

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Neuroimaging in der Psychiatrie

Kalus P, Knobel A, Heinz A

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2007; 8 (1), 21-34

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025

1.–4. Juni

HANNOVER

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deiner Dege, Joseph/Karl 70
Deutscher Epileptiker Verband | Stock Adobe

Neuroimaging in der Psychiatrie

P. Kalus, A. Knobel, A. Heinz

Die Einführung moderner Neuroimaging-Methoden in die psychiatrische Forschung hat in den vergangenen Jahren zu einem enormen Wissenszuwachs über die Neurobiologie psychischer Erkrankungen geführt. Richtungsweisende Befunde konnten hier insbesondere durch die Anwendung neuer struktureller magnetresonanztomographischer Verfahren, der funktionellen Kernspintomographie, PET- und SPECT-Studien sowie elektroenzephalographischer Untersuchungen gewonnen werden. Der vorliegende Review stellt die für die Psychiatrie wichtigsten bildgebenden Verfahren und einige mit ihrer Hilfe erzielte wesentliche Befunde im Überblick dar. Die derzeit rasch voranschreitende Aufklärung der pathogenetischen Grundlagen komplexer psychiatrischer Störungen wie der Schizophrenie, der affektiven Erkrankungen, der dementiellen Störungen und der Suchterkrankungen legt nahe, daß aus der systematischen Durchführung multimodaler Bildgebungsstudien in naher Zukunft wesentliche, klinisch relevante Erkenntnisse für Diagnostik, Therapie und Prognose dieser Erkrankungen resultieren werden.

Schlüsselwörter: Neuroimaging, Psychiatrie, Schizophrenie, affektive Störungen, Alzheimer-Demenz, Suchterkrankungen

Neuroimaging in Psychiatry. In recent years, the introduction of modern neuroimaging methods has stimulated an impressive increase in knowledge about the neurobiological basis of psychiatric disorders. Trend-setting results could be achieved especially by the application of new structural magnetic resonance tomographic techniques, functional magnetic resonance tomography, PET and SPECT studies and electroencephalographic methods. The present review discusses the most important neuroimaging methods for psychiatric research and describes some of the most influential results obtained with these techniques. The rapid increase in knowledge about the pathogenetical foundations of complex psychiatric disorders like schizophrenia, affective disorders, neurodegenerative dementia, and substance-related disorders suggests that, in the near future, systematic performance of multimodal neuroimaging studies will result in further fundamental, clinically relevant insights that are important for the diagnostics, therapy, and prognosis of these diseases. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2007; 8 (1): 21–34.

Key words: neuroimaging, psychiatry, schizophrenia, affective disorders, Alzheimer's disease, substance-related disorders

Angesichts der mittlerweile weitgehend unbestrittenen Annahme, daß viele psychiatrische Störungen Krankheiten des Gehirns mit strukturellen und funktionellen Veränderungen darstellen, haben bildgebende Methoden in den vergangenen Jahren eine zentrale Position in der psychiatrischen Forschung gewonnen. Im Gegensatz zu den meisten anderen Disziplinen der Medizin ist die Psychiatrie bei der Diagnostik ihrer Erkrankungen noch immer überwiegend auf die klinische Beobachtung des Patienten angewiesen, während apparative Untersuchungsmethoden, welche neben einer objektiven Diagnose auch Aussagen über sinnvolle therapeutische Optionen und Verlaufsprognosen ermöglichen, noch weitgehend fehlen. Hier bestehen zu Recht große Hoffnungen, daß sich in nächster Zeit moderne Neuroimaging-Verfahren als diagnostische Standardtechniken etablieren werden. Zum anderen können bildgebende Methoden erheblich zur Aufklärung der pathophysiologischen Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen, über die bislang noch relativ wenig bekannt ist, beitragen.

Der Bedeutungszuwachs, den die Neuroimaging-Methoden für die Psychiatrie in der jüngsten Vergangenheit erlebt haben, ist nicht zuletzt auch auf die eindrucksvollen methodologischen Verbesserungen bereits eingeführter Technologien (z. B. Steigerung des Auflösungsvermögens und massive Verkürzung der Meßzeiten bei der Magnetresonanztomographie [MRI]), die Verfügbarkeit neuer Bildgebungsmodalitäten für den klinischen Gebrauch (z. B. Einführung neuer struktureller MRI-Techniken wie Diffusion Tensor Imaging [DTI] und Magnetisierungstransfer [MTI]) und den rasanten Fortschritt bei der Entwicklung der Auswertungssoftware für die gewonnenen Daten (z. B. Quellenanalyse im EEG, voxelbasierte Morphometrie) zurückzuführen. Mittlerweile erlaubt eine ganze Reihe von Neuroimaging-Methoden die differenzierte Analyse zahlreicher verschiedenartiger Aspekte der Hirnstruktur und -funktion sowie ihrer pathologischen Alterationen bei

psychiatrischen Krankheitsbildern. Auch wenn der Großteil dieser Methoden noch keinen Eingang in die psychiatrische Routinediagnostik gefunden hat, hat ihr Einsatz in der Grundlagenforschung der vergangenen Jahre doch zu einem beeindruckenden Erkenntniszuwachs über die zerebrale Physiologie und Pathophysiologie geführt.

Der vorliegende Review gibt eine Übersicht über die für die aktuelle psychiatrische Forschung bedeutsamen Bildgebungsmethoden und stellt einige wesentliche aktuelle Befunde zu den wichtigsten psychiatrischen Krankheitsbildern vor.

Methoden

MRI-Morphometrie

Morphometrische Methoden erlauben Aussagen über die Volumina des Gehirns und seiner Anteile. Die Anwendung schneller Gradienten-Echo-Techniken (z. B. MPRAGE) in der MR-Bildgebung erlaubt bei klinisch vertretbaren Meßzeiten die dreidimensionale Darstellung des gesamten Gehirns mit einer einzigen Sequenz bei Auflösungen von unter 1 mm³ und exzellentem Kontrastverhalten des Hirngewebes. Die resultierenden Datensätze bestehen aus Voxeln eines dreidimensionalen Koordinatensystems mit verschiedenen Grauwerten und können mit Hilfe elaborierter Softwarepakete morphometrisch ausgewertet werden. Dabei kommen heute verschiedene Verfahren zur Anwendung:

Bei den ROI- („Region-of-Interest“-) basierten Techniken wird eine *a priori* definierte Region (ROI) entweder manuell oder semiautomatisch gegen das umliegende Hirngewebe abgegrenzt. In der Folge läßt sich das Volumen der ROI bestimmen oder ihre geometrische Form und topographische Lage im Gehirn analysieren. Mittlerweile wurden für zahlreiche psychiatrisch relevante Hirnregionen ROI-Tracing-Protokolle entwickelt, welche teilweise bereits anatomisch recht genaue Abgrenzungen kleiner definierter Hirnareale erlauben [1]. Ein wesentlicher Nachteil der ROI-basierten Techniken besteht in der Abhängigkeit der Befunde von den neuroanatomischen Kenntnissen des Untersuchers und der Güte der verwendeten Tracing-Proto-

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte
Korrespondenzadresse: Dr. med. Peter Kalus, Psychiatrische Universitätsklinik Charité im SHK, D-10559 Berlin, Turmstraße 21;
E-Mail: peter.kalus@charite.de

kolle, weswegen hier besonders großer Wert auf die Reliabilität des methodologischen Vorgehens gelegt werden muß (Ermittlung der Intra- und Interrater-Korrelationen, Einsatz von histologiebasierten Hirnkarten etc.). Aktuelle methodische Weiterentwicklungen streben etwa durch die Verwendung von stereotaktisch normalisierten Referenzgehirnen („atlasbasierte Morphometrie“), welche zusätzlich in kleine, anatomisch definierte Würfel unterteilt werden können („Parzellierung“), oder „Wahrscheinlichkeitskarten“ für die Zugehörigkeit eines bestimmten Voxels zu einer definierten Hirnregion eine stärkere Automatisierung und damit höhere Objektivität der ROI-basierten Ergebnisse an.

Ein wesentlicher Unterschied der voxelbasierten Morphometrie (VBM) zu den ROI-basierten Verfahren besteht in dem hypothesenfreien Herangehen an das Datenmaterial ohne eine vorherige manuelle Segmentierung konkreter Hirnareale. Grundsätzlich erfolgt bei der VBM nach einer Normalisierung aller Gehirne auf einen anatomischen Standardraum und einer Segmentierung der verschiedenen Kompartimente des Gehirns (graue Substanz, weiße Substanz, Liquorraum) ein voxelweiser statistischer Gruppenvergleich der normalisierten Gehirne unter Anwendung von multipler Regression. Während mit VBM ursprünglich vor allem Aussagen über die Dichte der verschiedenen Hirnkompartimente gemacht wurden, können nunmehr auch lokale Volumenalterationen detektiert werden. Als Ergebnis resultiert eine statistische parametrische Karte, aus der eventuell vorhandene Gruppenunterschiede mit ihrer statistischen Signifikanz direkt abgelesen werden können [2].

Eine dritte Gruppe von Techniken sind die konturbasierten Verfahren, bei denen eine initial subjektiv vorgegebene Kontur durch eine geeignete Verformung iterativ an die Grenzen einer anatomischen Region, die meist durch Hell-Dunkel-Kontraste bestimmt werden, angepaßt wird (Prinzip der „aktiven Konturen“; [1]).

Systematische Vergleichsuntersuchungen der verschiedenen morphometrischen Verfahren stehen derzeit noch aus. Limitierender Faktor morphometrischer Verfahren ist grundsätzlich das begrenzte Kontrastverhalten des Hirngewebes in den klassischen strukturellen MRI-Sequenzen (T1-, T2- und Protonen-Wichtung), wodurch die für eine exakte Parzellierung der Hirnrinde und des subkortikalen Graus erforderlichen zytoarchitektonischen Differenzen nicht hinreichend genau wiedergegeben werden.

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI)

Das Prinzip der fMRI basiert auf Messungen der Hämoglobin-Oxygenierung während der lokalen Blutpassage durch einzelne Hirnareale [3]. Während der Zunahme neuronaler Aktivität kommt es im Gehirn zunächst zu einer kurzzeitig vermehrten lokalen Sauerstoffausschöpfung in den Kapillaren mit einem Abfall der relativen Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin. Im weiteren Verlauf zeigt sich dann eine länger anhaltende Verstärkung der lokalen Durchblutung mit Zunahme des lokalen Blutflusses und Blutvolumens, die die vermehrte Desoxygenierung ausgleicht und zu einer anschließenden Überversorgung mit Oxy-Hämoglobin führt („hämodynamische Reaktion“). Desoxygeniertes Hämoglobin führt in T2-gewichteten MRI-Sequenzen zu meßbaren Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes, die durch die sekundäre Abnahme des relativen Anteils an Desoxy-Hämoglobin wieder reduziert werden. Dieses auch als BOLD- („Blood Oxygen Level Dependent“-) Effekt bezeichnete Phänomen kann

zur Evaluation der spezifischen Aktivierung von Hirnarealen bei bestimmten Aufgabenstellungen (Paradigmen) eingesetzt werden [4].

Durch den Einsatz der fMRI konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, daß neben lokalisatorisch bereits bekannten „neurologischen“ Hirnfunktionen auch zahlreiche „psychische“ Vorgänge des Menschen, wie z. B. das Empfinden von Emotionen, mit der Aktivierung definierter Hirnareale einhergehen, wodurch sich die besondere Bedeutung dieser Methode für die psychiatrische Forschung erklärt.

Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) erlaubt eine nicht-invasive Messung der lokalen Konzentrationen verschiedener zerebraler Metaboliten. Bei der Single-Voxel-MRS wird ein definiertes Gewebsvolumen durch Hochfrequenz- (HF-) Pulse selektiv angeregt. Über die spektrale Zusammensetzung des resultierenden Signals können dann Rückschlüsse auf die biochemische Zusammensetzung des Gewebes im Zielbereich gezogen werden. Mit der Protonen-MRS, dem in den meisten Studien angewandten Verfahren, können unter anderem die Konzentrationen von N-Acetyl-Aspartat (NAA), einem Marker der neuronalen Funktion, Cholin, einem Marker für die Intaktheit von Zellmembranen und Myelin, Kreatin und Phosphokreatin, wichtigen Substanzen im neuronalen Energiestoffwechsel, Glutamat, der bedeutendsten exzitatorischen Aminosäure, und Laktat, einer Markersubstanz für zerebrale Hypoxie und Ischämie, gemessen werden. Eine weitere wichtige MRS-Technik neben der Single-Voxel-MRS ist das Chemical Shift Imaging (CSI), bei dem nicht nur Resonanzspektren in einzelnen Voxeln gemessen werden können, sondern eine Voxelmatrix über eine den gesamten Hirnquerschnitt umfassende Schicht gelegt wird, wodurch eine anatomische Kartierung der Metabolitenverteilung möglich wird [5].

Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Beim Diffusion Tensor Imaging (DTI) wird mittels diffusionsgewichteter Pulssequenzen die Sensitivität des MR-Signals für die Bewegungen der in Wassermolekülen enthaltenen Protonen zur Bildgebung verwendet [6]. Die der freien Diffusion unterliegenden Wassermoleküle bewegen sich gemäß dem Prinzip der Brown'schen Molekularbewegung in allen Richtungen des Raumes gleichmäßig fort (Isotropie), während sich an Orten mit eingeschränkter oder gestörter Diffusibilität (z. B. entlang von Zellmembranen oder im Bereich von ischämiegeschädigtem Hirngewebe) von der isotropen Molekularbewegung abweichende Diffusionsgradienten zeigen (Anisotropie). Zur Beschreibung und Quantifizierung der anisotropen Protonenbewegung wird das mathematische Modell eines Tensors gewählt [6]. Die DTI-Methodik wurde klinisch bislang vor allem zur Erforschung und Diagnostik von Erkrankungen im Bereich der weißen Substanz eingesetzt, da insbesondere entlang gebündelter axonaler Fasersysteme hohe Anisotropiewerte gemessen werden können, die unter pathologischen Bedingungen in charakteristischer Weise verändert sein können.

Magnetisierungstransfer (MTI)

Der Magnetisierungstransfer (MTI) ist eine weitere strukturelle MRI-Methode, bei der das physiko-chemische Phänomen des Magnetisierungsaustauschs zwischen in Makromolekülen (z. B. Zellmembranen und Proteinmatrizes) gebundenen Protonen („gebundener Protonenpool“) und den Protonen des freien Wassers in deren Umgebung („freier Protonenpool“) zur Bildgebung genutzt wird [7]. In der klinischen Anwendung des MTI werden die Relaxa-

tionseigenschaften und die Größe des gebundenen Protonenpools sowie die Rate des Magnetisierungsaustauschs mit dem freien Protonenpool üblicherweise durch den semiquantitativen Parameter der Magnetisierungstransfer-Ratio (MTR) ausgedrückt. Experimentelle Studien ergaben, daß die MT-Bildgebung mikrostrukturelle Daten über die Gewebszusammensetzung liefern kann, die über die aus klassischer T1- und T2-gewichteter Bildgebung erzielbaren Informationen weit hinausgehen [8, 9]. Erste klinische Studien ergaben Alterationen der MTR bei Patienten mit verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern wie Morbus Parkinson, Multipler Sklerose oder Hirntumoren [10–12].

Positronenemissionstomographie (PET)

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren, bei dem der radioaktive Zerfall von positronenemittierenden Radionukliden wie dem Fluor-Isotop ^{18}F , dem Kohlenstoff-Isotop ^{11}C oder dem Sauerstoff-Isotop ^{15}O zur Bildgebung verwendet wird. Dazu wird im PET-Scanner mit Hilfe eines Ringdetektorsystems die örtliche, zeitliche und quantitative Verteilung der emittierten Quanten analysiert. Je nach eingesetztem Radionuklid können mit der PET mit einem räumlichen Auflösungsvermögen von bis zu 3 mm verschiedene Stoffwechselfunktionen des Gehirns, wie z. B. die Glukoseutilisation (z. B. mit ^{18}F -Deoxyglukose), der Umsatz von Neurotransmittern und deren Rezeptoren (z. B. mit ^{18}F -DOPA zur Darstellung der Dopaminsynthese oder ^{11}C -Flumazenil zur Darstellung der GABA- [Gamma-Aminobuttersäure-] Rezeptoren) oder der zerebrale Blutfluß (z. B. mit ^{15}O -Wasser) bestimmt werden [13].

Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT)

Bei der Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) wird die Verteilung intravenös applizierter radioaktiver Pharmaka mit einer um den Kopf des Probanden rotierenden Gamma-Kamera gemessen. Neben der vor allem im Bereich der neurologischen Diagnostik relevanten Untersuchung der regionalen Hirndurchblutung und der Liquorzirkulation sowie dem Nachweis von Hirnmetastasen wird die SPECT in der psychiatrischen Forschung vor allem zur Markierung von Neurotransmittersystemen und synaptischen Transportermolekülen eingesetzt. So können etwa mit dem Radiopharmakon ^{123}I BZM Dopamin- D_2 -Rezeptoren oder mit ^{123}I -Beta-CIT Dopamin- und Serotonintransporter dargestellt werden. Das räumliche Auflösungsvermögen der SPECT ist mit dem der PET vergleichbar. Durch Kombination mit genetischen Untersuchungen kann der Einfluß genetischer Polymorphismen auf die mit PET oder SPECT gemessene Verfügbarkeit von Neurorezeptoren oder Transportern gemessen werden [14, 15].

Elektroenzephalographie (EEG)

Auch die Elektroenzephalographie (EEG) wird zu den funktionellen Bildgebungsverfahren gezählt. Zur Entstehung der an der Schädeloberfläche abgeleiteten EEG-Wellen wird heute angenommen, daß diese Summenpotentiale aus den lokalen postsynaptischen exzitatorischen und inhibitorischen Potentialen einer großen Zahl von Neuronen im Einzugsbereich der Elektrode darstellen [16]. Während das räumliche Auflösungsvermögen des an der Schädeloberfläche abgeleiteten EEG erheblich schlechter als das der meisten anderen Neuroimaging-Verfahren ist und elektrodenerne Prozesse nur sehr eingeschränkt beurteilbar sind, liefert diese Technik eine exzellente zeitliche Auflösung der elektrischen Aktivität des Gehirns. Im Mittelpunkt moderner EEG-Auswertetechnologien stehen verschiedene quellen- und frequenzanalytische Ansätze, deren Ziele ei-

nerseits eine Quantifizierung der verschiedenen beobachteten Wellenformen, andererseits eine möglichst genaue Lokalisierung der abgeleiteten elektrischen Hirnaktivität sind (z. B. LORETA-Methode [17]).

Evozierte Potentiale (EP)

Wie die EEG-Wellen sind evozierte Potentiale (EP) zwar auch Ausdruck der elektrischen Entladungen zerebraler Neurone, jedoch wird hier nicht die Spontanaktivität des Gehirns, sondern dessen elektrische Reaktion auf definierte Stimuli gemessen. Während ursprünglich die durch einfache Sinnesreize einer definierten Modalität (z. B. visuell oder akustisch) ausgelösten EP untersucht wurden („exogene Potentiale“), haben in der psychiatrischen Forschung vor allem mit einer komplexen kognitiven Verarbeitung gekoppelte Reizparadigmen und die dadurch ausgelösten sogenannten „endogenen“ EP-Komponenten große Bedeutung erlangt. Die endogenen EP werden im Vergleich zu den exogenen EP weniger durch die physikalischen Reizeigenschaften als vielmehr von den durch den jeweiligen Stimulus ausgelösten kognitiven Prozessen beeinflusst und treten daher zeitlich deutlich später als die exogenen EP auf. Die bekanntesten endogenen EP-Komponenten sind die P300-Welle, die mit neuropsychologischen Phänomenen wie der Aufmerksamkeit in Zusammenhang gebracht wird, und der sogenannte N100-P200-Komplex, dessen Lautstärkeabhängigkeit Korrelationen zum serotonergen Neurotransmittersystem zeigt [18, 19].

Befunde zu verschiedenen Krankheitsbildern

Schizophrenie

Die Neuroimaging-Forschung zur Schizophrenie blickt auf eine lange Geschichte zurück. Bereits 1928 beschrieben Jacobi und Winkler in einer ventrikulographischen Untersuchung durch Luftfüllung des Hirnkammersystems nachgewiesene auffällige Ventrikelerweiterungen bei schizophrenen Patienten [20]. Mit der Einführung der nicht-invasiven Verfahren der Computertomographie und vor allem der Magnetresonanztomographie in die klinische Diagnostik entstand rasch eine große Anzahl morphometrischer Studien, die in ihrer Mehrheit Volumenreduktionen des Gesamthirns schizophrener Patienten sowie einer ganzen Reihe einzelner zerebraler Strukturen ergaben [21]. Obwohl trotz umfangreicher methodischer Fortschritte der morphometrischen Techniken nach wie vor kein Konsens über das Ausmaß und die genaue topographische Verteilung der beobachteten Volumenminderungen besteht, kann heute zumindest die Existenz subtiler volumetrischer Veränderungen in den Gehirnen schizophrener Patienten, und zwar vorwiegend im Bereich der grauen Substanz, als weitgehend unbestritten angesehen werden. Die robustesten Befunde stellen dabei Erweiterungen der Lateralventrikel sowie Volumenreduktionen in temporalen Strukturen wie dem Gyrus temporalis superior, dem Hippokampus und Gyrus parahippocampalis und der Amygdala dar. Weniger konsistent wurden Volumenminderungen im Bereich des Frontal- und Parietallappens sowie der Basalganglien, des Corpus callosum und des Thalamus nachgewiesen. Die bislang vorliegenden Längsschnittuntersuchungen mit Schizophrenen ergaben hinsichtlich der Frage nach einer Progredienz der Volumenreduktionen widersprüchliche Ergebnisse. Nur wenige Studien konnten Korrelationen zwischen klinischer Symptomatik und Volumenminderungen aufzeigen. So wurde beispielsweise eine signifikante Assoziation der Ausprägung akustischer Halluzinationen mit reduzierten Volumina des linken primären akustischen Kortex sowie einzelner frontaler Regio-

nen als möglicher Hinweis auf Störungen in den für die Sprachverarbeitung wichtigen temporofrontalen Funktionssystemen nachgewiesen [22]. Die Beurteilung eines möglichen Kausalzusammenhangs zwischen Volumenalterationen und schizophrener Erkrankung wird zusätzlich erschwert durch in letzter Zeit zunehmende Hinweise, daß regionale Hirnvolumina auch einer Reihe anderer Einflußfaktoren, wie etwa der medikamentösen Behandlung mit Neuroleptika (z. B. Volumenzunahme der Basalganglien unter typischen Neuroleptika und Volumenreduktion unter nachfolgender Clozapingabe [23]) oder dem Nikotinkonsum, unterliegen. Wenn auch die morphometrische Schizophrenieforschung bislang eine große Anzahl noch offener Fragen hinsichtlich ihrer diagnostischen Wertigkeit und der pathophysiologischen Implikationen ihrer Befunde hinterlassen hat, so hat sie doch die Formulierung und kontroverse Diskussion von wichtigen Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenie wesentlich befruchtet: Die Entwicklungsstörungshypothese geht davon aus, daß bereits frühzeitig, nämlich prä- und perinatal einwirkende Noxen zu Störungen der Gehirnentwicklung führen, wodurch es dann später im Laufe des Lebens zur schizophrenen Erkrankung kommt. Demgegenüber postuliert die Neurodegenerationshypothese einen der Schizophrenie zugrundeliegenden degenerativen, im Krankheitsverlauf progredienten Prozeß. Follow-up-Studien ergaben in der Tat Hinweise auf progrediente Volumenveränderungen, allerdings ohne die für degenerative Prozesse typische Gliosebildung. Zusammenfassend muß davon ausgegangen werden, daß die gegenwärtige Datenlage Evidenzen für beide Hypothesen liefert, die sich somit möglicherweise nicht ausschließen, sondern komplementäre Erklärungsmodelle darstellen könnten [24].

Ein Problem der morphometrischen Schizophrenieforschung besteht darin, daß die üblicherweise verwendeten T1- und T2-gewichteten MRI-Sequenzen trotz ihres mittlerweile hohen Auflösungsvermögens die strukturellen Gewebsveränderungen teils wegen ihrer Subtilität nicht erfassen, vor allem aber auch hinsichtlich ihrer neuropathologischen Natur nicht weiter aufklären können. Während diese klassischen MR-Modalitäten im Bereich des Hirngewebes im wesentlichen nicht mehr als den Kontrast zwischen zellreichen („graue Substanz“) und zellarmen („weiße Substanz“) Bezirken darstellen können, erlauben neue strukturelle MRI-Techniken wie DTI und MTI die Sichtbarmachung von darüber weit hinausgehenden mikrostrukturellen Gewebeeigenschaften. DTI-Studien wurden zunächst vorwiegend zur Untersuchung von weißer Substanz eingesetzt, vor allem in Hirnregionen mit großen, geordnet verlaufenden Faserbündeln, da diese besonders hohe Anisotropiewerte aufweisen. So wurden bei schizophrenen Patienten veränderte Anisotropieparameter in definierten Bahnsystemen wie dem Splenium corporis callosi, dem Fasciculus uncinatus, einem wichtigen temporofrontalen Fasersystem, sowie dem Fasciculus arcuatus, der Frontal- und Parietalkortex verbindet, gefunden [25–27]. Neuere Studien zeigen allerdings, daß auch Regionen mit „grauer Substanz“ charakteristische DTI-Werte aufweisen, die bei Schizophrenen Veränderungen aufweisen können. So waren die Anisotropieparameter im Hippokampus, in der Entorhinalregion und in der Amygdala schizophrener Patienten verändert, während sich die Volumina dieser Regionen im selben Patientenkollektiv nicht von denen gesunder Kontrollen unterschieden [28–30]. Einzelne DTI-Studien fanden bei den Patienten Korrelationen klinischer Parameter mit den Anisotropiewerten, so etwa Störungen der Exekutivfunktionen assoziiert mit

Anisotropieverminderungen im linken Zingulum oder das Ausmaß der Negativsymptomatik korreliert mit der Anisotropie im frontalen Marklager [31, 32].

