Die MRT beruht auf charakteristischem Verhalten subatomarer Teilchen in Umgebungen mit hohen Magnetfeldstärken. Um kontrastreiche Bilder des Hirns substrats und der -funktion zu erhalten, bedient man sich gewebe- bzw. krankheitsabhängiger Eigenschaften des Wasserstoffprotons (Protonendichte, T1- und T2-Relaxation, Diffusionsprozesse, Verlust der Phasenkohärenz der Protonen aufgrund von Suszeptibilitätsvariationen, chemische Verschiebung) in Umgebungen mit starken Magnetfeldern. Einen sehr guten Überblick der MR-Physik geben Sanders und Orrison (1995). Zur Abgrenzung der einzelnen Kontrastmechanismen, die jeweils für andere biologische Parameter (Struktur, Mikrostruktur, Funktion, Biochemie) empfindlich sind, werden neben der anatomischen MRT folgende Techniken unterschieden:

- BOLD-fMRT (Blood Oxygenation Level Dependent), bei der regionale Unterschiede sauerstoffgesättigten Blutes an

den Endstellen der Gefäßkapillaren sozusagen als physiologisches Kontrastmittel zur Erkennung neuronaler Aktivitätsänderungen dienen; sind diese Aktivitätsänderungen durch Gabe eines Medikamentes induziert, spricht man von phMRT;

- Perfusion-fMRT zur Messung des regionalen cerebralen Blutflusses und des Blutvolumens und der so genannten "mean transit time";
- Diffusions-MRT; misst die Brownsche Bewegung von Wasserstoffmolekülen und kann somit mikrostrukturelle Veränderungen erfassen. MR-Axonografie bezeichnet eine spezielle Nachverarbeitung zur Darstellung von Nervenfaserverläufen;
- MRS (Magnetresonanztomographie), das über die spezifische chemische Verschiebung molekularer Bindungen je nach untersuchtem Kern verschiedene Metabolite auf-trennen kann, z.B. als Protonen-MRS N-azetyl-aspartat (neuronaler Marker), Cholin (Membranmarker), Kreatin und Laktat (Energiesstoffwechsel) sowie Aminosäuren wie Glutamat, Glutamin und GABA;
- MRA (MR-Angiografie), als flusssensitives Verfahren erlaubt es die Darstellung arterieller oder venöser cerebraler Gefäße.

Morphometrie

Hochaufgelöste anatomische Bildgebung mit T1-gewichteter dreidimensionaler Datenakquisition ermöglicht die manuelle oder computerunterstützte Analyse morphologischer Gehirnstrukturen mit einer Auflösung von unter 1 mm³. Neuere computerunterstützte Methoden sind die so genannte Voxel-basierte

Methode	Auflösung		Vorteil	Nachteil
	räumlich	zeitlich		
SPECT	10 mm	min	preisgünstig	invasiv schlechte Auflösung
PET	5 mm	min	sensitiv spezifisch Metabolismus Rezeptorbildgebung	invasiv teuer schlechte zeitliche Auflösung eingeschränkte örtliche Auflösung
EEG, evozierte Potentiale	niedrig	ms	preisgünstig Schlaf hohe zeitliche Auflösung	Lokalisation schwierig schlechtes Signal/Rausch-Verhältnis
MEG	5 mm	ms	gute Auflösung	teuer schlechte Auflösung tiefer liegender Strukturen
fMRI	3 mm bis < 1 mm	s bis 100 ms	hohe Auflösung non-invasiv	teuer
MRS	> 1cm	min	non-invasiv Metabolismus	teuer niedrige Auflösung

