

T. Stegemann¹
M. Heimann²
P. Düsterhus¹
M. Schulte-Markwort²

Diffusion Tensor Imaging (DTI) und seine entwicklungspsychiatrische Bedeutung

Diffusion Tensor Imaging (DTI) and its Importance for Exploration of Normal or Pathological Brain Development

Originalarbeit

Zusammenfassung

Diffusion Tensor Imaging (DTI) ist ein Verfahren, das In-vivo-Aussagen über die Integrität der weißen Substanz (Anisotropie) und den Verlauf von Nervenfaserverbindungen (Fiber tracking) im Gehirn erlaubt. Dies geschieht mittels nicht-invasiver auf Kernspintomographie beruhender Untersuchungsmethoden. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die Methodik und die aktuellen Anwendungsmöglichkeiten der Diffusionsbildgebung. Berücksichtigt werden dabei Studien der letzten 10 Jahre bezogen auf relevante Krankheitsbilder aus dem Gebiet der Neuropsychiatrie und Kinder- und Jugendpsychiatrie. Der Beitrag bietet darüber hinaus eine Übersicht über die im Bereich Neurologie, Traumatologie und Onkologie durchgeführten DTI-Studien im Kinder- und Jugendalter, die Gehirn- oder ZNS-Veränderungen als Untersuchungsgegenstand aufwiesen. Ein besonderer Fokus liegt auf der Bedeutung dieser Methode für die Erforschung von regulären und pathologischen Hirnreifungsprozessen.

Abstract

Diffusion tensor MR imaging (DTI) can provide in vivo unique information on integrity of white matter structures (anisotropy) and connectivity (fiber tracking) in the human brain. This is made possible by means of non-invasive MR-based technique. The purpose of this article is to review the method and the current applications of diffusion tensor MR imaging. Studies of the past decade featuring relevant neuropsychiatric disorders as well as disorders in child psychiatry are reviewed. Furthermore, this report offers a summary of DTI-studies in children and adolescents showing alterations in brain or CNS structures including neurological, traumatological and oncological investigations. In particular, it focuses on the importance of this method with respect to exploration of normal and pathological brain development.

Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT, MRI oder Kernspintomographie) ermöglicht es, das Gehirn und seine Strukturen nicht invasiv und ohne Strahlenbelastung zu untersuchen. Methodische Weiterentwicklungen erlauben inzwischen auch Rück-

schlüsse auf die neuronale Aktivität (funktionelle Magnetresonanztomographie, fMRT), den Metabolismus (MR-Spektroskopie) und auf die Mikrostruktur des Gehirns (Diffusion Tensor Imaging, DTI). Letzteres Verfahren, das Diffusion Tensor Imaging, stellt eine Weiterentwicklung der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung dar [1].

Institutsangaben

¹ Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg (Direktor: Prof. Dr. P. Riedesser)

² Klinik und Poliklinik für Kinderpsychosomatik, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg (Direktor: Prof. Dr. M. Schulte-Markwort)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Schulte-Markwort · Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf · Zentrum Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin · Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychosomatik · Martinistr. 52 · 20246 Hamburg · E-mail: schulte.markwort@uke.uni-hamburg.de

Bibliografie

Fortschr Neurol Psychiatr © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-870948 · Online-Publikation: 2005
ISSN 0720-4299

Die Methode des DTI eröffnet neue Möglichkeiten für die Erforschung von Erkrankungen mit Störungen der Hirnentwicklungs- und Reifungsprozesse (z.B. Migration, Synaptogenese und Pruning [2]).

Obwohl die diffusionsgewichtete MR-Messmethode bereits Mitte der 80er Jahre entwickelt wurde [3], findet sie nur allmählich Eingang in die neuropsychiatrische Klinik und Forschung. Einige englischsprachige Übersichtsarbeiten geben einen guten Einblick in den Forschungsstand auf diesem Gebiet [4–7]. Allerdings lässt sich in keiner dieser Arbeiten eine systematische Übersicht über die inzwischen zahlreichen DTI-Studien mit Probanden und Patienten im Kindes- und Jugendalter finden. Ebenso wenig wurden DTI-Untersuchungen bisher in Übersichtsarbeiten zu bildgebenden Verfahren in der Kinder- und Jugendpsychiatrie [8–11] berücksichtigt.

Die vorliegende Arbeit gibt neben einer Einführung in die Grundlagen des Diffusion Tensor Imaging einen Überblick über die bis zum September 2004 veröffentlichten Studien zu kinder- und jugendpsychiatrisch relevanten Erkrankungen und Fragestellungen.

Methodik

Die Literatur-Recherche erfolgte über computergestützte Datenbanken (Medline). Berücksichtigt wurden Artikel, die zwischen Januar 1990 und September 2004 publiziert wurden.

