

Psychiatrie im Wandel: neuronale Netzwerkstörungen lassen sich mit moderner Kernspintomographie sichtbar machen¹

■ D. F. Braus, F. A. Henn

NMR-Forschung am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim (D)

Summary

Braus DF, Henn FA. [Progress in psychiatry: new insights into neuronal network disturbances by means of modern magnetic resonance imaging techniques.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2002; 153:256–65.

Over the last 20 years major advances in mathematics and computing opened up remarkable opportunities for studying the function, biochemistry and microstructure of the human brain. Magnetic resonance imaging (MRI) in neuroscience describes the functional organisation of the brain at the level of large neuronal groupings, networks and systems. By relating these to normal and disturbed information processing and behaviour in humans, means for the systematic analysis of the spatio-temporal functional architecture of the human brain along with the plasticity of that architecture are provided. At the same time, the focus of psychiatric research is increasingly moving from the differential description of phenomenology and disease course to an understanding of the biological basis of mental disorders. This also becomes evident when considering the spectrum of schizophrenia where investigators have consistently tried to identify the neurobiological substrate of information-processing deficits that seem characteristic for schizophrenic patients. Widespread abnormalities in different stages of information processing seem to lead to a cascade of “downstream” effects on higher cortical functions such as working memory or concept formation. In recent studies, the phenotypic characterisation of basic information processes as well as cognitive abnormalities in schizophrenic patients

have been elaborated with new MRI methods. In both neuroleptic naive first episode and chronically ill schizophrenic patients in remission functional MRI demonstrated a dysfunction of the first relay station of the thalamus and in the prefrontal cortex as compared to normal controls. Furthermore, this technique revealed significant differences in prefrontal function between patients with typical and atypical antipsychotics. Using MR-spectroscopy in accordance with these functional data patients receiving typical neuroleptic medication showed a significantly lower mean NAA (marker for neuronal viability) in the anterior cingulate gyrus in comparison to the group of patients receiving atypical antipsychotic drugs, and had significantly more perseveration errors in the WCST. No significant group differences were found in either the creatine and phosphocreatine signal or the signal from choline-containing compounds. However, there was a clear association between the age-corrected NAA signal in the cingulate gyrus and the perseveration errors as well as the length of atypical treatment. In addition to differences between patients and healthy subjects these findings also showed differences within the patient group depending on treatment. These results support the hypothesis of a dysfunction in prefronto-temporo-limbic and early visual information-processing networks in schizophrenia. Furthermore, there was a specific relationship between neuronal and neuropsychological functioning. In keeping with animal data these results also indicate that chronic treatment with antipsychotics has regionally specific effects on the prefrontal cortex.

Based on functional and metabolic MRI, circuit dysfunctions have been demonstrated within prefrontal and thalamic areas. In future, the non-invasive monitoring of therapeutic interventions with modern imaging methods in a multimodal

Korrespondenz:

PD Dr. Dieter F. Braus
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
NMR-Forschung in der Psychiatrie
Postfach 122 120
D-68072 Mannheim
e-mail: dfbraus@as200.zi-mannheim.de

¹ Die Arbeit wird unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG: BR 1112/5–1) und vom Kompetenznetz Schizophrenie.

approach may help to improve treatment by allowing approaches to be tailored for the individual patient. This short review discusses the practical significance of new MRI technologies for a better understanding of this disease in particular and the field of psychiatry as a whole.

Keywords: functional MRI; schizophrenia; antipsychotics; neuronal network; spectroscopy

Einleitung

Die Kernspinresonanz (Nuclear Magnetic Resonance [NMR]) ist seit den 50er Jahren in der Chemie und Physik bekannt als eine weit verbreitete und gut etablierte Methode zur nicht-invasiven Strukturanalyse. Innovationen der 80er Jahre auf den Gebieten der Mathematik, Physik und Computertechnologie machten die NMR auch für den medizinischen Bereich nutzbar. So trug die Entwicklung von Supraleitern dazu bei, eine höhere magnetische Feldstärke und Homogenität zu ermöglichen. Durch kontinuierliche Verbesserung der Hardware und der Pulssequenzen entwickelten sich mit Beginn der 90er Jahre in der Magnetresonanztomographie (MRI) über die klassische Morphologie hinaus zunehmend neue Möglichkeiten zum Studium der Physiologie, Biochemie und Funktion des zentralen Nervensystems (ZNS) [1].

Bei seelischen Störungen liegen fundamentale Dysfunktionen auf unterschiedlichen Ebenen der neuronalen Informationsverarbeitungs-Prozesse mit konsekutiv verändertem Verhalten vor. Die Psychopathologie kann dabei als Veränderung in der Interaktion neuronaler Netzwerke bzw. unterschiedlicher neuronaler Subsysteme verstanden werden [2]. Ein herausragendes Ziel der Psychiatrie ist derzeit, unter Anwendung nicht-invasiver Methoden die biologischen Mechanismen, welche diesen Funktionsstörungen des Gehirns zugrunde liegen, zu identifizieren und die Wirkungsweise therapeutischer Interventionen zu analysieren. Im folgenden soll am Beispiel der Schizophrenien unter Einbezug eigener Daten die Frage beleuchtet werden, inwieweit gerade die Weiterentwicklungen in der Magnetresonanztomographie die moderne Psychiatrie dabei unterstützen, neuronale Netzwerkstörungen, die zur Psychopathologie beitragen, «sichtbar» zu machen und dadurch besser zu verstehen. Derzeitige Limitierungen dieser Methode sowie zukünftige Perspektiven sollen aufgezeigt werden.