Erste MTI-Untersuchungen ergaben alterierte Werte für die semiquantitative Magnetisierungstransfer-Ratio (MTR) im temporalen Kortex [33], im präfrontalen Kortex und der Inselregion [34] sowie im parietookzipitalen Kortex schizophrener Patienten, wobei letztere Veränderungen mit der Ausprägung der Negativsymptomatik korrelierten [35]. Demgegenüber waren die MTR-Werte im Thalamus Schizophrener nicht verändert [36]. Auch verschiedene Bereiche der weißen Substanz zeigten MTR-Veränderungen in der Patientengruppe mit Schwerpunkten im Corpus callosum, im Fornix, in der rechten Capsula interna und im oberen Fasciculus occipitofrontalis, während im anterioren Zingulum, in der linken inneren Kapsel und im Fasciculus arcuatus keine MTR-Alterationen beobachtet wurden [37]. Diese Befunde machen deutlich, daß die mit der MT-Bildgebung nachgewiesenen Veränderungen offenbar kein unspezifisches Phänomen darstellen, sondern topographische Prädilektionen aufweisen, wobei die Natur der zugrundeliegenden neuropathologischen Veränderungen letztlich noch ungeklärt ist. Mit Hilfe der sensibleren quantitativen MTI- ([q]MTI; [quantitative] Magnetisierungstransfer-Imaging-) Technik konnte außerdem gezeigt werden, daß im Bereich der Amygdala Schizophrener bei nicht alterierter MTR verschiedene qMTI-Parameter in ähnlicher Weise verändert sind, wie dies tierexperimentell in Regionen mit erhöhter neuronaler Zelldichte beobachtet wurde [29]. Demgegenüber war das normalisierte Amygdala-Volumen in der selben Patientengruppe nicht vermindert, so daß die MT-Bildgebung hier der Volumetrie überlegene, diagnostisch bedeutsame Informationen liefert. Interessanterweise zeigte der Hippokampus, der in verschiedenen anderen Untersuchungsmodalitäten bei Schizophrenen Veränderungen aufwies, keine Alterationen der qMTI-Parameter [38].

Mit der Protonen-MRS wurde bereits eine ganze Reihe von Untersuchungen zur Schizophrenie durchgeführt, die weitgehend konsistent lokale Verminderungen der NAA- (N-Acetyl-Aspartat-) Konzentrationen als möglichen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der neuronalen Funktion vor allem im präfrontalen Kortex, im Hippokampus und im Thalamus zeigten [39, 40]. Demgegenüber ergab die Mehrzahl der MRS-Untersuchungen der Basalganglien Schizophrener – im Gegensatz zu Patienten mit affektiven Erkrankungen – keine signifikanten Veränderungen der NAA-Konzentrationen [40]. Interessant im Hinblick auf die Glutathathypothese zur Pathogenese der Schizophrenie sind neuere MRS-Befunde, die allerdings sowohl Erhöhungen als auch Erniedrigungen der Glutamatkonzentrationen im Präfrontalkortex von Schizophreniepatienten ergaben [41, 42]. Zusammenfassend sind die bislang vorliegenden MRS-Befunde zur Schizophrenie noch relativ inkonsistent, wobei hier insbesondere der mögliche Einfluß von psychopharmakologischer Medikation auf die Meßergebnisse noch weiterer Abklärung bedarf [43].

SPECT- und PET-Studien wurden in der Schizophrenieforschung v. a. zur Untersuchung des Dopaminstoffwechsels im Hinblick auf die anfänglich lediglich durch klinische (Neuroleptikawirkung) und tierexperimentelle Daten gestützte Dopaminhypothese zur Schizophrenie eingesetzt. Dabei konnten einige diese Hypothese unterstützende Befunde, wie etwa eine gesteigerte präsynaptische Aufnahme von ¹⁸F-DOPA im Bereich des ventralen Striatums [44], eine vermehrte striatale Dopaminfreisetzung durch Am-

phetamin [45] und eine erhöhte intrasynaptische Dopaminkonzentration in akut psychotischen Phasen bei schizophrenen Patienten [46] erhoben werden. Auch im Hinblick auf die in jüngster Zeit zunehmend diskutierte pathogenetische Bedeutung der Interaktionen des Glutamatsystems mit dem dopaminergen System für die Schizophrenie leisten PET-Befunde einen wertvollen Beitrag, indem etwa eine durch den psychotogenen NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat-) Antagonisten Ketamin ausgelöste, vermehrte striatale Dopaminfreisetzung nachgewiesen werden konnte [47].

Weitere wichtige PET-Studien betreffen die Untersuchung der Rezeptorbindungseigenschaften von antipsychotisch wirksamen Psychopharmaka. So konnte etwa gezeigt werden, daß die einmalige Gabe des typischen Neuroleptikums Haloperidol in niedriger Dosierung bereits zu einer rasch auftretenden und lang anhaltenden Blockade von Dopamin-D₂-Rezeptoren führt [48], während atypische Neuroleptika zwar auch D₂-Rezeptoren besetzen, sich jedoch einerseits rascher wieder von diesen lösen, andererseits auch noch weitere Rezeptortypen wie 5-HT₂- (Serotonin-) Rezeptoren besetzen, wodurch wahrscheinlich ihr atypisches Wirkprofil (weniger extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, bessere Wirkung auf die Negativsymptomatik, geringere Prolaktinfreisetzung) bedingt ist [49, 50]. Insgesamt haben PET-Studien erheblich zur genaueren Aufklärung der komplexen Dysfunktionen bei der Schizophrenie, insbesondere des dopaminergen Systems, beigetragen und werden auch in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Entwicklung neuer rezeptorspezifischer Antipsychotika spielen.

Aus der Vielzahl der bei schizophrenen Patienten durchgeführten EEG-Untersuchungen hat sich als konstantes Ergebnis v. a. eine Abnahme der Alpha-Grundaktivität bei gleichzeitiger Zunahme der Theta-, Delta-, aber auch Beta-Aktivitäten gezeigt, wobei diese Befundkonstellation sich jedoch nicht als krankheitsspezifisch herausstellte, sondern auch bei anderen psychiatrischen Störungsbildern auftreten kann [51, 52]. Ein Problem der EEG-Forschung besteht darin, daß die EEG-Kurve hinsichtlich des Einflusses von Psychopharmaka besonders empfindlich ist; andererseits gibt es aber auch Ansätze, diese Methode als Prädiktor im Hinblick auf die Ansprache auf Neuroleptika einzusetzen [53]. Der am häufigsten replizierte Befund in der EP-Forschung zu schizophrenen Psychosen ist eine Verminderung der P300-Amplitude, welche zudem positive Korrelationen mit der Ausprägung einer Negativsymptomatik sowie einer ungünstigen Verlaufsprognose der Erkrankung zeigt [54]. Im Gegensatz dazu konnte bei Patienten mit zyklischen Psychosen eine erhöhte P300-Amplitude nachgewiesen werden [55].

Trotz der methodischen Schwierigkeiten, insbesondere bei der Untersuchung schizophrener Patienten (u. a. mangelhafte Compliance, krankheitsbedingte kognitive Probleme beim Verständnis der Aufgabenstellung des Paradigmas, medikationsbedingte Bewegungsunruhe), wurde in den letzten Jahren eine zunehmende Anzahl von fMRI-Studien zur Schizophrenie veröffentlicht, deren Paradigmen im Hinblick auf die vielfältigen psychopathologischen Symptome schizophrener Patienten ausgewählt wurden. Die ersten Untersuchungen wurden mit motorischen Paradigmen (z. B. Finger-Tapping-Aufgaben) durchgeführt und ergaben reduzierte Aktivierungen motorischer Felder bei schizophrenen Patienten, welche laut Folgestudien aber zumindest teilweise medikationsbedingt gewesen sein könnten [56, 57]. Andere fMRI-Untersuchungen beschäf-

tigten sich mit den gestörten Wahrnehmungsfunktionen schizophrener Patienten. So konnten Dierks et al eine erhöhte Aktivierung im Bereich des primären akustischen Kortex schizophrener Patienten während des Auftretens akustischer Halluzinationen zeigen [58]. Eine ganze Reihe von fMRI-Studien untersuchte Paradigmen, welche das Arbeitsgedächtnis, eine bei Schizophrenen regelhaft schwer gestörte Exekutivfunktion, testen. Dabei konnte die bereits aufgrund älterer PET-Studien postulierte „Hypo-frontalität“, d. h. verminderte Aktivierung des Präfrontalkortex während des Einsatzes des Arbeitsgedächtnisses, in einem Teil der Studien bestätigt werden (z. B. [59]). Allerdings gibt es auch fMRI-Untersuchungen mit Arbeitsgedächtnisparadigmen, welche eine verstärkte [60] oder unveränderte präfrontale Aktivierung [61] bei schizophrenen Patienten fanden. Diese Diskrepanz wurde hypothetisch damit erklärt, daß die Kranken möglicherweise bei niedrigen Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis eine Überaktivierung im Sinne einer „physiologischen Ineffizienz“ (Callicott, siehe [60]), bei mittelgradigen Anforderungen eine regelrechte präfrontale Aktivierung und erst bei hohen Anforderungen eine Aktivierungsverminderung zeigen. Funktionelle MRI-Paradigmen zur Untersuchung des episodischen Gedächtnisses Schizophrener ergaben unter anderem verminderte Aktivierungen im Bereich des linken Hippokampus beim Einspeichern sowie im Bereich beider Hippokampi bei der Wiedererkennung von Wörtern [62]. Beim Einspeichern unbekannter Gesichter zeigten schizophrene Patienten eine Minderaktivierung des rechten Hippokampus [63]. Die mit Bezug auf die bei Schizophrenen beobachtete emotionale Verflachung untersuchten Paradigmen ergaben unter anderem eine bilaterale Minderaktivierung der Amygdala in der Patientengruppe bei der Betrachtung von Gesichtern mit traurigem Gesichtsausdruck [64]. Juckel et al [65] fanden bei schizophrenen Patienten eine mit der Ausprägung der Negativsymptomatik korrelierende Minderaktivierung des ventralen Striatums, einer zentralen Struktur des Belohnungssystems, auf belohnungsanzeigende Reize. Auch die bei schizophrenen Patienten häufig festgestellten Störungen im Bereich der Sprachfunktionen wurden mit fMRI-Paradigmen untersucht. So wiesen Patienten mit einer formalen Denkstörung bei einem Satzergänzungsparadigma eine nach links lateralisierte Aktivierung temporaler Strukturen auf, während gesunde Kontrollen sowie nicht denkgestörte Schizophrene eine nach rechts lateralisierte temporale Aktivierung zeigten [66]. Eine Studie zur emotionalen Prosodie fand, daß sich auch die normalerweise bestehende links-hemisphärische Lateralisierung der temporalen Aktivierung beim passiven Hören von emotional modulierter Sprache bei schizophrenen Patienten rechtsbetont darstellte [67]. Diese Befunde sind vor allem im Hinblick auf hypothetische Modelle der Schizophrenie als einer hemisphärischen Lateralisierungsstörung interessant [68].

Insgesamt erlauben fMRI-Studien in zunehmender Weise die Aufklärung der neurobiologischen Grundlagen einzelner Symptomkategorien schizophrener Patienten und ermöglichen so die Erarbeitung von Hypothesen zur topographischen und funktionellen Charakterisierung der diesen komplexen psychopathologischen Entitäten zugrundeliegenden neuronalen Systeme.

Affektive Störungen

Die meisten MR-morphometrischen Untersuchungen zum Gesamthirnvolumen bei Patienten mit affektiven Störungen ergaben im Unterschied zur Schizophrenie keine Veränderungen [69]. Demgegenüber zeigten aber mehrere

Studien übereinstimmend eine lokale Volumenreduktion des präfrontalen Kortex bei Patienten mit unipolaren Depressionen [z. B. 70], während die Befundlage zu dieser Hirnregion bei bipolaren Patienten weniger eindeutig ist [71, 72]. Interessanterweise konnten mehrere neuere volumetrische Studien eine Vergrößerung der Amygdala sowohl bei unipolar depressiven als auch bei bipolaren Patienten zeigen [73, 74]. Dagegen wurden für den Hippokampus sowohl Volumenvermehrungen als auch -vermindernungen beschrieben, wobei die meisten Studien keine signifikanten Veränderungen zeigten [75]. Ein weiteres Hirnareal, das funktionell mit der Verarbeitung emotionaler Eindrücke in Verbindung gebracht wird und in mehreren Studien sowohl Volumenvermindernungen als auch Perfusionsalterationen aufwies, ist der anteriore zinguläre Kortex [76]. Für die weiteren untersuchten Hirnareale, wie etwa Basalganglien und Thalamus, stellt sich die Datenlage überwiegend kontrovers dar [75]. Insgesamt zeigen die bislang vorliegenden morphometrischen Ergebnisse zu affektiven Erkrankungen ein erheblich heterogeneres Bild als bei der Schizophrenie, was auch damit zusammenhängen kann, daß einerseits ältere Patienten mit zusätzlichen vaskulären Störungen, andererseits jüngere Patientenkollektive untersucht wurden.