Tabelle 1: Übersicht einiger bildgebender Verfahren

Morphometrie (VBM: Voxel-based Morphometry), Deformations-basierte Morphometrie (DBM: Deformation-based Morphometry) und Tensor-basierte Morphometrie (TBM: Tensor-based Morphometry), die zur systematischen, Untersucher-unabhängigen Analyse großer Vergleichskollektive entwickelt wurden. Aufgrund der interindividuellen Variabilität verschiedener Gehirne hinsichtlich ihrer Größe und Form ist es für Gruppenanalysen notwendig, diese Unterschiede durch räumliche Normalisierung auszugleichen. Bei der räumlichen Normalisierung wird ein Gehirn durch Dehnen und Stauchen an ein Standardgehirn, z. B. an das Talairach-Gehirn (Talairach und Tournoux, 1988), angepasst. Die Information, die man aus den Normalisierungsparametern gewinnt, kann für quantitative Analysen wie DBM oder TBM herangezogen werden. Voxel-basierte Morphometrie hingegen erlaubt separat für jedes Voxel Vergleiche normalisierter Gehirne untereinander (Ashburner und Friston, 2000). Elaborierte statistische Verfahren erlauben die automatische Segmentierung in graue und weiße Substanz und Liquor und die für jedes Voxel separat erfolgende Unterschiedstestung, die auf den Annahmen des Allgemeinen Linearen Modells beruht (Friston et al., 1995). Die Segmentierung erfolgt durch lokale Schwellwert-basierte Verfahren in Kombination mit bekannter Vorinformation über die Verteilung von grauer und weißer Substanz sowie Liquor. Das Resultat der Segmentierung sind Wahrscheinlichkeitskarten, die für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeit angibt, einer bestimmten Gewebeklasse zuzugehören (Bild 1). Das Ergebnis der Unterschiedstestungen führt zu Aussagen über regionale Volumenunterschiede der jeweiligen Gewebeklasse und kann als statistische parametrische Hirnkarte projiziert

werden (Bild 2). Mit dieser Technik können bereits geringe morphologische Unterschiede in der Verteilung von grauer (kortikale Areale) und weißer (Faserverbindungen) Substanz in Gruppenstudien beobachtet werden. Beispielsweise wurden anhand großer Stichproben Alterseffekte demonstriert (Good et al., 2001), die eine lineare Abnahme grauer Substanz mit zunehmendem Alter bilateral in parietalen Arealen, prä- und postzentralen Gyri, Insel, anteriorem Cingulum und in linksfrontalen sowie linkstemporalen Arealen zeigen.

Ein Vergleich depressiver Patienten mit gesunden Kontrollprobanden (Kaufmann et al., 2001) zeigt regional verringerte Volumina grauer Substanz bei Patienten mit Major Depressive Episode bilateral im temporalen Cortex, Uncus, linken Hippocampus, in der linken Insel, im rechten parahippokampalen Gyrus, anterioren Cingulum und frontalen Cortex (Bild 2). Obwohl diese fokale kortikale Pathologie an einer relativ großen Stichprobe depressiver Patienten beobachtet wurde, kann jedoch erst durch weitere Subgruppen- und Kovariatenanalysen geklärt werden, welche Regionen krankheits- bzw. symptom-spezifisch alteriert sind und welche durch Komorbidität oder Medikamenteneinnahme hervorgerufen sein könnten. Morphometrische Studien mit VBM können damit sowohl zur Hypothesengenerierung als auch zur Überprüfung bereits existierender Hypothesen herangezogen werden. Von besonderer Bedeutung ist weiter die Möglichkeit, Zusammenhänge zwischen psychometrischen Variablen und morphologischen Veränderungen zu untersuchen. Beispielsweise zeigten wir in einer Studie an schizophrenen Patienten, dass stärkere Beeinträchtigung im alltäglichen Leben gemessen mit der GAF-Skala (Global Assessment of Functioning) mit geringerem