Grundlagen des Diffusion Tensor Imaging

Das Prinzip des Diffusion Tensor Imaging beruht auf den unterschiedlichen Diffusionseigenschaften von Wassermolekülen in Abhängigkeit von ihrer Umgebung. Moleküle in einer Flüssigkeit befinden sich aufgrund temperaturabhängiger kinetischer Eigenschaften in ständiger Bewegung, der Brown'schen Molekularbewegung. Für ein einzelnes Molekül lässt sich dabei nicht vorhersagen, in welche Richtung oder wie weit es sich in einer bestimmten Zeit von seinem ursprünglichen Aufenthaltsort fortbewegen wird (Abb. 1a). Betrachtet man jedoch viele Moleküle zugleich, so erkennt man, dass diese im Durchschnitt in alle Richtungen gleich schnell diffundieren (Abb. 1b).

Dieses Phänomen wird als isotrope Diffusion bezeichnet und lässt sich im Gehirn z.B. in den Liquorräumen finden. In der wei-

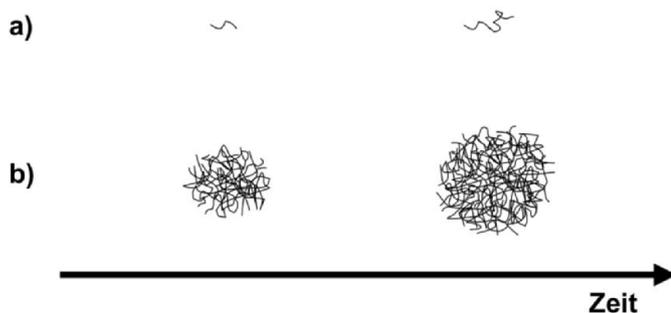


Abb. 1a u. b Brown'sche Molekularbewegung.

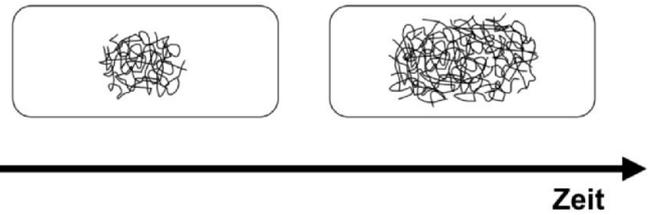


Abb. 2 Anisotrope Diffusion.

ßen Substanz, die vor allem aus den lang gestreckten Axonen von Nervenzellen besteht, liegen davon sich unterscheidende Diffusionseigenschaften vor. Die dort vorhandenen Wassermoleküle werden durch strukturelle Barrieren wie Zellmembranen und Myelinscheiden an der gleichmäßigen Diffusion gehindert. Sie bewegen sich schneller in der Längsrichtung der Axone, als quer zu diesen (Abb. 2), weswegen man von anisotroper Diffusion spricht.

DWI und DTI

Die Vorläufermethode des Diffusion Tensor Imaging ist das 1986 von Le Bihan u. Mitarb. entwickelte diffusion-weighted imaging (DWI). Hierbei werden pro Schicht zwei Aufnahmen gemacht. Die erste ist eine nicht diffusionsgewichtete Aufnahme (in der Regel eine T2-Wichtung). Dann wird ein zusätzlicher Gradient hinzugeschaltet und erneut eine Aufnahme gemacht. Je weiter sich in der Zeit zwischen den beiden Aufnahmen die Wassermoleküle von ihrem ursprünglichen Aufenthaltsort entfernt haben, desto stärker ist die Abnahme des Signals. Im Liquor, in dem die Wassermoleküle in ihrer Bewegung kaum beeinträchtigt werden, ergibt sich daraus eine sehr starke Signalreduktion, so dass dieser im Bild dunkel erscheint. Die weiße Substanz hingegen, in der die Wassermoleküle durch die strukturierte Anordnung des Gewebes in ihrer Diffusion stark eingeschränkt sind, stellt sich in der Aufnahme hell dar.

Aus der Stärke der Signalabnahme lässt sich ein Maß für die durchschnittliche Diffusionsgeschwindigkeit der Wassermoleküle in der Richtung des geschalteten Gradienten errechnen, genannt ADC (apparent diffusion coefficient; scheinbarer Diffusionskoeffizient). Der Nachteil des DWI ist, dass man nur beschränkte Information über die Richtung der Diffusion erhält.