Eine frühe DTI-Studie zu affektiven Störungen ergab verminderte Anisotropiewerte in bilateralen frontalen Arealen depressiver Patienten, deren Ausmaß prädiktorisch für die Therapieresponse auf das Antidepressivum Citalopram war [77]. In weiteren Untersuchungen wurden bei bipolaren Patienten beidseitige orbitofrontale Diffusionsstörungen [78] sowie alterierte Anisotropiewerte in der an die interne Kapsel angrenzenden weißen Substanz des Frontallhirns bei gleichzeitig vermindertem frontalem Kortextvolumen gefunden [79]. In einer MTI-Studie fanden Kumar et al [80] bei älteren depressiven Patienten veränderte MTR-Werte im Bereich der ansonsten normal erscheinenden weißen Substanz und in verschiedenen subkortikalen Kerngebieten. Bruno et al [81] konnten bei bipolaren Patienten eine Verminderung der MTR im anterioren zingulären Kortex ohne gleichzeitige Volumenreduktion nachweisen, was als Hinweis auf die der Volumetrie überlegene Sensitivität der MT-Bildgebung in bezug auf neuropathologische Veränderungen interpretiert wurde.

Magnetresonanztomographische Untersuchungen ergaben bei Patienten mit affektiven Störungen reduzierte NAA-Konzentrationen im Bereich des Nucleus caudatus, des Hippokampus, des präfrontalen Kortex sowie der Temporalrinde [82–85]. Die Befunde wurden insgesamt als Hinweis auf eine gestörte neuronale Integrität in diesen Arealen gewertet. In jüngster Zeit konnten erste Untersuchungen zeigen, daß es im Gefolge von antidepressiver Pharmakotherapie zu lokalen Anstiegen von zuvor verminderten NAA-Konzentrationen kommen kann, was als Ausdruck von neuroplastischen Restitutionsphänomenen gedeutet wurde [86]. MRS-Studien zum glutamatergen System ergaben verminderte Glutamatkonzentrationen vor allem im Bereich des anterioren zingulären Kortex von depressiven Patienten [87]. Zudem konnte gezeigt werden, daß sich ein anteriores zinguläres Glutamin-/Glutamatdefizit bei schwergradig depressiven Patienten nach einer erfolgreichen Elektrokonvulsionsbehandlung wieder normalisiert [88].

Der am besten gesicherte Befund in der PET-Forschung zu affektiven Störungen ist eine Verminderung der Glukoseutilisation im Bereich des dorsolateralen und des medialen präfrontalen Kortex bei unipolar und bipolar depressiven Patienten, die mit der Schwere der Depression korreliert

und sich offenbar während der antidepressiven Therapie wieder zurückbildet [89–91]. Im Zusammenhang mit den volumetrischen Befunden einer vergrößerten Amygdala ist der Nachweis einer vermehrten Perfusion der Amygdala bei Depressiven durch Drevets et al [92] besonders interessant. PET-Untersuchungen zu dem für depressive Störungen pathogenetisch relevanten serotonergen Transmittersystem zeigten in verschiedenen Hirnregionen ein vermindertes Bindungspotential für 5-HT_{1A}-Rezeptoren (unter anderem in den Raphe-Kernen) wie auch für Serotonintransporter-Protein im Thalamus und im Hirnstamm [93, 94]. Einen besonderen methodischen Fortschritt jüngerer PET-Untersuchungen stellt die Co-Registrierung von PET-Bildern und strukturellen MRI-Sequenzen dar, welche eine exakte Zuordnung der Rezeptorbindungspotentiale zu anatomischen Regionen ermöglicht [93].

Mehrere fMRI-Studien mit visuellen Paradigmen, in denen traurige Gefühle auslösende Bilder gezeigt wurden, ergaben bei bipolar depressiven Patienten eine vermehrte Aktivität der Amygdala sowie eine verminderte Aktivierung des präfrontalen Kortex (u. a. [95]), wobei es unter antidepressiver Therapie zu einer Normalisierung der amygdalären Hyperaktivität kam [96]. Die Präsentation von Gesichtsausdrücken mit unterschiedlichem emotionalem Gehalt führte bei depressiven Patienten zu einer linear zunehmenden Aktivierung des Gyrus fusiformis und anderer für die Gesichtererkennung wichtiger Strukturen beim Anblick von zunehmend traurigen Gesichtern, während gesunde Probanden dieselben Strukturen beim Anblick fröhlicher Gesichter linear zunehmend aktivierten [97]. In einer weiteren fMRI-Studie zeigte sich eine prognostische Relevanz der durch den Anblick von emotionalen Gesichtern evozierten Amygdalaaktivierung im Sinne eines besseren Outcome bei depressiven Patienten mit höherer amygdalärer Response [98]. Eine Untersuchung mit Anwendung des N-Back-Tasks, eines Paradigmas zur Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses, bei dem der Proband einen definierten, wenige Sekunden zurückliegenden Reiz differenziert quittieren muß, ergab bei Depressiven erhöhte Aktivierungen im Bereich des orbitofrontalen und des anterioren zingulären Kortex bei unveränderter Performance, was im Sinne einer dysfunktionalen vermehrten Rekrutierung der für das Arbeitsgedächtnis wichtigen Areale angesehen und in bezug zu deren kognitiven Störungen gesetzt wurde [99].

Die elektroenzephalographische Forschung war im Zusammenhang mit affektiven Störungen bislang wenig ergiebig und zeigte eher unspezifische Befunde. Ältere Studien fanden etwa eine Vermehrung der Alpha- und Beta-Aktivität bei Depressiven oder ein vermehrtes Auftreten diffuser Dysrhythmien oder von „Small Sharp Spikes“ bei bipolaren Störungen, wobei derartige Veränderungen als prognostisch günstige Faktoren angesehen wurden [100–102]. Unter den relativ wenigen EP-Studien zu depressiven Störungen hat insbesondere die mögliche diagnostische Bedeutung der Lautstärkeabhängigkeit des N100-P200-Komplexes als Maß für die Intaktheit des serotonergen Systems Beachtung gefunden [19].

Alzheimer-Demenz (AD)

Anders als die Schizophrenie oder affektive Störungen zeigt die Alzheimer-Demenz (AD) einen klaren, relativ rasch progredienten hirndegenerativen Prozeß mit einem Untergang großer Neuronenpopulationen und ist damit volumetrischen Untersuchungsmethoden erheblich besser zugänglich. Zahlreiche morphometrische MRI-Studien konnten Volumenvermindernungen im Bereich der bei der

AD zuerst befallenen mediotemporalen Hirnstrukturen wie dem Hippokampus und der Entorhinalregion nachweisen, die bereits in frühen Stadien einer klinisch manifesten Demenz eine hohe diagnostische Treffsicherheit aufweisen [103]. Als weniger sensitiv erwiesen sich morphometrische Techniken dagegen bei der diagnostischen Abgrenzung von AD-Risikopersonen oder Patienten mit einem Mild Cognitive Impairment- (MCI-) Syndrom von gesunden älteren Kontrollprobanden. Zur weiteren Aufklärung der für die Konversion vom MCI zur AD relevanten Faktoren wurden serielle morphometrische Längsschnittstudien durchgeführt, die den progressiven Charakter der Neurodegeneration beispielsweise durch den Parameter der jährlichen hippocampalen Atrophierate eindrucksvoll belegen konnten. Diese Untersuchungen zeigten allerdings auch, daß offenbar ein Kontinuum der Atrophieraten von gesunden Probanden über MCI bis hin zur manifesten AD besteht [104]. Angesichts des hohen zeitlichen Aufwands ROI-basierter volumetrischer Studien wurden zunehmend elaboreierte Auswertemethoden entwickelt, welche beispielsweise einen weitgehend automatisierten Vergleich serieller MRI-Bilder desselben Patienten ermöglichen sollen [105]. Trotz der erheblichen methodologischen Fortschritte der vergangenen Jahre ist die MRI-Morphometrie jedoch noch weit davon entfernt, als Routinemethode zur Demenzdiagnostik eingesetzt werden zu können. Im übrigen stellen die gefundenen mediotemporalen Volumenreduktionen auch keinen AD-spezifischen Befund dar, sondern werden auch bei anderen Demenzformen beobachtet.

Aktuelle neuropathologische Studien haben gezeigt, daß der Befall des Gehirns mit den AD-assoziierten pathologischen Proteinablagerungen (Amyloid, Tau-Protein) dem klinischen Beginn der Demenz um Jahre vorausgeht, und daß auch der zu Volumenreduktionen führende Nervenzelluntergang erst ein relativ spätes Phänomen im Verlauf der Erkrankung darstellt. Daher hat der Einsatz neuer struktureller MRI-Techniken wie DTI und MTI in der Frühdiagnostik der AD einen großen Stellenwert erhalten. Erste DTI-Untersuchungen ergaben sowohl bei AD-Patienten als auch bei Menschen mit einem MCI-Syndrom verminderte Anisotropiewerte in verschiedenen Bereichen der weißen Substanz [106], aber auch in definierten grauen Regionen, wie dem Hippokampus und der Entorhinalregion [107, 108]. Als besonders sensitiv und den volumetrischen Daten im Hinblick auf die Detektion von MCI-Patienten überlegen, erwiesen sich die Anisotropiewerte im Bereich des Tractus perforans, der ersten von pathologischen Proteinablagerungen befallenen zerebralen Struktur [108]. Eine erste Follow-up-Studie konnte zeigen, daß Alterationen der hippocampalen Diffusivität, als deren strukturelles Korrelat Störungen im Bereich der lokalen neuronalen Verschaltungen angesehen werden, mit einem deutlich erhöhten Konversionsrisiko von MCI zu AD assoziiert sind [109].

MTI-Studien zeigten bei MCI- und AD-Patienten signifikante Veränderungen der MTR in der weißen Substanz, während deren Volumen nicht reduziert war [110]. Auch im Bereich des Hippokampus wurden bereits bei sehr leicht dementen Patienten Reduktionen der MTR nachgewiesen [111]. Darüber hinaus waren die hippocampalen MTR-Werte bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz verglichen mit denen bei AD-Patienten signifikant höher und erlaubten somit eine diagnostische Differenzierung zwischen den beiden Erkrankungen [112]. Insgesamt geben diese noch präliminären DTI- und MTI-Befunde berechtigten Anlaß zu der Hoffnung, daß mit Hilfe dieser neuen MRI-Modalitäten die diagnostische Aussagekraft

des strukturellen MRI im Hinblick auf dementielle Frühstadien deutlich verbessert werden kann.

SPECT-Studien bei AD-Patienten ergaben vor allem Hypoperfusionen in temporoparietalen Hirnregionen, wobei unter anderem gezeigt werden konnte, daß die lokalen Perfusionsvermindierungen im Bereich des Hippokampus mit dem Ausmaß der kognitiven Störungen korrelieren [113, 114]. Klinisch-histologische Vergleichsstudien zeigten, daß die Sicherheit der klinischen Diagnose der AD durch eine zusätzliche SPECT-Untersuchung deutlich verbessert werden kann [114]. Darüber hinaus ist die SPECT auch bei der Differentialdiagnostik verschiedener dementieller Prozesse (z. B. Abgrenzung AD gegen vaskuläre oder frontotemporale Demenz) hilfreich [115]. Inwieweit prämorbid SPECT-Auffälligkeiten eine prognostische Signifikanz hinsichtlich der späteren Entwicklung einer AD haben könnten, ist noch umstritten [116, 117].

PET-Untersuchungen von AD-Patienten zeigten ebenso wie die SPECT ein charakteristisches temporoparietales Alterationsmuster, welches sich von dem anderer Demenzformen unterschied [118]. Darüber hinaus ergaben erste Follow-up-Studien auch Anhaltspunkte für eine prädiktive Bedeutung des PET-Befallsmusters bezüglich der weiteren kognitiven Entwicklung bzw. Konversion von MCI-Patienten zur AD [119]. Eine Reihe von PET-Aktivierungsstudien zeigte bei AD-Patienten Veränderungen des zerebralen Blutflusses vor allem bei Gedächtnisaufgaben, wobei insbesondere bei Perfusionsvermindierungen der involvierten Hirnareale auch charakteristische kompensatorische Aktivierungen anderer Hirnregionen beobachtet wurden [120]. Besonders interessant im Hinblick auf die AD-Frühdiagnostik erscheinen erste Studien, in denen ein Direktnachweis von neurofibrillären „Tangles“ und Amyloidplaques in vivo mit Hilfe neuer PET-Tracer erfolgte [121, 122].