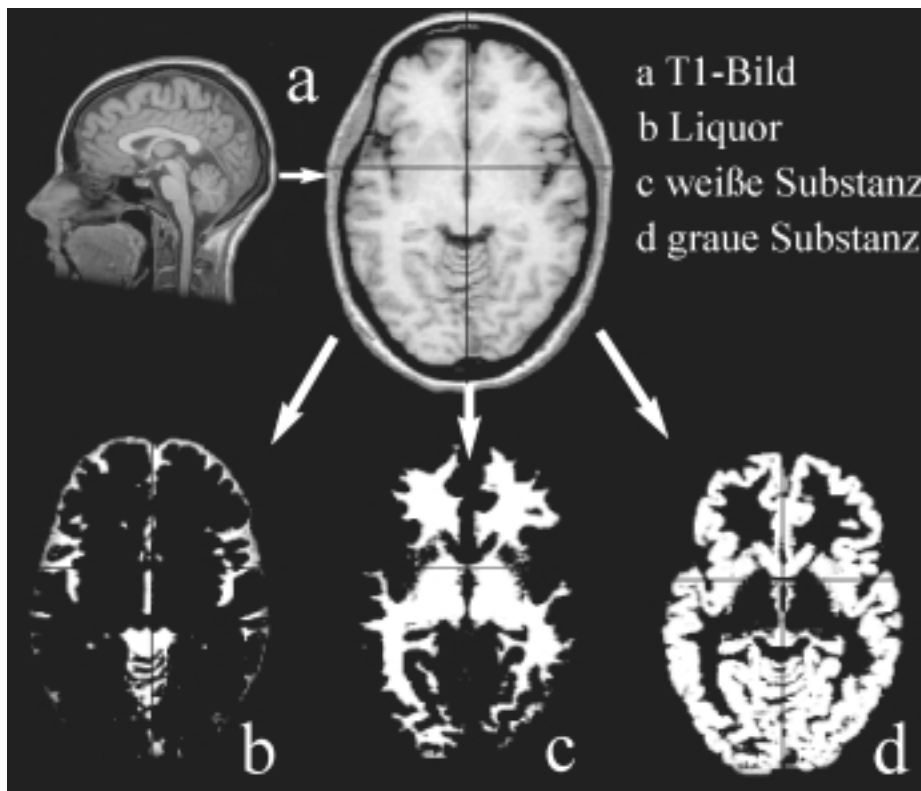


Bild 1: a) Hochaufgelöstes T1-gewichtetes 3D-Datensatz mit einer Auflösung von $0.9 \times 0.9 \times 1.2 \text{ mm}^3$ sowie horizontale Schicht; b, c und d) Segmentierung der horizontalen Schicht in Liquor, weiße Substanz (Marklager) und graue Substanz.

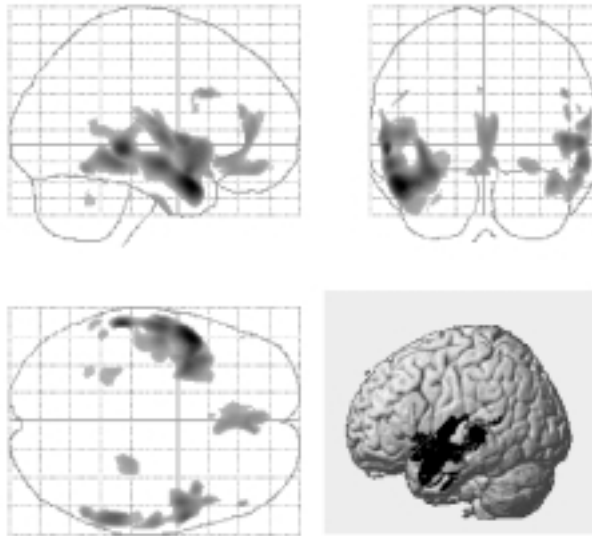


Bild 2: Projektion statistischer parametrischer Karten auf ein Standardhirn (sagittale, koronare und horizontale Sicht) sowie ein gerendertes Standardhirn (Sicht von links). Die grauen bis schwarzen Areale zeigen verringerte Volumina an grauer Substanz bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ($p = 0.001$, nicht korrigiert; $n = 114$; Komorbiditäten nicht berücksichtigt).

Volumen im linken inferioren frontalen Cortex korreliert (Wilke et al., 2001).

Die VBM-basierte Morphometrie erlaubt damit die systematische Untersuchung regional-spezifischer Volumenalteration einzelner Gehirnkompenten, die zur Identifikation von Trait-Merkmalen und krankheitsassoziierten Sekundärfolgen oder zur Analyse bestimmter Phänotypen herangezogen werden kann. Die größte Einschränkung der VBM beruht auf Ungenauigkeiten des Normalisierungs- und damit verbundenen Segmentierprozesses, der die Analyse vor allem subkortikaler Kerngebiete beeinträchtigt.