Morphologische Bildgebung

Die ersten Untersuchungen mit den Methoden der Bildgebung auf dem Gebiet der Schizophrenieforschung wurden in Deutschland durchgeführt. Hierbei handelte es sich um pneumenzephalographische Röntgen-Untersuchungen, die bei schizophren erkrankten Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen ein erweitertes Ventrikelsystem zeigten [3]. Diese Untersuchungen waren invasiv und sehr unangenehm für die Patienten und wurden deshalb nicht oft repliziert. Sie wiesen jedoch eindeutig auf eine diskrete hirnmorphologische Störung hin. Mit der Entwicklung der Schnittbildtechnik in Form der Computertomographie (CT) in den 70er Jahren und der Magnetresonanztomographie in den 80er Jahren lagen nun Messmethoden vor, die eine nicht-invasive Bestimmung der Ventrikelgrösse ermöglichten. Studien an grösseren Kollektiven bestätigten die früheren Ergebnisse [4–6]. Dies belegte, dass bei dieser häufigen Krankheit zumindest bei Subgruppen strukturelle Veränderungen vorliegen müssen. Mit verfeinerter Technik konnte zwischenzeitlich gezeigt werden, dass besondere Bedeutung dabei den heteromodalen Assoziationsarealen (frontal, parietal, temporal), dem Thalamus und dem Kleinhirn zukommt [6, 7].

Durch die Hinweise aus der Bildgebung wurden auch histomorphologische Untersuchungen wiederbelebt. Jakob und Beckmann gelang es z.B. aufgrund der verbesserten Färbemethoden, diskrete strukturelle Veränderungen im entorhinalen Kortex schizophrener Patienten darzustellen [8, 9]. Diese Beobachtungen liessen sich zwar nicht immer replizieren, führten aber zu einer Reihe von weiteren post-mortem Studien, die den Schluss nahelegten, dass scheinbar in unterschiedlichem Ausmass in oben genannten Hirnregionen die neuronale Textur auf Zell- und Synapsenebene bei schizophrenen Patienten diskrete Veränderungen aufweist [10–12]. Daraus resultiert, dass neuronale Pfade und auch funktionelle Netzwerke nicht richtig verbunden sind. Die MRI-Befunde und histomorphologischen Daten führten zusammen mit der Epidemiologie zum pathogenetischen Modell, nach dem die Schizophrenie das Ergebnis einer Störung neuronaler Konnektivität bzw. Modularität sein könnte. Als Ätiologie werden bei diesem Netzwerkmodell sowohl genetische Faktoren als auch Störungen bei Prozessen der Hirnentwicklung im zweiten Trimenon diskutiert [13, 14]. Man kann spekulieren, dass die Neurone von Patienten mit späterer Schizophrenie in der fetalen Phase teilweise daran gehindert werden, nach aussen zu migrieren. Dadurch wird die optimale neuronale

Konnektivität gestört, was zu einem verstärkten synaptischen Pruning-Prozess und einer Neuropil-Abnahme sowie zu verminderter Ausbildung der Hemisphären-Lateralität führt. Es ist denkbar, dass diese diskreten Veränderungen substanzielle Implikationen für die Hirnfunktion haben können, wenn sie in relevanten neuronalen Schaltstationen (z.B. dem fronto-temporo-limbischen bzw. dem kortiko-thalamo-zerebello-kortikalen Netzwerk) auftreten [14–17].

Nuklearmedizinische funktionelle Bildgebung

Dieses Modell wird weiter unterstützt durch funktionelle Befunde, die mit nuklearmedizinischen Verfahren (z.B. der Positronenemissionstomographie) erhoben wurden. Untersuchungen der Hirnfunktion während der Durchführung von aktivitätsändernden Aufgaben ergaben z.B. verminderte Aktivierung im medialen superioren und lateralen inferioren Gyrus temporalis während der Durchführung des Continuous Performance Tests (CPT), einem Paradigma, das Aufmerksamkeitsleistungen abbildet [18]. Während der Durchführung des Wisconsin Card Sorting Tests (WCST), eines Tests, der neben Aufmerksamkeit auch exekutive Funktionen beansprucht, wies Weinberger eine Korrelation zwischen vermindertem linkem Hippokampusvolumen und vermindertem präfrontalem zerebralem Blutfluss nach, was ebenfalls auf funktionelle Zusammenhänge des frontalen und temporalen Kortex hinweist [13].

Aufgrund seiner klinischen, neuropsychologischen und funktionellen Befunde unterschied inzwischen Liddle (1990, 1995) drei Subtypen der chronischen Schizophrenie: (a) Schizophrene Patienten mit psychomotorischem Antriebsmangel, Defiziten im Verbal Fluency Test und im WCST hatten einen verminderten Blutfluss im dorsolateralen präfrontalen Kortex, der normalerweise bei der Durchführung dieser Aufgaben aktiviert wird. (b) Patienten mit Desorganisationssyndrom und verminderter Unterdrückung unpassender Antworten im Stroop-Test zeigten einen abnormal erhöhten Blutfluss im Gyrus cinguli und im Thalamus. (c) Patienten mit gestörter Realitätswahrnehmung waren insbesondere im linken Temporallappen auffällig [19, 20]. Somit ist mit funktioneller Bildgebung der erste wichtige Schritt gelungen, einen Beitrag zur Auflösung der biologischen Heterogenität der Gruppe der Schizophrenen zu leisten.

Nachteile der nuklearmedizinischen Untersuchungen sind ihre Invasivität und die geringe

Geräteverfügbarkeit. Um die Untergruppen dieser heterogenen Erkrankung auch im klinischen Alltag biologisch charakterisieren zu können, bedarf es Verfahren, die bei grosser Geräteverfügbarkeit nicht-invasiv Hirnfunktion abbilden. Aktuelle Entwicklungen in der Magnetresonanztomographie (fMRI) erfüllen diese Voraussetzungen und eröffnen neue Möglichkeiten der Erforschung von Fehlfunktion des Zentralnervensystems.