MR-spektroskopische Post-mortem-Studien fanden in temporoparietalen Arealen von AD-Gehirnen Konzentrationsvermindierungen für das neuronale Markerprotein NAA, welche mit der Anzahl neurofibrillärer Tangles negativ korreliert waren [123]. In-vivo-MRS-Untersuchungen mit AD-Patienten bestätigten diese Befunde, wobei die Reduktionen der NAA-Konzentration zudem mit der Schwere der dementiellen Erkrankung korrelierten [124]. Obgleich einzelne Studien Unterschiede der Metabolitkonzentrationen zwischen Patienten mit AD und anderen Demenzformen fanden [125], ist die differentialdiagnostische Trennschärfe der MRS für einen Einsatz in der klinischen Routinediagnostik bislang noch nicht ausreichend. Von zunehmendem Interesse für die Alzheimer-Forschung ist aber die mögliche Bedeutung des Konzentrationsverlaufs der mit der MRS meßbaren Metaboliten als Therapiekontrollmarker in Studien zum Einsatz von Antidementiva [126].

EEG-Untersuchungen ergaben übereinstimmend Hinweise auf charakteristische Korrelationen zwischen dem Schweregrad dementieller Störungen und der hirnelektrischen Aktivität in Form von relativ frühzeitig eintretender Verminderung der Beta-Aktivität und später im Verlauf der Demenz beginnender Reduktion der Alphaspower und Anteriorisierung der Alphaswellen bei gleichzeitiger Zunahme zunächst der Theta-, dann der Delta-Aktivität [127]. Differentialdiagnostischer Wert wird dem EEG vor allem bei der Abgrenzung der vaskulären Demenz von der AD zugeschrieben [128]. Des weiteren wurden EEG-Parameter als prädiktorisch bedeutsam hinsichtlich der Progression vom MCI zur AD angesehen [129]. In der EP-For-

schung konnte gezeigt werden, daß insbesondere die P300-Welle diagnostisch zur Abgrenzung der depressiv bedingten Pseudodemenz bei älteren Menschen (kürzere P300-Latenz) sowie zur Detektion früher AD-Stadien geeignet ist [130, 131].

Die ersten fMRI-Studien zur AD beschäftigten sich vor allem mit Gedächtnisparadigmen. Untersuchungen mit Aktivierungstasks zum semantischen Gedächtnis ergaben bei AD-Patienten zusätzliche Aktivierungen in frontalen und temporalen Gebieten, die bei gesunden Kontrollen nicht aktiviert wurden [132, 133]. Die Befunde wurden als neuroplastische Phänomene zur Kompensation der gestörten Funktion in den bei Gesunden aktivierten Arealen interpretiert. Weitere Alterationen der zerebralen Aktivierung konnten bei fMRI-Untersuchungen zu den visuospatialen Funktionen nachgewiesen werden, die bei AD-Patienten schon in frühen Krankheitsstadien verändert sind. Bei einem Paradigma zur Steuerung sakkadischer Blickbewegungen zeigte das Aktivierungsmuster von AD-Patienten eine Lateralitätsverschiebung im Bereich des intraparietalen Sulcus sowie eine vermehrte präfrontale kortikale Aktivierung [134]. Prvulovic et al [135] verwendeten ein visuelles Paradigma, bei dem die Winkelstellung von Uhrzeigern als Stimulus diente, und fanden bei AD-Patienten eine verstärkte Aktivierung in okzipitotemporalen Bereichen, vor allem dem Gyrus fusiformis, sowie im superioren Parietalbereich. Neuere Studien konzentrierten sich auf das MCI-Syndrom als mögliches AD-Vorstadium und fanden unter anderem bei Anwendung eines Gedächtnisparadigmas in der Patientengruppe eine verminderte Aktivierung des rechten Hippokampus beim Einspeichern sowie eine verminderte Aktivierung des posterioren zingulären Kortex beim Wiedererkennen neuer Wörter [136]. In jüngster Zeit erschienen erste Ergebnisse zum Einfluß von Psychopharmaka auf den BOLD-Effekt. So konnte gezeigt werden, daß der antidementiv wirksame Cholinesterasehemmer Galantamin bei AD-Patienten zu einer akuten Steigerung der hippokampalen und posterioren zingulären Aktivierung bei einem Gesichtserkennungsparadigma führt [137]. Inwieweit sich das Pharmako-fMRI tatsächlich als Monitoringinstrument für die zerebralen Effekte von Antidementiva eignet, muß allerdings, insbesondere angesichts der hohen Anforderungen an die Compliance der Probanden, noch in weiterführenden Studien abgeklärt werden.

Suchterkrankungen

Die meisten morphometrischen Studien in der Suchtforschung liegen zur Alkoholabhängigkeit vor. Ein großer Teil der alkoholabhängigen Patienten entwickelt eine generalisierte Hirnvolumenminderung, wobei zusätzlich lokale Volumenreduktionen, insbesondere im Bereich der temporalen und frontalen Rinde, des Kleinhirns, des Hippokampus und der Corpora mammillaria, gefunden wurden [138]. Die genauen Ursachen für die bei Abstinenz beobachtete partielle Rückbildung der alkoholinduzierten Atrophie vor allem in frontalen Regionen und in der Nachbarschaft des dritten Ventrikels [139] sind noch nicht aufgeklärt. Neuere Studien weisen aber darauf hin, daß die beobachtete Wiederzunahme des Hirngewebes offenbar bereits kurz nach Beginn der Abstinenzphase einsetzt und von einer magnetresonanztomographisch nachweisbaren Zunahme der NAA-Konzentration als möglicher Hinweis auf zugrundeliegende neuroregeneratorische Prozesse begleitet wird [140]. Frühere MRS-Untersuchungen hatten ergeben, daß die NAA-Konzentrationen im Kleinhirn und anderen Hirnregionen von alkoholabhängigen Patienten vermindert sind [141]. Mit Hilfe von DTI konnten bei

Alkoholabhängigen deutliche Veränderungen der Anisotropie in großen Teilen der supratentoriellen weißen Substanz nachgewiesen werden, welche bei Männern ausgeprägter als bei Frauen waren [142].

Durch SPECT- und PET-Studien konnte gezeigt werden, daß die sedierende Wirkung des Alkohols u. a. durch Bindung an die auch die Benzodiazepinwirkung vermittelnden GABA-A-Rezeptoren hervorgerufen wird, die bei alkoholabhängigen Patienten dementsprechend eine deutliche Downregulation aufweisen [143]. Weitere PET-Studien zeigten Veränderungen im Bereich des Dopaminsystems von Alkoholabhängigen, so etwa eine Verminderung von striatalen D₂-Rezeptoren und von Dopamintransportern nach der Alkoholentgiftung, wobei letztere nach längerer Abstinenz wieder in normalem Ausmaß exprimiert wurden [144, 145]. PET-Untersuchungen mit dem simultanen Nachweis von prä- und postsynaptischen Markern der dopaminergen Neurotransmission konnten zeigen, daß die Dopaminsynthesekapazität und die Verfügbarkeit von D_{2/3}-Rezeptoren im Striatum entgifteter Alkoholiker negativ mit dem Alkoholverlangen korreliert sind [146]. Als Hinweis auf neurotoxisch bedingte Störungen im Serotoninsystem fanden SPECT-Untersuchungen bei alkoholabhängigen Patienten eine deutliche Reduktion von 5-HT-Transportern im Bereich der Raphe-Kerne des Hirnstamms männlicher Alkoholabhängiger, welche eine Korrelation mit der Abhängigkeitsdauer und der Schwere von depressiven Symptomen und Angst während der Entzugsphase zeigte [147]. Des weiteren konnte durch PET-Untersuchungen nachgewiesen werden, daß die Verfügbarkeit der μ -Opioid-Rezeptoren, die für die subjektiv belohnende Wirkung des Alkohols eine entscheidende Rolle spielen, im Bereich des striatalen Belohnungssystems von Alkoholabhängigen deutlich erhöht ist, was wiederum mit dem Alkoholverlangen assoziiert war [148].

Aktuelle fMRI-Studien ergaben bei Alkoholikern eine vermehrte Aktivierung des Präfrontalkortex, des anterioren zingulären Kortex und des Striatums auf alkoholassoziierte visuelle Reize, wobei das Ausmaß dieser Aktivierung mit dem Rückfallverhalten der Patienten, nicht aber mit dem Schweregrad des Cravings oder der vor dem Rückfall aufgenommenen Alkoholmenge korrelierte [145, 149, 150].

Im Zusammenhang mit der Opiatabhängigkeit wurden verschiedene neuropathologische Veränderungen beschrieben, deren bekannteste die akute spongiforme Leukenzephalopathie nach Heroininhalation ist [151, 152]. Systematische volumetrische MRI-Studien zur Opiatabhängigkeit liegen bislang jedoch nicht vor. MRS-Untersuchungen von Opiatabhängigen ergaben in der weißen Substanz verminderte NAA- und Kreatinkonzentrationen, während Laktat und Myo-Inositol erhöht waren [152]. SPECT-Studien konnten eine präfrontal betonte, insgesamt aber zahlreiche Hirnregionen betreffende Minderdurchblutung bei heroinabhängigen Patienten nachweisen [153]. Mit der PET konnte ein striatales Defizit an D₂-Rezeptoren bei Opiatabhängigen gezeigt werden [154]. Die wenigen bis dato vorliegenden fMRI-Untersuchungen erbrachten unter anderem Befunde, die auf Funktionsstörungen im anterioren zingulären Kortex als mögliches Korrelat der bei Opiatabhängigen beobachteten Impulskontrollstörung hinweisen [155, 156].

Zu den hirnstrukturellen Veränderungen bei Kokainabhängigkeit existieren nur wenige Studien. Mit Hilfe voxelbasierter Morphometrie fanden Franklin et al [157] Ver-

minderungen der grauen Substanz im Bereich des orbitofrontalen, zingulären und temporalen Kortex von kokainabhängigen Patienten. Eine DTI-Untersuchung ergab bei Kokainabhängigen verminderte Anisotropiewerte im anterioren Balken, die mit einer vermehrten Impulsivität und einer Verminderung der Signal-Noise-Diskriminationsfähigkeit bei der Immediate Memory Task korrelierten [158]. Lim et al [159] fanden auch im frontalen Kortex von Kokainabhängigen reduzierte Anisotropiewerte als Hinweis auf Störungen der Konnektivität, welche möglicherweise eine Folge von lokalen Perfusionsstörungen darstellen könnten.

Eine pathogenetische Beteiligung des endogenen Opiat-rezeptorsystems bei der Kokainabhängigkeit konnten PET-Studien nahelegen, die im Kokainentzug einen Anstieg des Bindungspotentials von μ -Opioid-Rezeptoren im frontalen, anterioren zingulären und temporalen Kortex zeigten [160]. In fMRI-Studien konnte nachgewiesen werden, daß eine intravenöse Kokaingabe bei abhängigen Patienten zu einer mit der euphorischen Drogenwirkung korrelierten Aktivierung des Nucleus accumbens sowie des präfrontalen Kortex und anderer belohnungssystemrelevanter Hirnstrukturen führt [161]. Mittels eines Paradigmas zur Selbst-administration von Kokain zeigten sich BOLD-Responses in limbischen und paralimbischen Regionen, im Nucleus accumbens und im orbitofrontalen und anterioren zingulären Kortex, welche negativ mit dem durch Kokain ausgelösten „High“-Gefühl korrelierten, wohingegen das Kokain-Craving positive Korrelationen mit der neuronalen Aktivität an diesen Orten aufwies [162].

Für die zentral wirksamen Sympathomimetika Amphetamin und Methamphetamin wurden mit den bildgebenden Methoden hinsichtlich des Dopaminstoffwechsels ähnliche Befunde wie für Kokain und Heroin nachgewiesen. SPECT-Studien zeigten, daß die durch Amphetamin ausgelöste Dopaminfreisetzung neben euphorischen Gefühlen mit einer Zunahme der Vigilanz und Unruhe verbunden ist [163]. PET-Untersuchungen ergaben bei Methamphetaminkonsumenten eine Verminderung von Dopamintransportern, die mit kognitiven Leistungsminderungen und motorischen Störungen korreliert war [164]. Mehrere der bislang im Zusammenhang mit (Meth-) Amphetamin durchgeführten fMRI-Studien beschäftigen sich mit den Wirkungen der Droge auf das Arbeitsgedächtnis und konnten unter anderem zeigen, daß es mit zunehmenden Amphetamindosen zunächst zu einer Steigerung, dann aber zu einer zunehmenden Verminderung der Effizienz bei Arbeitsgedächtnis-Tasks kommt, die mit einem jeweils charakteristischen Aktivierungsmuster der für das Arbeitsgedächtnis relevanten Hirnstrukturen assoziiert ist [165]. Paulus et al [166] postulierten erstmalig eine mögliche prädiktive Bedeutung des fMRI-Aktivierungsmusters von methamphetaminabstinenten Drogenkonsumenten im Hinblick auf das zu erwartende Rückfallverhalten.