BOLD-fMRI

Die am häufigsten in Aktivierungsstudien angewandte Technik ist die des BOLD-fMRI, dessen Grundprinzip dargestellt werden soll. Eine gut verständliche Einführung ist bei Klose (1999) zu finden; eine umfassende Darstellung funktioneller Techniken bieten z.B. Moonen und Bandettini (1999). Die Aktivierung von Hirnarealen ist mit einer Depolarisation des Membranpotenzials der Neuronen verbunden, dessen Erhaltung und Wiederherstellung Energie und damit Sauerstoff benötigt. Neuronale Aktivität führt innerhalb von wenigen Sekunden zu einem lokalen Anstieg des regionalen Blutflusses und Blutvolumens, was als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet wird. Die hämodynamisch bedingte lokale Zunahme sauerstoffreichen Blutes übersteigt den ebenfalls steigenden metabolisch bedingten Sauerstoffverbrauch und führt damit zu einem Nettoanstieg des oxygenierten Hämoglobins in den Kapillaren des aktivierten Hirngewebes. Dieser lokale Anstieg der Blutoxygenierung kann aufgrund unterschiedlicher magnetischer Eigenschaften oxygenierten im Vergleich zu deoxygenierten Blutes mit Hilfe spezieller MR-Technik erfasst werden. Auf entsprechenden MRT-Bildern mit einer hohen Empfindlichkeit für so genannte Suszeptibilitätsstörungen (Magnetfeldinhomogenitäten) führen Änderungen des Sauerstoffgehaltes zu gleichsinnigen Signaländerungen, was zum Begriff BOLD-Kontrast (Blood Oxygenation Level Dependent) geführt hat (Ogawa et al., 1992; Turner et al.,

1991). Während oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch (kein magnetisches Moment aufweisend) ist, ist deoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch (den Magnetismus verstärkend), so dass je nach relativem Gehalt deoxygenierten Hämoglobins die Suszeptibilität zunimmt und damit das MRT-Signal abnimmt. Dieser Effekt wird auch als BOLD-Kontrast bezeichnet und wurde 1991 erstmalig zum Nachweis funktionell aktivierter Hirnareale des Menschen bei visueller Stimulation ausgenutzt (Kwong et al., 1992). Bild 3 zeigt ein Beispiel okzipitaler Signalanstiege in striären und extrastriären visuellen Hirnarealen beim Betrachten eines flickernden Schachbrettmusters. Mit geeigneten Stimulationsparadigmen können mittels fMRT ebenso höhere kognitive Funktionen, wie z. B. Aspekte der kognitiven Flexibilität, abgebildet werden, die beispielsweise bei psychotischen Patienten beeinträchtigt sind (Kuperberg und Heckers, 2000). Bei funktioneller Bildgebung psychiatrischer Erkrankungen muss man jedoch berücksichtigen, dass sich Patienten im Vergleich zu Gesunden in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit unterscheiden. Aktivitätsunterschiede könnten dann eher Leistungsunterschiede als krankheitsbezogene Unterschiede reflektieren (Callicott et al., 1999). Außerdem sind psychotische Patienten (bspw. mit Halluzinationen) im Vergleich zu Kontrollprobanden durch eine andere Ruheaktivität gekennzeichnet, so dass die Hirnaktivität bei einer bestimmten kognitiven Aufgabe allein schon durch die unterschiedliche Ruheaktivität verändert ist und Interpretationen krankheitsrelevanter Unterschiede schwierig werden.