Methodik der funktionellen Kernspintomographie (fMRI)

Seit 1991 ist es mit der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) möglich, das menschliche Gehirn ohne den Einsatz ionisierender Strahlenquellen funktionell zu untersuchen [21]. Hierbei nutzt die fMRI-Technik die physiologischen Mechanismen der neurovaskulären Koppelung zur indirekten Lokalisation von Hirnarealen mit verstärkter Aktivität. Die überkompensatorische Verbesserung der regionalen Gewebepерfusion nach erhöhten neuronalen Feuerungsraten sowie die differentiellen magnetischen Eigenschaften des Oxy- bzw. Desoxyhämoglobins machen bei diesem Verfahren die Nutzung der physikalischen und biologischen Eigenschaften des Blutes im Sinne eines «natürlichen Kontrastmittels» möglich (nach dem englischen «Blood Oxygen Level Dependent» wird dieser Effekt als BOLD-Kontrast bezeichnet) [22]. Die Weiterentwicklung der Technik mit zunehmend leistungsfähigeren Magneten (>1,5 Tesla statische Feldstärke), Gradienten (Umschaltzeit <500 Mikrosekunden) und Hochleistungsrechnern (Daten-Digitalisierung >350 Kilosample/s) sowie der Einsatz sehr schneller sogenannter «Echo-Planar Imaging (EPI)»-Pulssequenzen mit geringer Bildverzerrung ermöglichten eine Verkürzung der Untersuchungszeit pro Schicht von früher 30–50 Sekunden auf bis zu 100 Millisekunden [23]. Es lassen sich damit Blutflussveränderungen im Bereich von weniger als 4 mm³ messen. Das Erfassen dynamischer Prozesse im ZNS ist somit in einer relativ hohen örtlichen und zeitlichen Auflösung möglich. Aufgrund der langsamen Geschwindigkeit und Nicht-Linearität der hämodynamischen Veränderungen tritt der BOLD-Effekt erst nach 3–8 Sekunden nach den Stimuli auf, und, um Einzelereignisse aufzulösen, müssen die Stimuli mindestens 1,5 Sekunden voneinander getrennt sein. Diese Randbedingungen sind beim statistischen Bearbeiten der fMRI-Daten zu beachten [24, 25].

fMRI-Befunde bei der Gruppe der Schizophrenen

Gerade in der Schizophrenieforschung hat in den letzten Jahren die fMRI eine weite Verbreitung gefunden, wobei der aktuelle Erkenntnisstand noch durch eine heterogene, teilweise auch widersprüchliche Summe von Einzelergebnissen geprägt ist. Wie die Übersicht in Tabelle 1 zeigt, fokussieren die wichtigsten Studien der letzten drei Jahre auf die Charakterisierung von klinischen Teilaspekten der Schizophrenie.

In einer eigenen Untersuchungsserie wurde zur Untersuchung einfacher Informationsver-

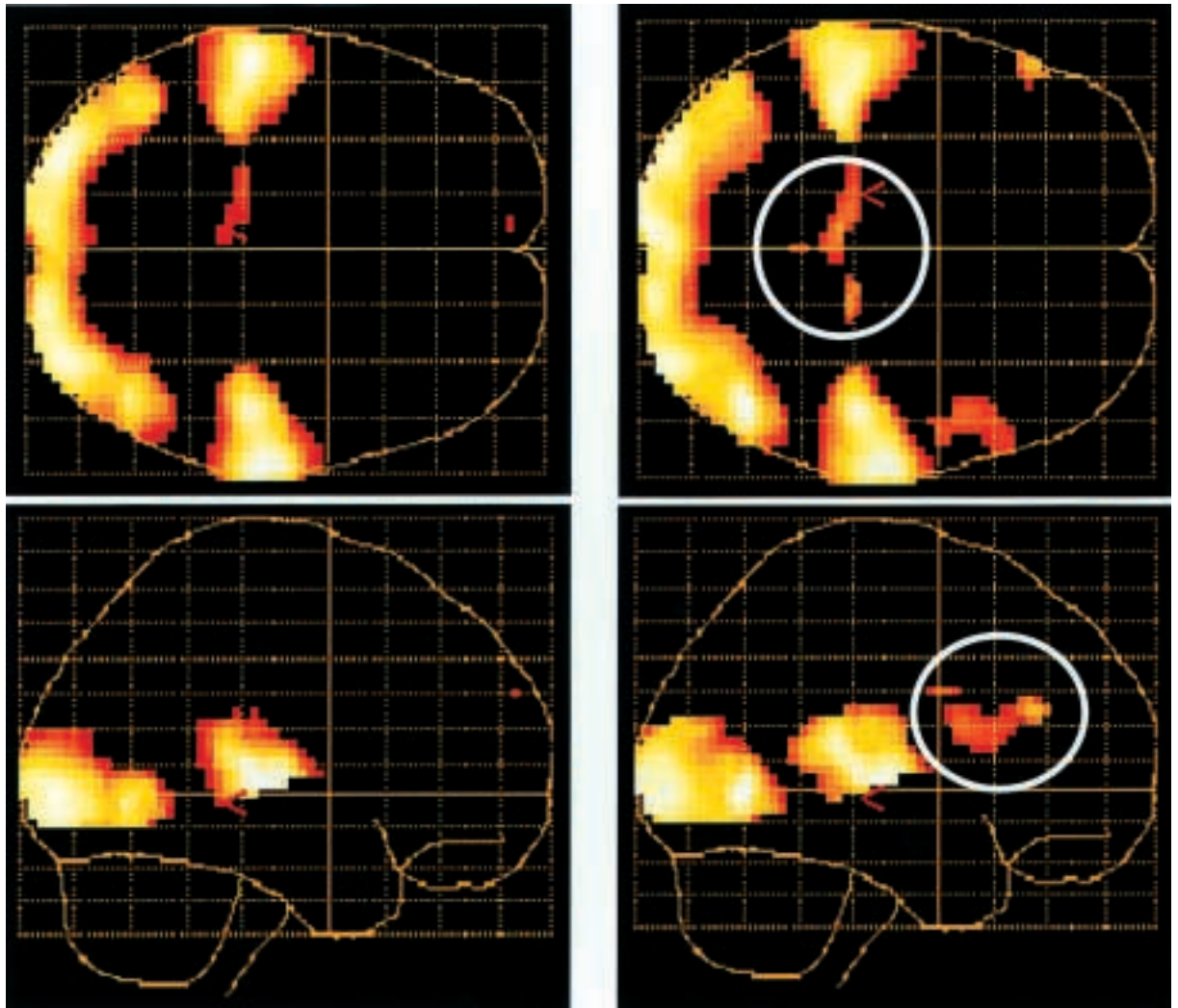
arbeitungsprozesse ein stabiles Wahrnehmungsparadigma bei möglichst homogenen Kollektiven von schizophren Erkrankten angewendet. Zur Stimulierung des visuell-akustischen Informationsverarbeitungsnetzwerkes wurden als Wahrnehmungsaufgabe simultan ein non-verbaler akustischer Stimulus (Trommelgeräusch) und ein visueller Reiz in Form eines kreisförmigen Musters aus schwarzen und weissen Segmenten (aufgrund der Ähnlichkeit der Anordnung mit einem Damebrett auch als «checkerboard» bezeichnet), die mit einer Frequenz von 6 Hz invertiert wurden, präsentiert. Dieses passive Paradigma ohne emotionalen Inhalt stimuliert den Thalamus, senso-

Tabelle 1 Aktuelle fMRI-Befunde in der Schizophrenieforschung.