Die Potenz von Cannabis bezüglich der Verursachung hirnstruktureller Veränderungen wird kontrovers beurteilt. Während die meisten Studien keine morphometrischen Veränderungen zeigten, existieren einzelne Berichte über Hirnvolumenminderungen, insbesondere nach frühem Beginn des Drogenkonsums in der Jugend [167]. Eine erste DTI-Studie mit Cannabiskonsumenten ergab keine veränderten fraktionalen Anisotropiewerte in frontalen Regionen einschließlich der vorderen Balkenanteile und des anterioren Zingulums, während dieselben Probanden bei einer fMRI-Untersuchung unter Ausführung des Stroop-Tests, einer das Arbeitsgedächtnis aktivierenden Aufgabe,

eine verminderte Aktivierung des anterioren zingulären Kortex und ein diffuseres Aktivierungsmuster des dorso-lateralen Präfrontalkortex im Vergleich zu Kontrollen aufwiesen [168]. In einer weiteren fMRI-Studie konnte gezeigt werden, daß Cannabisnutzer bei einem motorischen Task für Aufmerksamkeitsleistungen bedeutsame Arealen wie den anterioren zingulären Kortex im Vergleich zu Kontrollen vermindert aktivierten [169]. Smith et al [170] konnten nachweisen, daß jugendliche Probanden mit pränataler Cannabisexposition bei einer Go/NoGo-Aufgabe im fMRI vermehrte Aktivierungen des bilateralen präfrontalen Kortex und der rechten prämotorischen Rinde während der Responseinhibition zeigen und postulierten aufgrund dieser Befunde eine Persistenz der Folgen der pathogenen Wirkung eines mütterlichen Marihuanakonsums bis in das Adoleszentenalter.

Ein frühzeitig beginnender chronischer Cannabiskonsum ist mit einem mit PET nachweisbaren erhöhten globalen zerebralen Blutfluß assoziiert [167]. Bolla et al [171] konnten in einer PET-Aktivierungsstudie zeigen, daß abstinente Marihuanakonsumenten mit vorausgehendem schwergradigem Abusus im Unterschied zu moderat konsumierenden Probanden anhaltende Defizite bei Paradigmen mit Entscheidungsaufgaben aufweisen, die mit einer Minderaktivierung des linken orbitofrontalen Kortex einhergingen. Die Autoren deuten diesen Befund im Sinne eines dosisabhängigen „Schwelleneffekts“ für eine funktionelle Schädigung des Gehirns durch Cannabis.

Nikotinabusus und -dependenz haben in jüngster Zeit, auch als einer der häufigsten Komorbiditätsfaktoren bei anderen psychischen Krankheiten, deutlich vermehrtes Interesse in der Bildgebungsforschung gefunden. Eine neuere morphometrische Studie zeigte bei Anwendung von VBM- und ROI-basierter Morphometrie bei Rauchern verminderte Volumina der grauen Substanz des bilateralen Präfrontalkortex, des linken anterioren zingulären Kortex und der rechten Kleinhirnhemisphäre [172]. Als Hinweise auf eine pathophysiologische Beteiligung des Dopaminsystems beim Nikotinabusus ergaben PET-Untersuchungen bei Rauchern eine mit dem D_1 -Rezeptorliganden ^{11}C -SCH 23390 nachgewiesene Verminderung der Verfügbarkeit striataler D_1 -Rezeptoren sowie eine mit ^{18}F -DOPA gezeigte präsynaptisch erhöhte Dopamin-Verfügbarkeit und vermehrte Dopamin-Wiederaufnahme in präsynaptische Axonterminale [173, 174]. Aktuelle PET-Aktivierungsstudien beschäftigten sich mit der genaueren zerebralen Topographie der Nikotinwirkung und fanden eine auch noch bei chronischen Rauchern vorhandene, dem Konsum der ersten täglichen Zigarette folgende akute Verminderung des regionalen Blutflusses im ventralen Striatum, im anterioren Zingulum und im rechten Hippokampus, Arealen also, die funktionell mit dem Belohnungssystem, dem Craving- und Rückfallverhalten sowie der assoziativen Einbindung des Drogenkonsums in spezifische Umweltreize in Zusammenhang gebracht werden [175].

Funktionelle MRI-Untersuchungen konnten belegen, daß Nikotinkonsumenten im Unterschied zu Nichtrauchern beim Anblick von nikotinassoziierten Bildern Aktivierungen in mesolimbischen, funktionell dem Belohnungssystem zugerechneten Regionen sowie Arealen, die der Verarbeitung visuospatialer Aufmerksamkeitsfunktionen dienen, aufweisen [176, 177]. Dabei korrelierte bei Rauchern das Ausmaß der BOLD-Response in Schlüsselregionen der visuospatialen Aufmerksamkeit und der prämotorischen Handlungsvorbereitung mit der Schwere der Abhängigkeit, während die Schwere des Verlangens mit Aktivie-

rungen in limbischen Regionen assoziiert war [177]. In einer im Hinblick auf den häufigen und exzessiven Nikotinkonsum schizophrener Patienten durchgeführten fMRI-Studie mit dem N-Back-Paradigma zeigten rauchende Schizophreniepatienten eine Verbesserung der Performance unter Nikotingabe, die mit einer entsprechend vermehrten Aktivierung von arbeitsgedächtnisrelevanten Strukturen einherging, während nicht-schizophrene Raucher unter Nikotin eine Verschlechterung ihrer Performance bei geringerer Zunahme der zerebralen Aktivierung als in der Schizophreniegruppe aufwiesen [178]. Insgesamt konnten die bislang vorliegenden Aktivierungsstudien belegen, daß die psychotropen Wirkungen des Nikotins bei weitem nicht allein auf die Stimulation nikotinerger Acetylcholinrezeptoren zurückzuführen sind, sondern daß der Nikotinguß vielmehr Alterationen in ausgedehnten zerebralen Funktionssystemen, die auch in andere stoffgebundene Abhängigkeiten involviert sind, hervorruft.

Ausblick

Dank der zunehmenden Verfügbarkeit von bildgebenden Methoden zur Darstellung der normalen und gestörten Struktur und Funktion des Gehirns haben die vergangenen Jahre einen beeindruckenden Wissenszuwachs über die neurobiologischen Grundlagen vieler psychiatrischer Erkrankungen gebracht. Bei der Schizophrenie und den affektiven Störungen konnte die zentrale pathogenetische Bedeutung mediotemporaler und präfrontaler Regionen für diese Erkrankungen weiter herausgearbeitet und die störungsspezifischen Funktionsstörungen in diesen Hirnarealen genauer charakterisiert werden. In der Alzheimer-Forschung ermöglichten bildgebende Untersuchungen die genauere Aufklärung des Verlaufs der hirndegenerativen Phänomene in Beziehung zu den klinischen Symptomen des dementiellen Prozesses. Dabei richtete sich in jüngster Zeit das Augenmerk zunehmend auf eine frühe, möglichst präklinische Diagnostik mit Hilfe nicht-invasiver Neuroimaging-Methoden. In der Suchtforschung konnten bildgebende Untersuchungen die akuten und chronischen Wirkmechanismen von Suchtmitteln aufklären und substanzunabhängige zerebrale Funktionssysteme identifizieren, die für die Entwicklung der verschiedenen Aspekte des Suchtverhaltens in charakteristischer Weise bedeutsam sind.

Trotz der erheblichen Fortschritte bei der Erforschung der pathogenetischen Basis psychiatrischer Erkrankungen sind einerseits noch viele Punkte ungeklärt, andererseits wurde durch die Ergebnisse der Neuroimaging-Studien eine ganze Reihe neuer Fragen aufgeworfen. So hat insbesondere die funktionelle bildgebende Forschung gezeigt, daß die neuroplastischen Adaptationsprozesse des Gehirns auf krankheitsimmanente, aber auch krankheitsunabhängige Faktoren erheblich stärker ausgeprägt sind als bisher angenommen. Auch machen die neueren Ergebnisse zur Nikotinforschung deutlich, daß der Nikotinkonsum eine wichtige, in bildgebenden Untersuchungen zu psychiatrischen Erkrankungen unbedingt zu kontrollierende Variable darstellt. Ein weiteres Problem der psychiatrischen Neuroimaging-Forschung stellt nach wie vor die Schwierigkeit dar, angesichts der klinisch definierten Diagnosekriterien eine sichere Gruppeneinteilung der sich durch eher geringe biologische Spezifitäten auszeichnenden psychiatrischen Krankheitsbilder vorzunehmen. Auf der anderen Seite weisen die in psychiatrischen Studien oft beobachteten höhe-

ren Varianzen in der Indexgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe darauf hin, daß die ausschließlich anhand klinischer Kriterien definierten Patientengruppen in ihrer Zusammensetzung sehr heterogen sein könnten. Dennoch sind gerade die trotz dieser Tatsache gefundenen Gruppenunterschiede ermutigend hinsichtlich des Versuchs, nosologische Entitäten durch neurobiologische Marker besser zu definieren.

Eine zusätzliche Herausforderung an die diagnostische Trennschärfe der bildgebenden Verfahren bei psychiatrischen Störungen ist die insbesondere für die Schizophrenien durch neuropathologische Untersuchungen häufig gezeigte Subtilität der zerebralen Veränderungen und die teilweise deutliche Überlappung mit den in den Kontrollpopulationen erhobenen Befunden. Hier haben die in vivo anwendbaren Bildgebungstechniken gegenüber den Postmortem-Studien erhebliche Vorteile (größere Probandenzahlen möglich, Verlaufsuntersuchungen, Anwendung verschiedener Techniken am selben Gehirn, keine Artefakte durch postmortale Veränderungen oder histologische Techniken etc.), die insbesondere auch angesichts der zunehmenden Aussagekraft neuer Neuroimaging-Techniken (z. B. DTI und MTI) im mikrostrukturellen Bereich in naher Zukunft deutliche Fortschritte wahrscheinlich machen.

Die Bildgebungsforschung der vergangenen Jahre machte auch deutlich, daß psychiatrische Krankheiten nicht einzelnen zerebralen Arealen zugeordnet werden können, sondern daß es sich vielmehr um komplexe multifokale Störungen mit sich gegenseitig beeinflussenden, in ihrer neuropathologischen Natur unterschiedlichen Alterationen in verschiedenen zerebralen Systemen handelt, die einen möglichst umfassenden Zugang zu ihrer Pathophysiologie erfordern. Zukunftsorientierte Untersuchungsansätze propagieren daher zunehmend „multimodale“ Neuroimaging-Protokolle, bei denen mehrere Modalitäten mit unterschiedlichem Aussagegehalt am selben Patienten kombiniert werden (vgl. z. B. [29, 168]). Durch dieses Vorgehen kann einerseits eine verschiedene pathophysiologische Gesichtspunkte umfassende Interpretation struktureller und funktioneller Befunde erfolgen (z. B. morphometrischer Nachweis von Volumenalterationen bei gleichzeitiger Konzentrationsmessung von Metaboliten mit MRS), andererseits können spezifische Nachteile einzelner Verfahren durch simultane Anwendung anderer Techniken kompensiert werden (z. B. Kompensation der relativen zeitlichen Trägheit des BOLD-Effekts durch gleichzeitige Ableitung des sich durch erheblich bessere zeitliche Auflösung auszeichnenden EEGs). Zusätzliche Möglichkeiten einer noch umfassenderen Charakterisierung der biologischen Merkmale psychiatrischer Erkrankungen ergeben sich durch die Einbeziehung der Ergebnisse weiterer, nicht bildgebender Methoden wie etwa der Genetik oder der Neuroendokrinologie (vgl. z. B. [179, 180]).

Insgesamt lassen die jüngsten Fortschritte der Neuroimaging-Forschung im Bereich psychiatrischer Krankheiten erhoffen, daß durch die zukünftige systematische Anwendung von multimodalen Studienprotokollen auch für komplexe Krankheitsbilder wie die Schizophrenien umfassende, neurobiologisch fundierte pathogenetische Konzepte und charakteristische Befundmuster erarbeitet werden können. Diese sollen die Entwicklung von neuen diagnostischen Methoden zur besseren Differenzierung psychiatrischer Erkrankungen und, daraus resultierend, biologisch fundierte Therapiestrategien und prognostische Aussagen ermöglichen.