Leichter zu interpretieren sind Aktivitätsänderungen, die bei Symptomprovokation selbst beobachtet werden können. Imagination und Flooding führten bei Patienten mit Angststörungen (Birbaumer et al., 1998; Breiter et al., 1996) zu Überaktivierungen insbesondere in limbischen Arealen (Amygdala, anteriores Cingulum, Insel), den Basalganglien und frontotemporalen Arealen. Die Annahme, dass solche fMRT-Befunde das neuronale Substrat psychiatrischer Einzelsymptome darstellen, liegt insbesondere dann nahe, wenn die

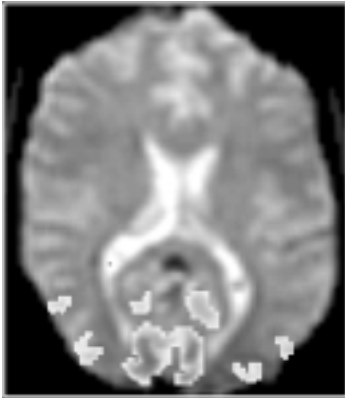


Bild 3: Die weiß/grauen Areale zeigen okzipitale Aktivierungen striärer und extrastriärer visueller Hirnareale beim Betrachten eines flickernden Schachbrettmusters (BOLD-fMRI, horizontale Schnittführung).

erlebte Symptomstärke mit dem Aktivierungsausmaß korreliert und genau jene Hirnregionen durch Symptomprovokation aktiviert werden, für die bereits ein Zusammenhang mit dem Symptom vermutet wurde. Weitere Hinweise auf die Übereinstimmung der Symptomentstehung mit bestimmten neuronalen Aktivierungsmustern können aus Konditionierungsstudien abgeleitet werden. Es wird angenommen, dass konditioniertes Lernen eine Rolle bei der Entstehung von Angststörungen spielt. Schneider et al. (1999) untersuchten diese Hypothese mittels klassischer aversiver Konditionierung und fMRI. Die Autoren konnten so die regionale Hirnaktivierung bei Bildung, Habituation und Extinktion während klassischer Konditionierung (konditionierte Stimuli: neutrale Gesichter, unkonditionierte Stimuli: schlechte Gerüche vs. normale Atemluft) messen. Bei gesunden Kontrollprobanden führte die Präsentation konditionierter aversiver Stimuli zu verringerten Aktivierungen in der Amygdala und dem Hippocampus. Bei Patienten mit Angststörungen (soziale Phobie) führten diese Stimuli zu erhöhter Aktivierung in beiden Arealen. Hingegen wurden keine Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten bei Habituations- und Extinktionsprozessen gefunden. Dieses Resultat unterstützt die Hypothese, dass Angststörungen mit veränderten Lernprozessen einhergehen, weist jedoch keinen Kausalzusammenhang nach.

Es ist unklar, wie charakteristische Hirnaktivierungsmuster zu einem bestimmten Verhalten oder Erleben führen. Das ist ein zentrales (erkenntnistheoretisches) Problem bildgebender Verfahren und ihrer Interpretationskonzepte: Die Beobachtung abgegrenzter funktioneller Hirnareale lässt nicht die Voraussage eines bestimmten psychischen Zustandes zu. Problematisch sind weiterhin zwei Grundannahmen über Gehirnfunktionen: Funktionelle Zustände (Aktivierung) des Gehirns lassen sich mit fMRI immer nur im Vergleich zu anderen funktionellen Zuständen ("Ruhezustand") abbilden. Man zieht daher die Aktivierung eines wohl definierten Ruhezustandes (z. B. Beobachtung eines unkonditionierten Stimulus) von der eines wohl definierten Aktivierungszustandes (z. B. Beobachtung eines konditionierten Stimulus) ab. Dieses subtraktive Verfahren wurde schon 1868 von F. C. Donders (Donders,

1969) für bestimmte kognitive Prozesse vorgeschlagen. Zum einen nimmt man - meist implizit - an, dass sich Gehirnaktivitäten linear summieren. Zum anderen geht man in der als "pure insertion" bezeichneten Hypothese davon aus, dass das Hinzufügen eines kognitiven Prozesses den ursprünglichen nicht verändert. Diese Annahmen sind sicherlich nicht für alle Gehirnfunktionen gültig. Dennoch können mit dieser Technik beeindruckende Resultate erzielt werden wie auch die nachfolgenden Beispiele zeigen.