Studien zu	Autor und Jahr	Ergebnis der fMRI-Untersuchung
Halluzinationen	Dierks et al., 1999	Stimmenhören führt zur spontanen Aktivierung des Heschlschen Gyrus und sekundär akustischer Areale.
	Lennox et al., 2000	Akustische Halluzinationen gehen mit spontaner Aktivität temporaler und präfrontaler auditiver Verarbeitungsareale einher.
	Shergill et al., 2000	Kortiko-subkortikales auditives Netzwerk generiert akustische Halluzinationen.
Sensorik	Braus et al., 2000	Schon bei einfacher visuo-akustischer Stimulation finden sich Störungen in der frühen Informationsverarbeitung im Thalamus und in der multimodalen fronto-parietalen Integrationsleistung.
	Wible et al., 2001	Unter Mismatch-Stimulation reduzierte Aktivierung im superioren temporalen Gyrus.
	Surguladze et al., 2001	Patienten mit psychotischen Symptomen aktivieren polysensorische Assoziationsareale bei bedeutungslosen visuellen Stimuli.
Kognition	Volz et al., 1999	Chronische Schizophrenie geht mit einer fundamentalen Störung frontaler Hirnareale bei Aufmerksamkeitsleistungen einher.
	Curtis et al., 1999	Bei Wortflüssigkeitsaufgaben aktivieren Patienten präfrontal weniger als Kontrollen.
	Manoach et al., 1999	Unter Stimulation des Arbeitsgedächtnisses zeigt sich eine fehlerkorrigierte dorso-laterale präfrontale Hyperaktivierung.
	Volz et al., 2000	Störungen in der Zeitschätzung gehen mit einer spezifischen fronto-thalamo-striatalen Dysfunktion einher.
	Barch et al., 2001	Störung der Verarbeitung des Kontextes geht bei Neuroleptika-naiven Patienten mit Schizophrenie mit einem selektiven Defizit im präfrontalen Kortex einher bei unauffälliger Aktivierung motorischer kortikaler Areale.
Emotion	Schneider et al., 2000	Unter Affektinduktion zeigt sich bei traurigen Bildern keine Amygdala-Aktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen.
Motorik	Braus et al., 2000	Sequentielle Fingeropposition führt bei Neuroleptika-naiven Patienten mit paranoidem Subtyp zu normaler kortikaler Aktivierung.
	Northoff et al., 1999	Sequentielle Fingeropposition führt bei Neuroleptika-naiven Patienten mit katatonem Subtyp zu veränderter Lateralisierung.
	Schröder et al., 1999	Bei Supination-Pronations-Aufgabe zeigt sich als Korrelat sogenannter neurologischer Soft signs eine verminderte sensomotorische kortikale Aktivierung.
Medikation	Braus et al., 1999	Unterschiedliche kortikale Aktivierung bei sensomotorischer Aktivierung zwischen typischen Neuroleptika und atypischen Antipsychotika.
	Braus et al., 2000	Abhängigkeit der frontalen Integrationsleistung von der Art der antipsychotischen Medikation.
	Honey et al., 1999	Umstellung auf atypisches Antipsychotikum restauriert frontale Aktivierung bei Arbeitsgedächtnisleistung.

Abbildung 1

Ergebnis der eigenen fMRI-Studie: Es finden sich bei dem einfachen visuo-akustischen Input-Paradigma signifikante Unterschiede zwischen den erstmals erkrankten Patienten (links) und den Kontrollen (rechts) sowohl in der posterioren Thalamus-Region als auch im präfrontalen Kortex (SPM96-Analyse, $p < 0,05$).



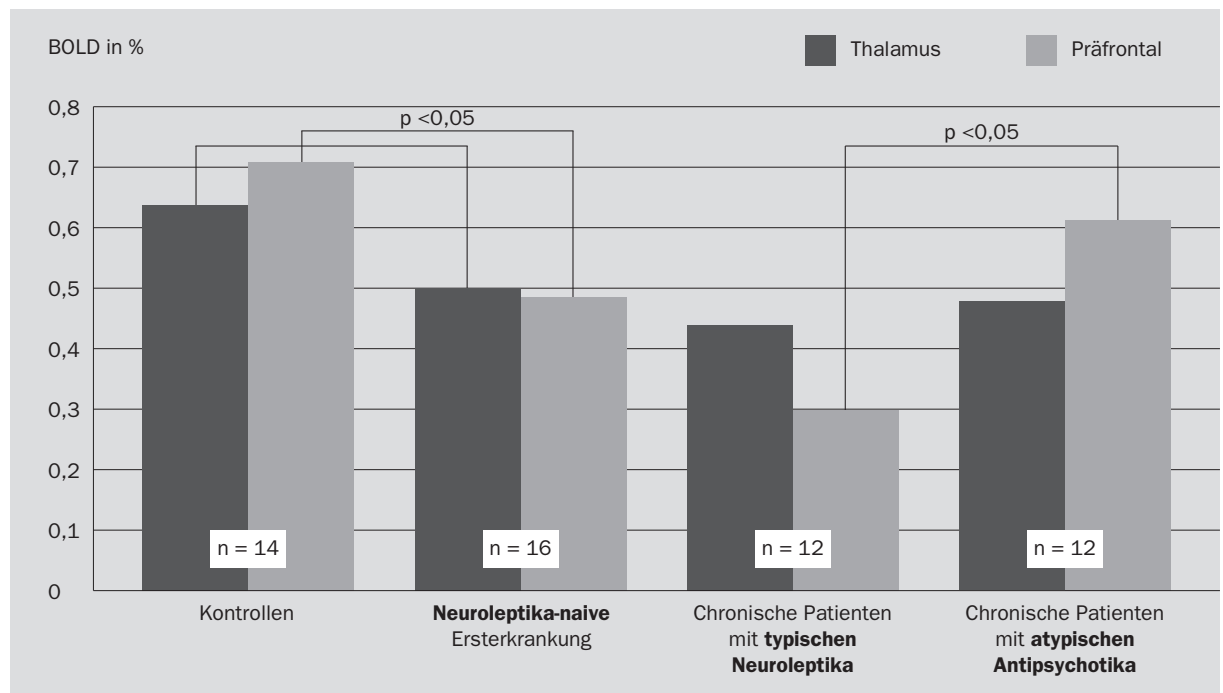
rische Kortizes als auch heteromodale Assoziationsareale ohne wesentlichen Einfluss von konfundierenden motivationalen Faktoren.