Dieser Nachteil besteht beim Diffusion Tensor Imaging [12] nicht mehr. Hier werden pro Schicht mindestens sieben Aufnahmen gemacht. Die erste ist ebenfalls eine T2-gewichtete Aufnahme. Für die weiteren sechs wird jeweils ein Gradient in bestimmter Richtung zusätzlich geschaltet. Man erhält daher pro Bildelement (Voxel) für jede der sechs Richtungen im Raum einen Diffusionskoeffizienten (Abb. 3).

Grundsätzlich kann mittels DTI zwei Fragestellungen nachgegangen werden: zum einen der nach der Beschaffenheit (Integrität) der weißen Substanz und zum anderen der nach dem Faserverlauf von Nervenbahnen. Für die bildliche Umsetzung der ersteren gibt es verschiedene Möglichkeiten, um den Grad der Anisotropie zu bestimmen. Die Anisotropie kann dabei Werte zwischen 0 (reine isotrope Diffusion) und 1 (reine anisotrope Diffu-

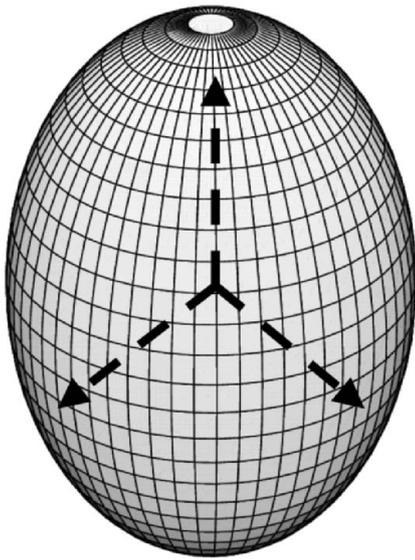


Abb. 3 Darstellung der Diffusionsachsen als Ellipsoid.

sion) annehmen. Die zwei gebräuchlichsten Methoden sind die relative Anisotropie (RA) und die fraktionelle Anisotropie (FA). Beide Verfahren geben Auskunft darüber, in wie weit die Diffusionswerte in einer bestimmten Richtung im Raum sich vom mittleren Diffusionskoeffizienten unterscheiden. Hieraus ergibt sich ein Maß für die Stärke der Anisotropie ohne Berücksichtigung der Vorzugsrichtung. Dabei liefert der Grad der Anisotropie Informationen über die strukturelle Integrität der weißen Substanz. So nimmt z. B. die Anisotropie bei ischämischen Prozessen im Gehirn oder bei der Multiplen Sklerose ab.

Eine Schwierigkeit des Diffusion Tensor Imaging ist die starke Anfälligkeit für Bewegungsartefakte. DTI beruht auf der Messung von diffundierenden Molekülen, so dass nicht nur grobe Kopfbewegungen zu Signalauslöschungen führen können, sondern auch kleinste Bewegungen innerhalb des Gehirns, ausgelöst z. B. durch den Pulsschlag. Um diese Bewegungsartefakte zu minimieren, werden die Aufnahmen meist in Single-Shot-Technik durchgeführt. Das bedeutet, die Aufnahme einer Schicht (z. B. 128×128 Voxel) erfolgt durch eine einmalige Anregung (single-shot) im Gegensatz zu Multi-Shot-Verfahren, wie z. B. bei der Aufnahme eines T1-gewichteten Bildes.

Der Vorteil von Single-Shot-Aufnahmen ist, dass diese sehr robust gegenüber Bewegungsartefakten sind. Manche Sequenzen, so z. B. das am häufigsten verwendete echo-planar-imaging (EPI), sind jedoch anfällig für Magnetfeldinhomogenitäten (Suszeptibilitätsartefakte), wie sie beispielsweise an Übergängen zwischen Luft, Gehirn und Knochen entstehen. Andere Sequenzen, z. B. die STEAM-Sequenz, sind hierfür weniger empfindlich. Eine weitere Limitierung der Single-Shot-Technik liegt in der Begrenzung der räumlichen Auflösung.

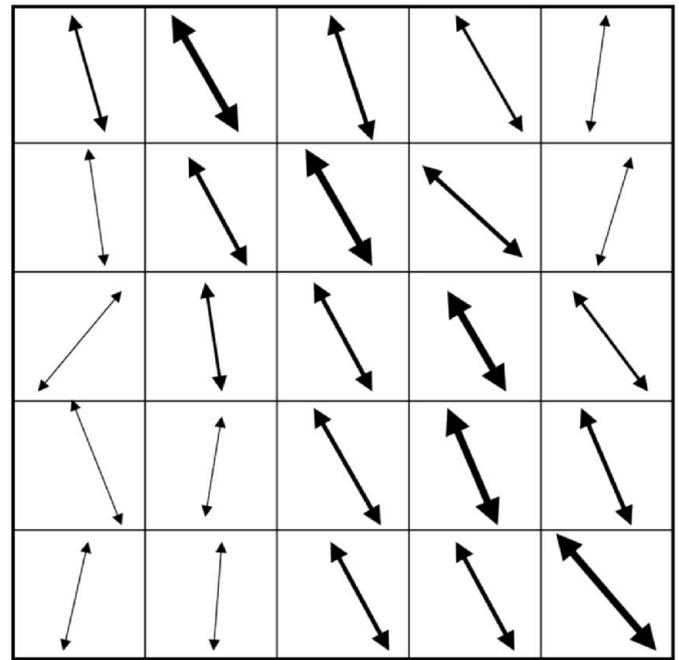


Abb. 4 Schematische Darstellung des Fiber Tracking.