Literatur:

- Gaser C. Morphometrie. In: Walter H (ed). Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Schattauer, Stuttgart, 2005; 89–104.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805–21.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868–72.
- Bandettini PA, Birn RM, Donahue KM. Functional MRI: background, methodology, limits, and implementation. In: Cacioppo JT, Tassinary LG, Bertson GG (eds). *Handbook of Psychophysiology*. Cambridge University Press, New York, 2000; 978–1014.
- Lyoo IK, Renshaw PF. Magnetic resonance spectroscopy: current and future applications in psychiatric research. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 195–207.
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imag* 2001; 13: 534–46.
- Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn Reson Med* 1989; 10: 135–44.
- Sled JG, Levesque I, Santos AC, Francis SJ, Narayanan S, Brass SD, Arnold DL, Pike GB. Regional variations in normal brain shown by quantitative magnetization transfer imaging. *Magn Reson Med* 2004; 51: 299–303.
- Natt O, Watanabe T, Boretius S, Frahm J, Michaelis T. Magnetization transfer MRI of mouse brain reveals areas of high neural density. *Magn Reson Imag* 2003; 21: 1113–20.
- Okumura A, Takenaka K, Nishimura Y, Asano Y, Sakai N, Kuwata K, Era S. The characterization of human brain tumor using magnetization transfer technique in magnetic resonance imaging. *Neurol Res* 1999; 21: 250–4.
- Cercignani M, Bozzali M, Ianucci G, Comi G, Filippi M. Magnetization transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 311–7.
- Tambasco N, Pelliccioli GP, Chiarini P, Montanari GE, Leone F, Mancini ML, Paciaroni M, Gallai V. Magnetization transfer changes of grey and white matter in Parkinson's disease. *Neuroradiology* 2003; 45: 224–30.
- Parsey RV, Mann JJ. Applications of positron emission tomography in psychiatry. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 129–35.
- Heinz A, Jones DW, Mazzanti C, Goldman D, Ragan P, Hommer D, Linnoila M, Weinberger DR. A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 643–9.
- Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, Lee KS, Linnoila M, Weinberger DR. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 133–9.
- Speckmann EJ, Elger CE. Introduction to the neurophysiological basis of the EEG and DC potentials. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds). *Electroencephalography, basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999; 15–27.
- Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24 (Suppl C): 91–5.
- Müller TJ, Kalus P, Strik WK. The neurophysiological meaning of auditory P300 in subtypes of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2001; 2: 9–17.
- Hegerl U, Juckel G. Identifying psychiatric patients with serotonergic dysfunctions by event-related potentials. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1: 112–8.
- Jacobi W, Winkler H. Encephalographische Studien an Schizophrenen. *Arch Psychiatrie* 1928; 84: 208–26.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1–52.
- Gaser C, Nenadic I, Volz HP, Buchel C, Sauer H. Neuroanatomy of "hearing voices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2004; 14: 91–6.
- Chakos MH, Lieberman JA, Alvir J, Bilder R, Ashtari M. Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet* 1995; 345: 1423–8.
- McClure RK, Lieberman JA. Neurodevelopmental and neurodegenerative hypotheses of schizophrenia: a review and critique. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16 (Suppl 2): S15–S28.
- Agartz I, Andersson JL, Skare S. Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* 2001; 12: 2251–4.
- Hubl D, Koenig T, Strik W, Federspiel A, Kreis R, Boesch C, Maier SE, Schroth G, Lovblad K, Dierks T. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 658–68.
- Burns J, Job D, Bastin ME, Whalley H, Macgillivray T, Johnstone EC, Lawrie SM. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 439–43.
- Kalus P, Buri C, Slotboom J, Gralla J, Remonda L, Dierks T, Strik WK, Schroth G, Kiefer C. Volumetry and diffusion tensor imaging of hippocampal subregions in schizophrenia. *Neuroreport* 2004; 15: 867–71.
- Kalus P, Slotboom J, Gallinat J, Wiest R, Ozdoba C, Federspiel A, Strik WK, Buri C, Schroth G, Kiefer C. The amygdala in schizophrenia: a trimodal magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2005; 375: 151–6.
- Kalus P, Slotboom J, Gallinat J, Federspiel A, Gralla J, Remonda L, Strik WK, Schroth G, Kiefer C. New evidence for involvement of the entorhinal region in schizophrenia: a combined MRI volumetric and DTI study. *Neuroimage* 2005; 24: 1122–9.
- Kubicki M, Westin CF, Nestor CG, Frumin M, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1171–80.
- Volkin A, Choi SJ, Szilagyi S, Sanfilippo M, Rotrosen JP, Lim KO. Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 572–4.
- Foong J, Maier M, Barker GJ, Brocklehurst S, Miller DH, Ron MA. In vivo investigation of white matter pathology in schizophrenia with magnetization transfer imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 70–4.
- Bagary MS, Symms MR, Barker GJ, Mutsaers SH, Joyce EM, Ron MA. Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 779–88.
- Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Woermann FG, Miller DH, Ron MA. Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. *Brain* 2001; 124: 882–92.
- Bagary MS, Foong J, Maier M, duBoulay G, Barker GJ, Miller DH, Ron MA. A magnetization transfer analysis of the thalamus in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 443–8.
- Kubicki M, Park H, Westin CF, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE, Niznikiewicz M, Connor EE, Levitt JJ, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage* 2005; 26: 1109–18.
- Kiefer C, Slotboom J, Buri C, Gralla J, Remonda L, Dierks T, Strik WK, Schroth G, Kalus P. Differentiating hippocampal subregions by means of quantitative magnetization transfer and relaxometry: preliminary results. *Neuroimage* 2005; 23: 1093–9.
- Deicken RF, Johnson C, Eliaz Y, Schuff N. Reduced concentrations of thalamic N-acetylaspartate in male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 644–7.
- Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA. Multiregional 1H-MRSI of the hippocampus, thalamus, and basal ganglia in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 9–15.
- Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Spitzberg K, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first-episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 2005; 73: 153–7.
- Van Elst LT, Valerius G, Buchert M, Thiel T, Rusch N, Bubl E, Hennig J, Ebert D, Olbrich HM. Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 724–30.
- Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Thomson LM, Petropoulos H, Hammond R, Hart B, Brooks WM. Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure. *Schizophr Res* 2002; 58: 313–21.
- McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Quedest D, Grasby P. Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic ¹⁸F-fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 134–42.
- Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 761–7.
- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8104–9.
- Vollenweider FX, Vontobel P, Oye I, Hell D, Leenders KL. Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: a ¹¹C-raclopride PET study of a model psychosis in humans. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 35–43.
- Nordstrom AL, Farde L, Halldin C. Time course of D₂-dopamine receptor occupancy examined by PET after single oral doses of haloperidol. *Psychopharmacology* 1992; 106: 433–8.
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 286–93.

50. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 360–9.
51. Dierks T, Strik WK, Maurer K. Electrical brain activity in schizophrenia described by equivalent dipoles of FFT data. *Schizophrenia Res* 1995; 14: 145–54.
52. Coutin-Churchman P, Anez Y, Uzcategui M, Alvarez L, Vergara F, Mendez L, Fleitas R. Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatry revisited: drawing signs out of numbers in a clinical setting. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2294–306.
53. Galderisi S, Bucci P, Mucci A. Predicting response to antipsychotics by electrophysiological indices. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24 (Suppl D): 79.
54. Strik WK, Dierks T, Kulke H, Maurer K, Fallgatter A. The predictive values of P300-amplitudes in the course of schizophrenic disorders. *J Neural Transm* 1996; 103: 1351–9.
55. Strik WK, Fallgatter AJ, Stober G, Franzek E, Beckmann H. Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 67–72.
56. Schröder J, Wenz F, Schad LR, Baudendistel K, Knopp MV. Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. A study with functional magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 197–201.
57. Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Sartorius A, Krier A, Hubrich-Ungureanu P, Ruf M, Stuck S, Henn FA. Antipsychotic drug effects on motor activation measured by functional magnetic resonance imaging in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999; 39: 19–29.
58. Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999; 22: 615–21.
59. Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 25–38.
60. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 2000; 10: 1078–92.
61. Honey GD, Bullmore ET, Sharma T. De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 53: 45–56.
62. Jessen F, Scheef L, Germeshausen L, Tawo Y, Kockler M, Kuhn KU, Maier W, Schild HH, Heun R. Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1305–12.
63. Leube DT, Rapp A, Buchkremer G, Bartels M, Kircher TT, Erb M, Grodd W. Hippocampal dysfunction during episodic memory encoding in patients with schizophrenia – an fMRI study. *Schizophr Res* 2003; 64: 83–5.
64. Schneider F, Weiss U, Kessler C, Salloum JB, Posse S, Grodd W, Muller-Gartner HW. Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr Res* 1998; 34: 133–42.
65. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J, Heinz A. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 2006; 29: 409–16.
66. Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 769–74.
67. Mitchell RL, Elliott R, Barry M, Cruttenden A, Woodruff PW. The neural response to emotional prosody, as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1410–21.
68. Crow TJ. Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends Neurosci* 1997; 20: 339–43.
69. Hoge EA, Friedman R, Schulz SC. Meta-analysis of brain size in bipolar disorder. *Schizophr Res* 1999; 37: 177–81.
70. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 273–9.
71. Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1188–96.
72. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmermann ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 254–60.
73. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 663–4.
74. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsch T, Born C, Jager M, Groll C, Bottlender R, Leinsinger G, Möller HJ. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 338–44.
75. Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Biol Disord* 2002; 4: 80–8.
76. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824–7.
77. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, Murphy CF, Lim KO. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1929–32.
78. Beyer JL, Taylor WD, MacFall JR, Kucibhatla M, Payne ME, Provenzale JM, Cassidy F, Krishnan KR. Cortical white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2225–9.
79. Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, Baldini-Rossi N, Schnur DB, Licalzi EM, Tang C, Hof PR, Hollander E, Buchsbaum MS. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy in bipolar spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 733–42.
80. Kumar A, Gupta RC, Albert Thomas M, Alger J, Wyckoff N, Hwang S. Biophysiological changes in normal-appearing white matter and subcortical nuclei in late-life major depression detected using magnetization transfer. *Psychiatry Res* 2004; 130: 131–40.
81. Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M, Symms M, Ron MA. A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. *Brain* 2004; 127: 2433–40.
82. Vythilingam M, Charles HC, Tupler LA, Blitchington T, Kelly L, Krishnan KR. Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: an automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 744–50.
83. Bertolino A, Frye M, Callicott JH, Mattay VS, Rakow R, Shelton-Repella J, Post R, Weinberger DR. Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 906–13.
84. Nudmamud S, Reynolds LM, Reynolds GP. N-acetylaspartate and N-acetylasparylglutamate deficits in superior temporal cortex in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem study. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1138–41.
85. Sassi RB, Stanley JA, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Keshavan MS, Ramos RT, Ryan N, Birmaher B, Soares JC. Reduced NAA levels in the dorsolateral prefrontal cortex of young bipolar patients. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2109–15.
86. Gonul AS, Kitis O, Ozan E, Akdeniz F, Eker C, Eker OD, Vahip S. The effect of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate levels of medial frontal cortex in drug-free depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 120–5.
87. Rosenberg DR, Macmaster FP, Mirza Y, Smith JM, Easter PC, Banerjee SP, Bhandari R, Boyd C, Lynch M, Rose M, Ivey J, Villafuerte RA, Moore GJ, Renshaw P. Reduced anterior cingulate glutamate in pediatric major depression: a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 700–4.
88. Pfeleiderer B, Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Hohmann U, Wolgast M, Fiebig M, Arolt V, Heindel W. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res* 2003; 122: 185–92.
89. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 243–50.
90. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 237–252.
91. Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, Arifuzzaman AJ, Houle S, Vaccaro FJ. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 899–905.
92. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992; 12: 3628–41.
93. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, Huang Y, Gautier C, Mathis C. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1375–87.
94. D'haenen H. Imaging the serotonergic system in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251 (Suppl 2): 1176–80.
95. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Kilgore WD, Baird AA, Young AD. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 237–48.
96. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 651–8.
97. Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, Williams SC, Phillips ML. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 201–9.
98. Canli T, Cooney RE, Goldin P, Shah M, Sivers H, Thomason ME, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JD, Gotlib IH. Amygdala reactivity to