Bei gut charakterisierten, erstmals erkrankten und Neuroleptika-naiven Patienten (ICD 10 F.20.0, paranoider Subtyp) fanden sich bei diesem Paradigma im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtaktivierung der visuellen und akustischen Kortizes. Im Gegensatz zu diesen sensorischen Arealen zeigte sich jedoch ein Unterschied in der Aktivierung sowohl in der rechten Thalamus-Region als auch im rechten präfrontalen Kortex (Abb. 1). Diese fMRI-Befunde sprechen dafür, dass die frontale Aufmerksamkeits- und Syntheseleistung [26] einfacher, simultan angebotener visuo-akustischer Stimuli bei Patienten mit Schizophrenie unabhängig von Medikation oder Krankheitsdauer Dysfunktionen aufweist [27].

Die eigenen fMRI-Befunde replizieren und erweitern damit post-mortem erhobene [28] sowie nuklearmedizinische Befunde [29], die einerseits Texturstörungen im präfrontalen Kortex und andererseits eine funktionelle Hypofrontalität unter Ruhebedingungen sowie nach Stimulation fanden. Sie passen auch zu neuropsychologischen Ergebnissen, die präfrontale kognitive Störungsmuster von Schizophrenen verschiedener diagnostischer Subgruppen und in unterschiedlichen Krankheitsstadien im Vergleich zu Gesunden und anderen psychiatrisch Erkrankten darstellen [30]. Die eigenen fMRI-Ergebnisse [31–33] zeigen erstmals bei Neuroleptika-naiven Patienten, dass präfrontale Funktionsstörungen offenbar schon bei einfacher, simultaner Reizpräsentation bestehen und bei dieser Patientengruppe auch mit fMRI nachweisbar sind. Das geregelte Verarbeiten simultan angebotener Stimuli ist schon

Abbildung 2

Mittlere Signalveränderung der BOLD-Reaktion in % (cut-off: $r > 0,45$, Cluster 6): Es finden sich beim einfachen Input-Paradigma signifikante Unterschiede zwischen allen Patienten ($n = 40$) und der Kontrollgruppe ($n = 14$) in der posterioren Thalamus-Region (LGN, MGN). Ausserdem zeigen sich signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen Neuroleptika-naiven Patienten und Kontrollen sowie Patienten unter typischen Neuroleptika im Vergleich zu atypisch Behandelten im präfrontalen Kortex als Hinweis auf einen normalisierenden Einfluss dieser Stoffklasse auf die Hypofrontalität.



bei Erstmanifestation der Erkrankung – zumindest bei Subgruppen – fundamental gestört. Es handelt sich dabei um eine basale, alltagsrelevante Hirnfunktion, auf die sich komplexere kognitive Leistungen [30] sowie emotionale Perzeption aufbauen [34].

Bei chronisch an Schizophrenie erkrankten Patienten konnten im Vergleich zu den Befunden der Kontrollgruppe auch einige Aktivitätsabweichungen unter visuo-akustischer Stimulation nachgewiesen werden (Abb. 2). Die Gruppenanalyse der chronischen Patienten zeigte ebenfalls im Thalamus eine signifikante Aktivitätsverminderung im Vergleich zu Gesunden. Im präfrontalen Assoziationsgebiet dagegen konnte nur für das mit typischen Neuroleptika (z.B. Haloperidol) medizierte Kollektiv eine signifikant geringere Aktivitätsrate nachgewiesen werden. Die mit modernen atypischen Antipsychotika medizierte Patientengruppe unterschied sich in diesem Bereich dagegen weder in der Aktivitätsausdehnung noch durch abweichende MR-Signalintensitätsänderungen signifikant von den Kontrollen. Der direkte Vergleich beider Patientenkollektive bestärkt damit den Hinweis auf eine medikationsabhängige Beeinflussung frontaler Integrationsleistungen.

Unsere Ergebnisse stehen in Einklang mit tierexperimentellen, nuklearmedizinischen und neu-

ropsychologischen Studienergebnissen [30, 35–38]. Die kortikalen Informationsverarbeitungsprozesse atypisch medizierter Schizophrener unterscheiden sich demnach weniger von denen gesunder Personen und lassen einen normalisierenden Einfluss dieser Stoffgruppe auf die frontalen Hirnfunktionen wahrscheinlich erscheinen. Vergleichbare fMRI-Befunde konnten zwischenzeitlich auch in einer weiteren eigenen Studie mit einem einfachen motorischen Paradigma [33] sowie von der Arbeitsgruppe um Honey (1999) bei der Bearbeitung einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe gezeigt werden [39].

Neben diesen Untersuchungen zu einfachen Informationsverarbeitungsprozessen und deren differentieller Modulation durch Antipsychotika finden sich in der Literatur zahlreiche weitere Befunde, die sich mit der Dysfunktion des frontotemporo-limbischen Netzwerkes bei kognitiven Aufgaben, mit der Affektinduktion und mit sogenannten «neurologischen soft signs» im Bereich der Motorik beschäftigen (Tab. 1). Ausserdem wurden Erkenntnisse gewonnen über die biologische Grundlage psychopathologischer Phänomene wie z.B. von akustischen Halluzinationen in Form von «Stimmenhören», die dadurch möglicherweise anderen Therapieverfahren wie der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) zugänglich werden [40].