Fiber tracking

Eine Möglichkeit der Darstellung von Nervenverbindungen durch DTI ist das Fiber tracking, mit dem Nervenfaserverläufe in der weißen Substanz in vivo rekonstruiert werden können und somit Informationen über die Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnarealen generiert werden können. Ausgehend von einem Startpunkt folgt man der Hauptdiffusionsrichtung innerhalb eines Voxels. Dann betrachtet man das in dieser Richtung benachbarte Bildelement und bestimmt erneut die Richtung des größten Diffusionskoeffizienten usw., bis man an ein Voxel mit sehr niedriger Anisotropie stößt. Der dabei durchlaufene Weg der Hauptdiffusionsrichtung wird markiert (Abb. 4). Die verschiedenen Richtungen im Raum können farbkodiert dargestellt werden.

Zwei wesentliche Probleme gilt es hierbei jedoch zu berücksichtigen: Zum einen können nur relativ dicke Nervenfasern rekonstruiert werden. Das Volumenelement eines diffusionsgewichteten Bildes (Voxel) beträgt in der Regel $2 \times 2 \times 5$ mm oder $3 \times 3 \times 3$ mm. Im Vergleich zu den zu untersuchenden Strukturen ist somit ein Voxel relativ groß. Durchläuft eine Nervenfaser, die wesentlich kleiner ist, ein Voxel, wird der gemessene Hauptdiffusionskoeffizient nicht eindeutig in Richtung dieser Nervenfaser verlaufen, da er auch vom umliegenden Gewebe beeinflusst wird.

Das zweite Problem stellen Kreuzungen und Abzweigungen von Nervenfasern dar, wodurch es zu falschen Zuordnungen kommen kann. Neuere Ansätze, die eine Tensor-Berechnung höherer Ordnung erlauben, bieten die Möglichkeit, der Lösung dieser Problematik näher zu kommen. Um Fiber tracking sinnvoll anzuwenden, bleiben anatomische Vorkenntnisse und Vorannahmen jedoch unerlässlich.

DTI unter Aspekten der Hirnentwicklung

Die Diffusionstensor-Bildgebung ist nicht nur hochrelevant für die Planung und Begleitung von Biopsien und Operationen, sondern auch für die Diagnostik von Erkrankungen der weißen Substanz sowie für die Grundlagenforschung in Bezug auf Reifung und Alterung des Gehirns.

Bei Kindern zeigt sich mit zunehmendem Lebensalter eine Zunahme der Anisotropie bei gleichzeitiger Abnahme des ADC (apparent diffusion coefficient), wobei die Anisotropie dem Muster der Myelinisierung folgt [13]. Schneider u. Mitarb. [14] beschreiben denselben Effekt in ihrer Untersuchung an 52 Kindern im Alter zwischen 1 Tag und 16 Jahren und vermuten eine Abhängigkeit der Zunahme der Fraktionellen Anisotropie (FA) von der Kompaktheit und dem Myelinisierungsgrad der weißen Substanz. Allerdings nimmt die Anisotropie schon zu, bevor die Myelinisierung weiter fortgeschritten ist [15,16]. Offenbar spielt beim Rückgang des Diffusionskoeffizienten auch die Reifung der neuronalen und glialen Zellen bei gleichzeitiger Größenzunahme eine Rolle – neben der Myelinisierung und der Abnahme des globalen Wassergehalts im Gehirn [17]. In der kompakten weißen Substanz (corpus callosum, capsula interna sowie pedunculus cerebri) nimmt die Anisotropie bis zum 6. Lebensjahr deutlicher zu als in der nicht kompakten (corona radiata und periphere weiße Substanz) [18], was als Hinweis auf eine stärkere Myelinisierung in der kompakten weißen Substanz gewertet wird. Im Vergleich zwischen 10-jährigen Kindern und Erwachsenen im Alter von 27 Jahren zeigt sich für die frontale weiße Substanz eine deutlich geringere Anisotropie bei den Kindern, was als Ausdruck einer geringeren Myelinisierung gewertet wird [19]. In einer Untersuchung an Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 5 und 18 Jahren zeigt sich eine analoge Zunahme der Anisotropie für die Capsula interna, den linken Fasciculus arcuatus, den rechten Fasciculus longitudinalis inferior und den Kortikospinaltrakt [20]. Über Geschlechtseffekte können bisher wenig Aussagen gemacht werden. In einer Untersuchung von Giedd u. Mitarb. [21] ließen sich in Bezug hierauf keine Unterschiede für den mittleren Sagittalbereich des Corpus callosum finden.