Ellison und Mitarbeiter (1998) untersuchten sechs Patientinnen mit Anorexia nervosa mittels BOLD-fMRI. Die visuelle Darbietung hochkalorischer Getränke, so mutmaßten die Autoren, sollte ähnliche Hirnareale aktivieren wie gefürchtete Objekte bei Phobiepatienten, nämlich anteriores Cingulum und linker insulärer Cortex. Tatsächlich war die Angst vor Kalorien mit limbischer und paralimbischer Aktivierung korreliert. Die linke Amygdala und der linke Hippocampus sind demnach mit konditionierter Angst assoziiert, während die Insel und das anteriore Cingulum in Arousal- und Aufmerksamkeitsmechanismen involviert sind. Abnorme Hirnaktivität im anterioren Cingulum und frontalen (dorsolateraler präfrontaler Cortex) sowie parietalen Arealen (Gyrus angularis) wurde zuvor auch bei depressiven Symptomen mittels PET (Bench et al., 1995) beobachtet. Im Vergleich zu Gesunden war der regionale cerebrale Blutfluss in den genannten Arealen verringert. Nach Remission (bei medikamentöser Therapie) der depressiven Symptomatik war der regionale Blutfluss wieder höher. Diese Beobachtung spricht für State-bezogene neurobiologische Veränderungen dieser Areale bei depressiven Episoden.

Eine aktuelle fMRI-Studie zu Therapieeffekten bei Alkoholabhängigkeit konnte ebenso State-bezogene neurobiologische Korrelate einer Suchterkrankung nachweisen. Diese Korrelate wurden durch therapeutische Intervention beeinflusst (Schneider et al., 2001). Bei zehn männlichen alkoholabhängigen Patienten (und Kontrollprobanden) wurde vor und nach Alkoholentzug die durch Alkoholgeruch induzierte Hirnaktivität gemessen. Der dreiwöchige Entzug wurde von standardisierter Verhaltenstherapie und medikamentöser Therapie (150 mg Doxepin) begleitet. Bei Alkoholabhängigen induzierte Alkoholgeruch, der als Korrelat des Verlangens nach Alkohol interpretiert wurde, die Aktivierung vornehmlich subkortikaler limbischer Regionen (Amygdala und Hippocampus rechtsseitig) und des Kleinhirns. Nach der Behandlung konnten keine subkortikalen Aktivierungen festgestellt werden; bei Gesunden konnten keine Unterschiede zwischen den Wiederholungsmessungen beobachtet werden. Diese Studie zeigt, dass therapeutische Intervention von neurobiologischen Veränderungen begleitet ist. Möglicherweise lassen sich hinkünftig neben der Evaluation von Therapieeffekten auf Gruppenebene auch individuelle Kriterien zur Prädiktion und Evaluation für pharmakologische wie psychotherapeutische Interventionen mittels bildgebender Verfahren entwickeln.

Dass psychische Akte neurophysiologische Zustandsänderungen hervorrufen, zeigen fMRI-Experimente zu Relaxation und Meditation (Lazar et al., 2000). Meditative Übungen sind von der Aktivierung neuronaler Strukturen begleitet, die in der

Kontrolle von Aufmerksamkeit und autonomen Vorgängen involviert sind (z. B. dorsolateraler präfrontaler Cortex, parietaler und temporaler Cortex, anteriores Cingulum, Hippocampus). Die nächsten Jahre wird man zu verstehen versuchen, wie solche Netzwerke miteinander verschaltet sind und welche reziproken Effekte verschiedene Hirnregionen aufeinander ausüben. Dieses Zusammenwirken kann im Prinzip schon heute über Konnektivitätsanalysen verschiedener kortikaler Hirnregionen mittels bildgebender Verfahren untersucht werden (Friston et al., 1996). In Kombination mit der Bildgebung von Nervenfasern (DTI) werden in den nächsten Jahren neue faszinierende Einblicke in funktionelle Verschaltungsprinzipien des Gehirns möglich.