Die vorliegenden fMRI-Befunde dürfen jedoch nicht einfach als das Abbild eines «Schizophrenie-Netzwerkes» interpretiert werden, sondern sollen einen Beitrag dazu leisten, neuronale Dysfunktionen, die zur Psychopathologie und den kognitiven Defiziten beitragen, besser zu verstehen. Mit den Kenntnissen werden die Grundlagen geschaffen werden, unter Einbezug anderer Methoden, wie z.B. der Neuropsychologie und Molekularbiologie, biologische Subgruppen als auch Risikopopulationen zu identifizieren, wie erste aktuelle Ergebnisse deutlich machen [41].

Methodische Grenzen der fMRI

Bei der klinischen Anwendung der funktionellen Kernspintomographie, welche eine innovative, sich rasch entwickelnde methodische Neuentwicklung zum nicht-invasiven Studium von Hirnfunktionen darstellt, müssen jedoch noch vielfältige methodische Einschränkungen berücksichtigt werden. Das BOLD-Signal ist nur ein indirektes Mass für Änderungen des Sauerstoffverbrauchs und zerebralen Blutflusses. Der genaue Zusammenhang zwischen dem gemessenen BOLD-Signal und diesen Energieprozessen ist ebenso wie zwischen letzteren und den neuronalen Prozessen nur unvollständig geklärt. In jüngster Zeit wird aufgrund mathematischer Modelle als alternative Erklärung das Konzept «dynamischer Puffer» diskutiert, die bei neuronaler Aktivität angezapft und über das BOLD-Signal abgebildet werden [42]. Die hohe Sensitivität und Variabilität des BOLD-Kontrastes birgt eine grosse Artefaktanfälligkeit z.B. gegenüber Bewegung im Magneten in sich, welche die Datenqualität gerade bei Patientenstudien in der Psychiatrie beeinflusst. Nur wenige Untersuchungen beschäftigten sich bisher mit der Retest-Stabilität der fMRI-Paradigmen, was für wünschenswerte Longitudinaluntersuchungen erforderlich ist. Die Komplexität kognitiver fMRI-Paradigmata sowie die räumliche Enge und Geräuscentwicklung während der Untersuchung führen besonders bei psychisch Kranken zu weiteren Anwendungsproblemen. Der sorgfältigen klinischen Charakterisierung der Patientenkollektive und der Leistungskontrolle während der fMRI-Untersuchung sowie der Vergleichbarkeit der Leistungen zu gesunden Kontrollen kommt bei der Interpretation der fMRI-Ergebnisse eine grosse Bedeutung zu. Reliable Untersuchungsdesigns und Auswertestrategien konnten bisher nur für kategorielle Untersuchungsansätze (sog. «Blockdesigns») im klinischen Alltag umgesetzt werden. Dieser methodische Ansatz ist jedoch aufgrund der groben

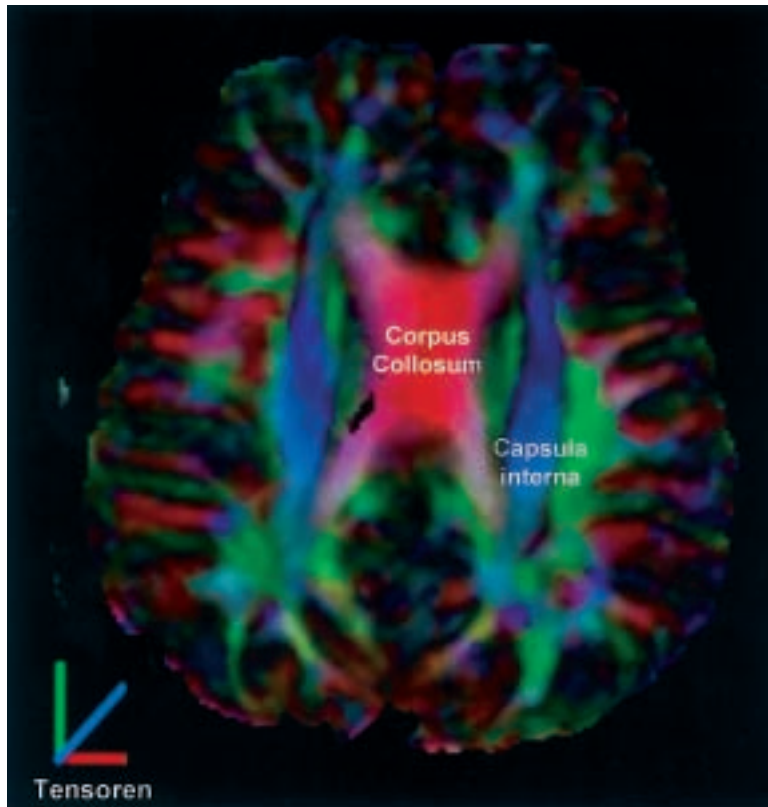
zeitlichen Rasterung der Befunde in seiner Anwendbarkeit auf relevante psychologische und psychiatrische Fragestellungen stark limitiert. So setzt beispielsweise die Untersuchung höherer kognitiver Funktionen oder auch von Lernvorgängen (z.B. klassische Konditionierung) die Erfassbarkeit dynamischer Verarbeitungsprozesse des Gehirns im 200–500 Millisekundenbereich voraus. Es ist absehbar, dass die Modifikation der fMRI-Methodik zum sogenannten «event-related» und «single trial»-Design, welche es ermöglicht, neben einer detaillierten Analyse der Reaktion des Gehirns auf kurze Einzelstimuli in hoher Zeitauflösung auch verschiedenartige, randomisierte Reize darzubieten [43, 44], diese Einschränkung jedoch lösen wird.