Im Vergleich von Frühgeborenen und Neugeborenen lassen sich neben den unterschiedlichen Volumina für die sensomotorische, parieto-okzipitale und inferiore okzipitale graue Substanz auch Korrelationen zwischen den Scores der kognitiven Subskalen der Bayley-Skalen und dem Volumen der weißen Substanz in der rechten sensomotorischen und der mittleren Temporalregion finden [22]. Allerdings sind diese Ergebnisse als vorläufig zu bezeichnen, weil die untersuchten Kinder u.a. mit Steroiden behandelt waren, was Auswirkungen sowohl auf die graue als auch auf die weiße Substanz haben könnte [23].

Bei Frühgeborenen (> 1800 g) mit Zerebraldparese konnte mit DTI eine signifikante Reduktion der Anisotropie im Bereich der Capsula interna posterior nachgewiesen werden [24].

Alterseffekte korrelieren offensichtlich gut mit einzelnen Parametern des DTI. In einer Untersuchung an 89 gesunden Probanden im Alter zwischen 11 und 76 Jahren konnte sowohl für den Diffusionskoeffizienten als auch für die fraktionelle Anisotropie ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter gezeigt werden

[25]. Allerdings waren die Altersgruppen mit Schritten von 10 Jahren besonders für die Gruppe der Kinder und Jugendlichen sehr groß. Werden Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 5 und 18 Jahren in einer ausreichend großen Zahl (N = 200) untersucht, so zeigt sich eine profunde Interaktion zwischen der Variabilität von Gehirnstrukturen und der normalen Entwicklung sowohl der grauen als auch der weißen Substanz [26]. Altersspezifische und -abhängige Variationen sollten daher bei zukünftigen Fragestellungen der Bildgebung im Kindesalter berücksichtigt werden.

Kinder mit Entwicklungsverzögerungen (N = 40) zeigen eine verminderte Anisotropie in allen Regionen der weißen Substanz und eine Zunahme der Diffusionskonstanten, was als Hinweis auf eine verzögerte oder unterbrochene bzw. unvollständige Myelinisierung der Axone der weißen Substanz dieser Kinder interpretiert werden könnte [27]. Die Hypothese, dass DTI-Messungen einen Rückschluss auf Myelinisierungsprozesse erlauben, konnte somit auch anhand einer entsprechenden klinischen Stichprobe untermauert werden. Obwohl diese Hinweise nicht nur auf Gehirnregionen der motorischen Areale und solche, die mit der Sprachverarbeitung in Verbindung zu bringen sind, beschränkt sind, ist insgesamt bei der Interpretation der bisherigen Datenlage eine gewisse Zurückhaltung und Vorsicht geboten.

Mittels DTI lassen sich der Reifung analoge Veränderungen auch für das Alter abbilden: Demyelinisierungsprozesse und eine Zunahme an Extrazellulärraum korrelieren mit abnehmender Anisotropie [28].

Bei hirnverletzten Kindern können Untersuchungen mit DTI sehr viel genauer und differenzierter die Veränderungen auf mikrostruktureller Ebene zeigen, als dies mit strukturellem MRT möglich ist [29]. Zeigen sich im MRT bei einem Kind mit Hemiparese nur die traumatischen Hämorrhagien, so werden mittels DTI zusätzlich mikrostrukturelle Abweichungen im Hirnstamm deutlich. Eine Abnahme der Anisotropie im DTI zeigt sehr viel früher als andere Techniken Hinweise auf Gehirnverletzungen [30].

DTI bei Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Erste klinische Untersuchungen mit diffusionsgewichteter MR (DWI) wurden Anfang der 1990er Jahre durchgeführt. Untersucht wurden vor allem Veränderungen der weißen Substanz infolge von ischämischen Geschehen [31], bei epileptischen Erkrankungen [32] sowie zur Differenzialdiagnose bei Tumorerkrankungen [33]. Zeitgleich wurde das Potenzial der neuen Methode in Bezug auf Fragestellungen der Hirnentwicklung erkannt und in Studien zu Hirnreifungs- und Myelinisierungsprozessen aufgegriffen [34]. Eine Übersicht zum theoretischen Hintergrund und zur klinischen Bedeutung des DWI in der Neuropädiatrie bietet eine Arbeit von Beaulieu u. Mitarb. [35].