Literatur

- Ashburner J, Friston, KJ: Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage* 2000;11(6):805-821
- Bench CJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ: Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 1995; 25(2):247-261
- Birbaumer N, Grodd W, Diedrich O, Klose U, Erb M, Lotze M, Schneider F, Weiss U, Flor H: fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *Neuroreport* 1998;9(6):1223-1226
- Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, Kendrick A D, Davis TL, Jiang AP, Cohen MS, Stern CE, Belliveau JW, Baer L, Osullivan RL, Savage CR, Jenike MA, Rosen BR: Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1996;53(7):595-606
- Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, Goldberg TE, Weinberger DR: Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex* 1999;9(1):20-26
- Callicott JH, Weinberger DR: Neuropsychiatric dynamics: the study of mental illness using functional magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 1999;30(2):95-104
- Donders FC: On the speed of mental processes. *Acta Psychol* 1969;30:412-431
- Ellison Z, Foong J, Howard R, Bullmore E, Williams S, Treasure J: Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet* 1998;352(9135):1192
- Freud S.: *Das Unbewußte* (1915). In: A Mitscherlich, A Richards, J Strachey (Hrsg.): *Psychologie des Unbewußten*, Studienausgabe. Vol. III. Frankfurt am Main: S. Fischer Verlag GmbH, 1975
- Friston KJ, Frith CD, Fletcher P, Liddle PF, Frackowiak RS: Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. *Cereb Cortex* 1996;6(2):156-164
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995;2:189-210
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ: A Voxel-Based Morphometric Study of Aging in 465 Normal Adult Human Brains. *Neuroimage* 2001;14:21-36
- Kaufmann C, Kupka E, Nickel T, Zobel A, Pütz B, Auer DP: Grey matter deficits in major depressive episode are unrelated to neuroendocrinologic changes: A voxel-based morphometric analysis of 114 subjects. *Neuroimage* 2001;13(6):1064
- Kischka U, Wallesch C-W, Wolf G: *Methoden der Hirnforschung*. Heidelberg: Spectrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH., 1997
- Klose U, Erb M, Raddi A, Grodd W: Funktionelle Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie. *electromedica* 1999;67(1):27-36
- Kuperberg G, Heckers S: Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10(2):205-210
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5675-5679
- Lazar SW, Bush G, Gollub RL, Fricchione GL, Khalsa G, Benson H: Functional brain mapping of the relaxation response and meditation. *Neuroreport* 2000;11(7): 1581-1585
- Moonen CTW, Bandettini PAE: *Functional MRI*. Berlin: Springer-Verlag, 1999
- Nemeroff CB, Kilts CD, Berns GS: Functional brain imaging: Twenty-first century phrenology or psychobiological advance for the millennium? *Am J Psychiatry* 1999;156(5):671-673
- Ogawa S, Tank DW, Menon RS, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5951-5955
- Sanders JA, Orrison WW Jr: Functional magnetic resonance imaging. In: WW Orrison Jr, JD Lewine, JA Sanders, MF Hartshorne (eds.): *Functional Brain Imaging*. New York: Mosby, 1995, 239-326
- Schneider F, Habel U, Wagner M, Franke P, Salloum JB, Shah NJ, Toni I, Sulzbach C, Honig K, Maier W, Gaebel W, Zilles K: Subcortical correlates of craving in recently abstinent alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 2001;158(7):1075-1083
- Schneider F, Weiss U, Kessler C, Muller-Gartner HW, Posse S, Salloum JB, Grodd W, Himmelmann F, Gaebel W, Birbaumer N: Subcortical correlates of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia. *Biol Psychiatry* 1999;45(7):863-871
- Talairach J, Tournoux P: *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme, 1988
- Turner R, Le Bihan D, Moonen CT, Despres D, Frank J: Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 1991;22:59-166
- Weiller C, Rijntjes M: Cluster headache: phrenology revisited? *Nature Medicine* 1999; 5(7):732-733
- Wilke M, Kaufmann C, Grabner A, Pütz B, Wetter TC, Auer DP: Gray matter-changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a statistical parametric mapping study. *Neuroimage* 2001;13(5):814-824

Christian Kaufmann

Arbeitsgruppe Neurophysiologie des Schlafs und
Arbeitsgruppe Kernspintomografie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
Email: Kaufmann@mpipsykl.mpg.de

Dorothee P. Auer

Arbeitsgruppe Kernspintomografie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2-10, D-80804 München
Tel. 089/30622-346, Fax 089/30622-520
Email auer@mpipsykl.mpg.de