- emotional faces predicts improvement in major depression. *Neuro-report* 2005; 16: 1267–70.
99. Rose EJ, Simonotto E, Ebmeier KP. Limbic over-activity in depression during preserved performance on the n-back task. *Neuroimage* 2006; 29: 203–15.
100. Schaffer CE, Davidson RJ, Saron C. Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 753–62.
101. Small JG, Milstein V, Sharpley PH, Klapper M, Small IF. Electroencephalographic findings in relation to diagnostic constructs in psychiatry. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 471–87.
102. Assael M, Winnik HZ. Electroencephalographic findings in affective psychoses. A comparative clinical and electrophysiological study. *Dis Nerv Sys* 1970; 31: 695–702.
103. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 18; 2003: 525–41.
104. Jack CR, Petersen CR, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000; 55: 484–9.
105. Fox NC, Crum WR, Scallan RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* 2001; 358: 201–5.
106. Bozzali M, Falini A, Franceschi M, Cercignani M, Zuffi M, Scotti G, Comi G, Filippi M. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 742–6.
107. Fellgiebel A, Wille P, Muller MJ, Winterer G, Scheurich A, Vucurevic G, Schmidt LG, Stoeter P. Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 101–8.
108. Kalus P, Slotboom J, Gallinat J, Mählberg R, Cattapan-Ludewig K, Wiest R, Nyffeler T, Buri C, Federspiel A, Kunz D, Schroth G, Kiefer C. Examining the gateway to the limbic system with diffusion tensor imaging: the perforant pathway in dementia. *Neuroimage* 2006; 30: 713–20.
109. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Weigand SD, O'Brien PC, Shiung MM, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Jack CR. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2005; 64: 902–4.
110. Kabani NJ, Sled JG, Chertkow H. Magnetization transfer ratio in mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer's type. *Neuroimage* 2002; 15: 604–10.
111. Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Takasaki M, Shindo H, Abe K. Magnetization transfer measurements of the hippocampus in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2001; 188: 79–84.
112. Hanyu H, Shimizu S, Tanaka Y, Kanetaka H, Iwamoto T, Abe K. Differences in magnetization transfer ratios of the hippocampus between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2005; 380: 166–9.
113. Rodriguez G, Vitali P, Bordoni C, Girtler N, Taddei G, Mariani G, Nobili F. Hippocampal perfusion in mild Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2000; 100: 65–74.
114. Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr, Van Heertum R, Mayberg H, Jobst K, Smith AD, Borys N. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinico-pathological study. *Neurology* 2001; 56: 950–6.
115. Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. A clinical role for 99m Tc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 306–13.
116. McKelvey R, Bergman H, Stern J, Rush C, Zahimay G, Chertkow H. Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in non-demented elderly subjects with memory loss. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 23–8.
117. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, Albert MS. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50: 1563–71.
118. Salmon E, Sadzot B, Maquet P, Degueldre C, Lemaire C, Rigo P, Comar D, Franck G. Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med* 1994; 35: 391–8.
119. Devanand DP, Habeck CG, Tabert MH, Scarmeas N, Pelton GH, Moeller JR, Mensh BD, Tarabula T, Van Heertum RL, Stern Y. PET network abnormalities and cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1327–34.
120. Backman L, Andersson JL, Nyberg L, Winblad B, Nordberg A, Almkvist O. Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1861–70.
121. Skovronsky DM, Zhang B, Kung MP, Kung HF, Trojanowski JQ, Lee VM. In vivo detection of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7609–14.
122. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Read S, Satyamurthy N, Petric A, Huang SC, Barrio JR. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 24–35.
123. Mohanakrishnan P, Fowler AH, Vonsattel JP, Husain MM, Jolles PR, Liem P, Komoroski RA. An in vitro 1H nuclear magnetic resonance study of the temporoparietal cortex of Alzheimer brains. *Exp Brain Res* 1995; 102: 503–10.
124. Block W, Traber F, Flacke S, Jessen F, Pohl C, Schild H. In vivo proton MR-spectroscopy of the human brain: assessment of N-acetylaspartate (NAA) as a marker for neurodegeneration. *Amino Acids* 2002; 23: 317–323.
125. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, Michaelis T, Mandigo JC, Izumi J, Ross BD. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995; 195: 14–5.
126. Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, Perdomo C, Leni JR, Rogers S. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2003–11.
127. Kowalski JW, Gawel M, Pfeffer A, Barcikowska M. The diagnostic value of EEG in Alzheimer disease: correlation with the severity of mental impairment. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 570–5.
128. Tsuno N, Shigeta M, Hyoki K, Faber PL, Lehmann D. Fluctuations of source locations of EEG activity during transition from alertness to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 267–72.
129. Huang C, Wahlund L, Dierks T, Julin P, Winblad B, Jelic V. Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1961–7.
130. Sumi N, Nan'no H, Fujimoto O, Ohta Y, Takeda M. Interpeak latency of auditory event-related potentials (P300) in senile depression and dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 679–84.
131. Gironell A, Garcia-Sanchez C, Estevez-Gonzalez A, Boltes A, Kulisevsky J. Usefulness of P300 in subjective memory complaints: a prospective study. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22: 279–84.
132. Saykin AJ, Flashman LA, Frutiger SA, Johnson SC, Mamourian AC, Moritz CH, O'Jile JR, Riordan HJ, Santulli RB, Smith CA, Weaver JB. Neuroanatomic substrates of semantic memory impairment in Alzheimer's disease: patterns of functional MRI activation. *J Int Neuropsychol Soc* 1999; 5: 377–92.
133. Grossman M, Koenig P, Glosser G, DeVita C, Moore P, Rhee J, Detre J, Alsop D, Gee J. Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain* 2003; 126: 292–311.
134. Thulborn KR, Martin C, Voyvodic JT. Functional MR imaging using a visually guided saccade paradigm for comparing activation patterns in patients with probable Alzheimer's disease and in cognitively able elderly volunteers. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 524–31.
135. Prvulovic D, Hubl D, Sack AT, Melillo L, Maurer K, Frolich L, Lanfermann H, Zanella FE, Goebel R, Linden DE, Dierks T. Functional imaging of visuospatial processing in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2002; 17: 1403–14.
136. Johnson SC, Schmitz TW, Moritz CH, Meyerand ME, Rowley HA, Alexander AL, Hansen KW, Gleason CE, Carlsson CM, Ries ML, Asthana S, Chen K, Reiman EM, Alexander GE. Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: the effect of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1604–12.
137. Goekoop R, Scheltens P, Barkhof F, Rombouts SA. Cholinergic challenge in Alzheimer patients and mild cognitive impairment differentially affects hippocampal activation – a pharmacological fMRI study. *Brain* 2006; 129: 141–57.
138. Mann K, Agartz I, Harper C, Shoaf S, Rawlings RR, Momenan R, Hommer DW, Pfefferbaum A, Sullivan EV, Anton RF, Drobos DJ, George MS, Bares R, Machulla HJ, Mundle G, Reimold M, Heinz A. Neuroimaging in alcoholism: ethanol and brain damage. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1045–1095.
139. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ, Lim KO. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 1177–91.
140. Bendszus M, Weijers HG, Wiesbeck G, Warmuth-Metz M, Bartsch AJ, Engels S, Boning J, Solymosi L. Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1926–32.
141. Seitz D, Widmann U, Seeger U, Nagele T, Klose U, Mann K, Grodd W. Localized proton magnetic resonance spectroscopy of the cerebellum in detoxifying alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 158–63.
142. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Supratentorial profile of white matter microstructural integrity in recovering alcoholic men and women. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 364–72.
143. Abi-Dargham A, Krystal JH, Anjilvel S, Scanley BE, Zoghbi S, Baldwin RM, Rajeevan N, Ellis S, Petrakis IL, Seibyl JP, Charney DS, Laruelle M, Innis RB. Alterations of benzodiazepine receptors in type II alcoholic subjects measured with SPECT and [123I]iomazenil. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1550–5.
144. Heinz A, Goldman D. Genotype effects on neurodegeneration and neuroadaptation in monoaminergic neurotransmitter systems. *Neurochem Int* 2000; 37: 425–32.

145. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grusser SM, Flor H, Braus DF, Buchholz HG, Gründer G, Schreckenberger M, Smolka MN, Rosch F, Mann K, Bartenstein P. Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1783–9.
146. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz HG, Gründer G, Kumakura Y, Cumming P, Schreckenberger M, Smolka MN, Rosch F, Mann K, Bartenstein P. Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: a combined [18F]DOPA and [18F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1515–20.
147. Heinz A, Ragan P, Jones DW, Hommer D, Williams W, Knabel MB, Gorey JG, Doty L, Geyer C, Lee KS, Coppola R, Weinberger DR, Linnoila M. Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1544–9.
148. Heinz A, Reimold M, Wrase J, Hermann D, Croissant B, Mundle G, Dohmen BM, Braus DF, Schumann G, Machulla HJ, Bares R, Mann K. Correlation of stable elevations in striatal mu-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 57–64.
149. George MS, Anton RF, Bloomer C, Teneback C, Drobos DJ, Loberbaum JP, Nahas Z, Vincent DJ. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 345–52.
150. Grusser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology* 2004; 175: 296–302.
151. Buttner A, Mall G, Penning R, Weis S. The neuropathology of heroin abuse. *Forensic Sci Int* 2000; 113: 435–42.
152. Bartlett E, Mikulis DJ. Chasing “chasing the dragon” with MRI: leukoencephalopathy in drug abuse. *Br J Radiology* 2005; 78: 997–1004.
153. Pezawas L, Fischer G, Podreka I, Schindler S, Brücke T, Jagsch R, Thurnher M, Kasper S. Opioid addiction changes cerebral blood flow symmetry. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 67–73.
154. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann RJ, Pappas NS, Pasciani K. Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 174–82.
155. Forman SD, Dougherty GG, Casey BJ, Siegle GJ, Braver TS, Barch DM, Stenger VA, Wick-Hull C, Pizarov LA, Lorensen E. Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 531–7.
156. Lee TM, Zhou WH, Luo XJ, Yuen KS, Ruan XZ, Weng XC. Neural activity associated with cognitive regulation in heroin users: an fMRI study. *Neurosci Lett* 2005; 382: 211–6.
157. Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, O'Brien CP, Childress AR. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 134–42.
158. Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Dougherty DM, Santos RM, Valdes I, Swann AC, Baratt ES, Narayana PA. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 610–7.
159. Lim KO, Choi SJ, Pomara N, Wolkin A, Rotrosen JP. Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 890–5.
160. Gorelick DA, Kim YK, Bencherif B, Boyd SJ, Nelson R, Copersino M, Endres CJ, Dannals RF, Frost JJ. Imaging brain mu-opioid receptors in abstinent cocaine users: time course and relation to cocaine craving. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1573–82.
161. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP, Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997; 19: 591–611.
162. Risinger RC, Salmeron BJ, Ross TJ, Amen SL, Sanfilippo M, Hoffmann RG, Bloom AS, Garavan H, Stein EA. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage* 2005; 26: 1097–108.
163. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Rosenblatt W, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Baldwin RM, Charney DS, Hoffer PB, Kung HF. SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *J Nucl Med* 1995; 36: 1182–90.
164. Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Takei N, Mori N. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1206–14.
165. Tipper CM, Cairo TA, Woodward TS, Phillips AG, Liddle PF, Ngan ET. Processing efficiency of a verbal working memory system is modulated by amphetamine: an fMRI investigation. *Psychopharmacology* 2005; 180: 634–43.
166. Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA. Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 761–8.
167. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenza J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis* 2000; 19: 1–22.
168. Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 23: 107–18.
169. Pillay SS, Rogowska J, Kanayama G, Jon DI, Gruber S, Simpson N, Cherayil M, Pope HG, Yurgelun-Todd DA. Neurophysiology of motor function following cannabis discontinuation in chronic cannabis smokers: an fMRI study. *Drug Alcohol Depend* 2004; 76: 261–71.
170. Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26: 533–42.
171. Bolla KI, Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2005; 26: 480–92.
172. Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, Lee GS, Smith EC, Huang JC, Bota RG, Bartzokis G, London ED. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 77–84.
173. Salokangas RK, Vilkinen H, Ilonen T, Taiminen T, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Alanen A, Syvalahti E, Hietala J. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 632–4.
174. Dagher A, Bleicher C, Aston JA, Gunn RN, Clarke PB, Cummin P. Reduced dopamine D1 receptor binding in the ventral striatum of cigarette smokers. *Synapse* 2001; 42: 48–53.
175. Zubieta JK, Heitzeg MM, Xu Y, Koeppel RA, Ni L, Guthrie S, Domino EF. Regional cerebral blood flow responses to smoking in tobacco smokers after overnight abstinence. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 567–77.
176. Due DL, Huettel SA, Hall WG, Rubin DC. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 954–60.
177. Smolka MN, Buhler M, Klein S, Zimmermann U, Mann K, Heinz A, Braus DF. Severity of nicotine dependence modulates cue-induced brain activity in regions involved in motor preparation and imagery. *Psychopharmacology* 2006; 184: 577–88.
178. Jacobsen LK, D'Souza DC, Mencl WE, Pugh KR, Skudlarski P, Krystal JH. Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 850–8.
179. Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grusser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Buchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nature Neurosci* 2005; 8: 20–1.
180. Small GW. Brain-imaging surrogate markers for detection and prevention of age-related memory loss. *J Mol Neurosci* 2002; 19: 17–21.



Dr. med. Peter Kalus

Geboren 1963. Medizinstudium in Bonn und Frankfurt/Main. Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an der Universität Frankfurt/Main. Weiterbildung zum Facharzt für Psychiatrie an der Universität Würzburg. Neuro-radiologische Ausbildung am Inselspital Bern. Oberarzt in der Psychiatrischen Universitätsklinik Bern. Derzeit Leitender Oberarzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im SHK, Berlin. Forschungstätigkeiten im Bereich Pathogenese und Diagnostik der Schizophrenie und der Alzheimer-Demenz.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)