Eine Übersicht zu den bislang durchgeführten DTI-Studien bei Kindern und Jugendlichen zeigt Tab. 1.

Tab. 1 DTI-Studien bei Kindern und Jugendlichen

Themenbereich	Autor, Jahr	Anzahl/Alter der Probanden und/oder Patienten	Untersuchungsgegenstand
normale Entwicklung	Mukherjee u. Mitarb., 2001	153/1 Tag – 11 Jahre	normale Gehirn-Reifung während Kindheit und reversible posteriore Leukoenzephalopathie
	Schmithorst u. Mitarb., 2001	33/5 – 18 Jahre	Korrelation von Diffusivität und Anisotropie der weißen Substanz mit Alter während Kindheit und Adoleszenz
	Mukherjee u. Mitarb., 2002	167/31. Gestationswoche – 11 Jahre	normale humane Gehirn-Reifung
	McGraw u. Mitarb., 2002	66/4 Tage – 71 Monate (= 5,11 Jahre)	normale Anisotropie-Veränderungen im Säuglings- und Kindesalter
	Miller u. Mitarb., 2003	keine Angaben/26. Gestationswoche – 16 Jahre	normale Gehirn-Reifung
	Schneider u. Mitarb., 2004	52/1 Tag – 16 Jahre	Veränderung des Isotropen Diffusionskoeffizienten (\hat{D}) und der FA während der normalen Hirnentwicklung
Neo- und Perinatalogie	Arzoumanian u. Mitarb., 2003	137/34. – 42. Gestationswoche und follow-up 18 – 24 Monate	prospektive Studie mit MRT und DTI bei einer Frühgeborenen-Gruppe
	Nagy u. Mitarb., 2003	19/Durchschnittsalter 11 Jahre	frühgeborene Kinder mit persistierenden Veränderungen der weißen Substanz im follow-up
	Glenn u. Mitarb., 2003	8/10 Monate – 3,10 Jahre	Größere Asymmetrie der Pyramidenbahn bei Patienten mit kongenitaler Hemiparese
	Als u. Mitarb., 2004	13/28. – 33. Gestationswoche	Einfluss des Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) auf Hirnfunktion und -struktur von Frühgeborenen
	Lee, S.K. u. Mitarb., 2004	3/7 Tage – 22 Monate	Fallberichte von Patienten mit Dysgenese des Corpus callosum
	Maas u. Mitarb., 2004	2/25. – 27. Woche post menstruationem	Untersuchung von Diffusivität und Anisotropie (ADC und FA) bei extrem Frühgeborenen erlaubt Beurteilung der frühen Reifungs- und Differenzierungsprozesse des Gehirns
	Majoie u. Mitarb., 2004	1/8 Tage	Vergleich von konventionellem MRT, DWI und DTI bei einem Fall von neonataler Citrullinämie
	Partridge u. Mitarb., 2004	14/24. – 36. Gestationswoche	verbesserte Detektion und Quantifizierung nicht-myelinisierter Faserverbindungen mittels einer neuen DTI-Aquirierung und -analyse
	Seghier u. Mitarb., 2004	1/3 Monate	Kombination von fMRI und DTI bei perinatalem unilateralem Insult
	(Kinder- und Jugend)Psychiatrie	Naidu u. Mitarb., 2001	keine Angaben
	Barnea-Goraly u. Mitarb., 2003	10/13 – 22 Jahre	fragiles X-Syndrom
	Filippi u. Mitarb., 2003	20/2 – 8 Jahre	Entwicklungsverzögerung
	Barnea-Goraly u. Mitarb., 2004	7 + 9/10 – 17 Jahre	Autismus
	Kumra u. Mitarb., 2004	12 + 9/12 – 18 Jahre	Early-Onset Schizophrenie
Neuropädiatrie/Neurologie	Guo u. Mitarb., 2001	8/3 Wochen – 3 Jahre	Morbus Krabbe
	Ito u. Mitarb., 2001	11/7 – 19 Jahre	X-ALD (X-chromosomale Adrenoleukodystrophie)
	Eichler u. Mitarb., 2002	11/7 – 21 Jahre	X-ALD: Vergleich mit Spektroskopie
	Hoon u. Mitarb., 2002	2 und 2 gesunde Kontrollen/6 Jahre	Periventriculäre Leukomalazie
	Mori u. Mitarb., 2002	1/17 Jahre	DTI-basiertes Axonal tracking bei X-ALD
	Schneider u. Mitarb., 2003	3/9 – 13 Jahre	ALD
	Jerger u. Mitarb., 2004	2/10 Jahre	Korrelation von ERPs und DTI bei einem weiblichen Zwillingsspaar mit Auditory Processing Disorder (APD)
	Khong u. Mitarb., 2004	11 + 10/1 – 18 Jahre	Waller-Degeneration bei chronischem MCA-Infarkt
	Mezzapesa u. Mitarb., 2004	13 + 10/7 – 16 Jahre	Early-Onset Multiple Sklerose
	Peng u. Mitarb., 2004	7/5 Monate – 15 Jahre	tuberöse Sklerose
Traumatologie	Field u. Mitarb., 2003	1/14 Monate	traumatisches Hirnödäm (Fallbericht)
	Hendler u. Mitarb., 2003	20/12 – 64 Jahre	Kombination von MRT und DTI zur Segregation weißer und grauer Substanz bei Hirnläsionen
Onkologie	Lee u. Mitarb., 2003	2/4 Jahre	mikrostrukturelle Auffälligkeiten bei Kindern mit Schädelhirntrauma
	Gauvain u. Mitarb., 2001	12/2 – 14 Jahre	Anwendung von DTI in der Klassifikation pädiatrischer Hirn-Tumore
	Khong u. Mitarb., 2003	9/3 – 19 Jahre	behandlungsinduzierte Veränderungen der weißen Substanz beim Medulloblastom
Varia und Methodik	Tummala u. Mitarb., 2003	2/15 und 10 Jahre	bildgebungsgestützte Hirntumorresektion
	Robertson u. Mitarb., 1999	10/2 Tage – 16 Jahre	MR-LS Diffusion; diverse Krankheitsbilder
	Barnea-Goraly u. Mitarb., 2003	19 + 19/7 – 21 Jahre	velokardiofaziales Syndrom
	Olesen u. Mitarb., 2003	23/8 – 18 Jahre	Kombination von DTI und fMRI