Perspektiven für die Psychiatrie

In Anbetracht des immensen technischen Fortschritts des letzten Jahrzehntes ist eine mehrdimensionale Charakterisierung von Individuen auf verschiedenen biologischen (genetisch, elektrophysiologisch, strukturell, funktionell, biochemisch) und (neuro)psychologischen Ebenen sicher keine ferne Zukunftsvision [31, 41, 45, 46]. Im Zuge der Methodenetablierung lassen sich zwischenzeitlich verwertbare EEG-Daten parallel zur funktionellen Untersuchung im Magneten ableiten [47, 48]. Unter dem gleichzeitigen Einsatz MR-kompatibler, okulographischer Infrarotmessgeräte ist auch eine bessere Kontrolle der Augenbewegungen im Magneten und damit eine Leistungskontrolle oder die Untersuchung des neuronalen Korrelats von Augenfolgebewegungsstörungen bei der Gruppe der Schizophrenien denkbar [49]. Somit wird eine simultane Erfassung bildgebender und elektrophysiologischer Parameter eine spezifischere Lokalisation aktivierter neuronaler Strukturen ermöglichen. Hierdurch wird der Erkenntnisstand unterschiedlicher Bereiche entscheidend erweitert werden (Beispiele: Charakterisierung der Schlafstadien, bildgebende Analyse der Grundlage evozierter Potentiale, biologische Grundlage der Störungen in Augenfolgebewegungen). Durch spezifische Identifikation von funktionellen Zielregionen mittels fMRI beim einzelnen Patienten wird der Zugang zu einer direkten Modulation von kortikaler Aktivität bei therapieresistenten Symptomen durch repetitive transkranielle Magnetstimulation eröffnet [40].

Neben der fMRI werden zwei weitere nicht-invasive NMR-Untersuchungsmethoden des Gehirns in der Kombination mit der Psychopathologie in Zukunft eine besondere Bedeutung erhal-

Abbildung 3 Die Diffusion ist normalerweise statistisch verteilt und damit isotrop. Im Gehirn hingegen ist sie senkrecht zum Nervenfaserverlauf deutlich niedriger als im Faserverlauf (anisotrop). Diese Anisotropie ist mit der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) bestimmbar und gibt indirekt Auskunft über die Mikrostruktur in der weissen Substanz. In der farbkodierten Diffusions-Tensor-Darstellung lässt sich so die dominierende Faserverlaufsrichtung grosser Faserverbände (z.B. Corpus callosum: rot, Afferenzen und Efferenzen in der Capsula interna: blau) nachvollziehen. Die Richtung der Tensoren ist links unten angezeigt, spiegelsymmetrische Orientierungen werden mit derselben Farbe kodiert.



ten. Zum einen ist dies die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) [50, 51], zum anderen die MR-Spektroskopie [52]. Die DTI ermöglicht über die Bestimmung der Anisotropie der weissen Substanz Rückschlüsse auf die mikromorphologische Integrität und den Verlauf neuronaler Projektionen im Gehirn (Abb. 3). Die MR-Spektroskopie (MRSI) erlaubt eine Trennung der unterschiedlichen MR-detektierbaren chemischen Substanzen [52]. So lässt sich die mikroanatomische und funktionelle Information der MR-Bildgebung um zusätzliche biochemische Einblicke ergänzen.

Nach Fett- und Wasserunterdrückung stammt bei der MRSI das prominenteste ^1H -MR-Metaboliten-Signal von N-Acetyl-Aspartat (NAA) [53]. Die Höhe des NAA-Signals gilt als hochempfindliches Mass für den Bestand morphologisch intakter und funktionierender Neuronen [54]. Ausserdem ist die Resonanz der Choline (Ch) klinisch relevant. Das Choline-Signal repräsentiert den Choline-Pool. Die beiden wichtigsten Moleküle, deren Vorstufe

Choline bildet, sind Acetylcholin, ein prominenter Neurotransmitter, und Phosphatidylcholin, ein integraler Bestandteil der Zellmembran. Eine Zunahme des Choline-Signals gilt als Ausdruck eines verstärkten Membran-Turnover bzw. einer reaktiven Glia-Zunahme [55].

Eigene mehrdimensionale Forschungsbemühungen haben in diesem Zusammenhang auch erste Befunde erbracht. So konnten neben den beschriebenen Medikamenteneffekten der schizophrenen Patientengruppe in einer simultanen MRSI-Untersuchung des anterioren Zingulums biochemische Befunde erhoben werden, die in bezug auf den neuronalen Funktionsmarker NAA ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen typisch behandelten im Vergleich zu atypisch medizierten Patienten und Kontrollen zeigten [56–59] und sogar auf einen restaurierenden Effekt neuronaler Funktionen unter den modernen Antipsychotika hinweisen.

Aus unserer Sicht ist zu erwarten, dass neben Einblicken in den Zusammenhang zwischen Gehirnstruktur, Biochemie, Gehirnfunktion bzw. -dysfunktion und Verhalten – und damit dem «Sichtbarmachen» der Psychopathologie – in absehbarer Zeit eine non-invasive Charakterisierung psychiatrischer Risikopopulationen möglich sein wird. In der Folge wäre der Weg für einen rationaleren Einsatz spezifischer Präventiv- und Frühinterventionsmassnahmen eröffnet. Die Möglichkeit zu nicht-invasiven Longitudinaluntersuchungen dürfte ausserdem neben der leichteren Evaluation verschiedener Therapieansätze auch direkte Einblicke in die plastische Organisationsfähigkeit des Gehirns erlauben. Die Psychiatrie des 21. Jahrhunderts erlebt durch das verfügbare Methodenspektrum einen grundlegenden Wandel, der zu neuen Fragestellungen auf dem Gebiet seelischer Störungen und zu neuen theoretischen Konzeptionen dieser Krankheiten führen wird.

Literatur

- 1 Gadian DD. NMR and its Application to Living Systems. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press; 1995.
- 2 Spitzer M. A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder. *Schizophr Bull* 1997;23:29–50.
- 3 Vogel T, Victor N, Lange HJ. Significance of pneumoencephalographic findings in schizophrenics. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1972;216:1–19.
- 4 Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976;2:924–6.
- 5 Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN, Wyatt RJ. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:735–9.