Schizophrenie

Es liegen derzeit 21 Studien vor, die mithilfe des Diffusion Tensor Imaging (DTI) strukturelle Veränderungen der Nervenfaserbündel bei Schizophrenie-Erkrankten untersuchen. Die Untersuchungen wurden in allen bis auf einer dieser Studien [49] an erwachsenen Patienten durchgeführt.

Konsistente Ergebnisse quantitativer MRT-Untersuchungen zeigen bei erwachsenen schizophrenen Patienten eine Reduktion des globalen Hirnvolumens und eine Ventrikel-Erweiterung. Mehler und Warnke [68] weisen in diesem Zusammenhang in einem Überblick auf die Notwendigkeit von Bildgebungsstudien bei Jugendlichen und Kindern hin. Da die physiologische Weitung des Ventrikelsystems in der frühen Adoleszenz stattfindet [69], müsste die vulnerable Phase für pathologische Ventrikel-Erweiterung mit Erreichen des Erwachsenenalters abgeschlossen sein. Hier stellt sich für Mehler und Warnke die Frage nach einem ätiologischen Zusammenhang auch für eine Manifestation der Schizophrenie im Erwachsenenalter.

In MRT-Untersuchungen an Erwachsenen konnten wiederholt volumetrische Veränderungen des mittleren und oberen Temporalappens, des Parietallappens sowie subkortikaler Hirnregionen wie den Basalganglien, Thalamus, Cavum septum pellucidum (CSP), Corpus callosum, und dem Kleinhirn, gezeigt werden [70]. Bei Patienten mit einer Erstmanifestation in der Kindheit sind die Unterschiede häufig noch deutlicher. Muster und Ausmaß der Veränderungen könnten mit einer Störung der Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnregionen in Zusammenhang gebracht werden, die mittels fMRI und DTI abbildbar geworden ist, was eine differenziertere Diagnostik erlaubt. So konnten beispielsweise Kalus u. Mitarb. [71] mittels DTI signifikante mikrostrukturelle Änderungen der weißen Substanz in Subregionen des Hippokampus bei einer Patientengruppe nachweisen, was mit volumetrischen Methoden alleine nicht möglich gewesen war. Die mit strukturellem MR gezeigten Größenunterschiede der Hippokampus-Regionen bei Patienten und Gesunden hatten sich als nicht signifikant erwiesen.