- 6 Henn FA, Braus DF. Structural neuroimaging in schizophrenia. An integrative view of neuromorphology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:48–56.
- 7 Schmitt A, Weber-Fahr W, Jatzko A, Tost H, Henn FA, Braus DF. Aktueller Überblick über strukturelle Magnetresonanztomographie bei Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;69:105–15.
- 8 Jakob H, Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986;65:303–26.
- 9 Beckmann H, Jakob H. Prenatal disturbances of nerve cell migration in the entorhinal region: a common vulnerability factor in functional psychoses? *J Neural Transm Gen Sect* 1991;84:155–64.
- 10 Falkai P, Bogerts B. Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1986;236:154–61.
- 11 Benes FM, Davidson J, Bird ED. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:31–5.
- 12 Pakkenberg B. Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *Br J Psychiatry* 1987;151:744–52.
- 13 Weinberger DR. The biological basis of schizophrenia: new directions. *J Clin Psychiatry* 1997;58:22–7.
- 14 Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992;18:319–32.
- 15 Crow TJ, Colter N, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG. Developmental arrest of cerebral asymmetries in early onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;29:247–53.
- 16 Servan-Schreiber D, Cohen JD, Steingard S. Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1105–12.
- 17 Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998;24:203–18.
- 18 Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:31–46.
- 19 Liddle PF, Barnes TR. Syndromes of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990;157:558–61.
- 20 Liddle PF. Inner connections within domain of dementia praecox: role of supervisory mental processes in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:210–5.
- 21 Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5951–5.
- 22 Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 1993;64:803–12.
- 23 Stehling MK, Turner R, Mansfield P. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 1991;254:43–50.
- 24 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;22:159–66.
- 25 Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, et al. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 1995;2:45–53.
- 26 Lumer ED, Rees G. Covariation of activity in visual and prefrontal cortex associated with subjective visual perception. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1669–73.
- 27 Braus DF, Ende G, Ruf M, Hubrich-Ungureanu P, Henn FA. Disturbed frontal network in neuroleptic-naive patients with first break schizophrenia: a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;238:139.
- 28 Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:996–1001.
- 29 Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood-flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114–24.
- 30 Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997;154:799–804.
- 31 Braus DF, Ende G, Tost H, Weber-Fahr W, Jatzko A, Schmitt A, et al. Funktionelle Kernspintomographie und Schizophrenie: Medikamenteneffekte, methodische Grenzen und Perspektiven. *Nervenheilkunde* 2000;3:121–8.
- 32 Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Tost H, Demirakca T, Schmitt A, et al. Neuroleptika und einfache Informationsverarbeitungsprozesse. *Psycho* 2000;26:97–101.
- 33 Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Sartorius A, Krier A, Hubrich-Ungureanu P, et al. Antipsychotic drug effects on motor activation measured by functional magnetic resonance imaging in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999;39:19–29.
- 34 Kee KS, Kern RS, Green MF. Perception of emotion and neurocognitive functioning in schizophrenia: what's the link? *Psychiatry Res* 1998;81:57–65.
- 35 Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R. Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;384:95–101.
- 36 Jentsch JD, Redmond DE Jr, Elsworth JD, Taylor JR, Youngren KD, Roth RH. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science* 1997;277:953–5.
- 37 Harvey PD, Moriarty PJ, Serper MR, Schnur E, Lieber D. Practice-related improvement in information processing with novel antipsychotic treatment. *Schizophr Res* 2000;46:139–48.
- 38 Miller DD, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Comparison of the effects of risperidone and haloperidol on regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:704–15.
- 39 Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SC, Sharma T. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:13432–7.
- 40 Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999;46:130–2.

- 41 Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT Val^{108/158} Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6917–22.
- 42 Mintun MA, Lundstrom BN, Snyder AZ, Vlassenko AG, Shulman GL, Raichle ME. Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: theoretical modeling and experimental data. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6859–64.
- 43 Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM, Savoy RL, Petersen SE, Raichle ME, et al. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:14878–83.
- 44 Friston KJ, Josephs O, Rees G, Turner R. Nonlinear event-related responses in fMRI. *Magn Reson Med* 1998;39:41–52.
- 45 Bertolino A, Esposito G, Callicott JH, Mattay VS, Van Horn JD, Frank JA, et al. Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:26–33.
- 46 Kandel ER. Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited. *Am J Psychiatry* 1999;156:505–24.
- 47 Braus DF, Rindfleisch J, Nguyen XP, Kirsch P, Sartorius A, Krier A, et al. Monitoring EEG data during echo planar fMRI. *MAGMA* 1996;4:328.
- 48 Lemieux L, Allen PJ, Franconi F, Symms MR, Fish DR. Recording of EEG during fMRI experiments: patient safety. *Magn Reson Med* 1997;38:943–52.
- 49 Holzman PS. Recent studies of psychophysiology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:49–75.
- 50 Foong J, Maier M, Clark CA, Barker GJ, Miller DH, Ron MA. Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:242–4.
- 51 Wieshmann UC, Clark CA, Symms MR, Franconi F, Barker GJ, Shorvon SD. Reduced anisotropy of water diffusion in structural cerebral abnormalities demonstrated with diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging* 1999;17:1269–74.
- 52 Duncan JS. Magnetic resonance spectroscopy. *Epilepsia* 1996;37:598–605.
- 53 Birken DL, Oldendorf WH. N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav* 1989;13:23–31.
- 54 De Stefano N, Matthews PM, Arnold DL. Reversible decreases in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn Reson Med* 1995;34:721–7.
- 55 Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS, Barnett AS, Duyn JH, Moonen CT, et al. Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry* 1996;153:1554–63.
- 56 Braus DF, Ende G, Sartorius A, Krier A, Stuck S, Henn FA. Atypical vs. typical neuroleptics: a combined fMRI and MRSI study in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;238:138.
- 57 Ende G, Braus DF, Kühnen J, Ruf M, Weber-Fahr W, Henn FA. A multi regional ¹H MRSI study in schizophrenic patients. *Proc ISMRM* 1998;1:502.
- 58 Braus DF, Ende G, Sartorius A, Krier A, Ruf M, Weber-Fahr W, et al. Differential effects of typical versus atypical neuroleptics: an fMRI and MRSI study in schizophrenic patients. *Proc ISMRM* 1998;3:1589.
- 59 Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, et al. Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;41:389–95.