Die ersten DTI-Studien zur Schizophrenie stammen aus den späten 90er Jahren [72, 73]. Ausgehend von der psychopharmakologisch hergeleiteten Annahme einer Störung der Verbindung zwischen Frontalhirn und Striatum bei der Schizophrenie untersuchten Buchsbaum u. Mitarb. [72] an fünf chronisch Schizophrenie-Erkrankten die strukturelle Konnektivität. In der DTI-Untersuchung zeigt sich bei den Patienten präfrontal eine signifikant geringere fraktionelle Anisotropie (FA). Durch PET-Untersuchungen ließ sich ein geringerer Korrelationskoeffizient zwischen der Glukose-Metabolisierungsrate des frontalen Kortex und der des Striatums in der Gruppe der Erkrankten feststellen. Dieses Ergebnis wird als Bestätigung der These einer Störung der fronto-striatalen Konnektivität bei der Schizophrenie interpretiert. Lim u. Mitarb. [73] fanden in einer Untersuchung an 10 Schizophrenie-erkrankten US-Soldaten eine reduzierte globale FA ohne entsprechendes Volumendefizit der weißen Substanz. Hoptman u. Mitarb. [74] konnten in einer Studie an 14 männlichen Patienten zeigen, dass eine niedrigere FA im Bereich des rechten inferioren Frontalhirns mit einer erhöhten motorischen

Impulsivität, bzw. bei höheren Werten auch mit einer stärkeren Aggressivität einhergeht.

Foong u. Mitarb. [75] untersuchten an 20 Patienten das Corpus callosum in seiner Funktion als wichtigstem interhemisphärischen Assoziationsbündel. Bei den erkrankten Individuen zeigte sich eine signifikante Abnahme der FA im Splenium, aber nicht im Genu des Corpus callosum. Veränderte Anisotropie im Splenium des Corpus callosum bestätigten Agartz u. Mitarb. [76] in einer Untersuchung an 20 schizophrenen Patienten. Zusätzlich konnte eine Reduktion der FA in der weißen Substanz der Okzipitalregion gezeigt werden.

Auffällig sind zum Teil gegensätzliche Ergebnisse in den nachfolgenden DTI-Untersuchungen. Während einige Studien globale Verringerungen der FA in der weißen Substanz feststellten [77, 78], wurden aus anderen Arbeitsgruppen Studienergebnisse vorgelegt, in denen keine signifikanten Unterschiede zwischen Schizophrenie-Erkrankten und gesunden Probanden gefunden wurden [79, 80]. Steel u. Mitarb. [79] untersuchten mit DTI und Magnetresonanztomographie (MRS) 10 Patienten mit Schizophrenie. Dabei wurde primär die präfrontale Region und zur Kontrolle die Okzipitalregion untersucht. Während die MRS eine nicht signifikante, aber konstante Reduzierung der N-Acetyl-Aspartat (NAA)-Konzentrationen in der Präfrontalregion bei den Erkrankten zeigt, konnten keine Unterschiede der FA mit DTI festgestellt werden. Es wird diskutiert, dass Abweichungen der neuronalen Konnektivität, die in früheren Bildgebungsstudien bei schizophrenen Patienten festgestellt wurden, möglicherweise auf strukturelle Abweichungen zurückzuführen sind. Die reduzierte NAA-Rate in der weißen Substanz der Präfrontalregion könnte Funktionsabweichungen strukturell intakter Neurone widerspiegeln. Die Autoren machen darauf aufmerksam, dass sich die Einschlusskriterien ihrer Untersuchungsgruppe von denen vorangegangener Studien unterscheiden. In ihrer Studie waren weibliche und männliche Probanden zu gleichen Teilen untersucht worden. In der DTI-Untersuchung der weiblichen Probanden zeigt sich keine Reduktion, sondern im Gegenteil eine Erhöhung der FA in der rechten Okzipitalregion. Das Durchschnittsalter mit 34 Jahren ist vergleichsweise niedrig mit einem entsprechend kürzeren durchschnittlichen Krankheitsverlauf von 15 Jahren, was für die Autoren die Frage aufwirft, ob in den vorangegangenen Studien anstatt Ursachen nicht eher die Folgen jahrzehntelanger Schizophrenie-Erkrankung bzw. -Behandlung aufgezeigt wurden. Auch Foong u. Mitarb. [80] konnten frühere Ergebnisse, die Unterschiede der FA im Corpus callosum gezeigt hatten, nicht bestätigen. Die Autoren führen dies neben der kleineren Fallzahl auf die veränderte Analysetechnik zurück, die in der zweiten Untersuchung voxel-basiert war.

Andere Arbeitsgruppen wandten sich den unilateralen Assoziationsfasern zu. So konnten Kubicki u. Mitarb. [81] und Burns u. Mitarb. [82] eine signifikante Verringerung der FA im linken Fasciculus uncinatus zeigen. Die Studie von Kubicki u. Mitarb. [81] zeigt bei einer Gruppe männlicher Patienten eine Verringerung der bei Gesunden gefundenen Links>Rechts-Asymmetrie der FA. Burns [82] demonstrierte in einer gemischt geschlechtlichen Gruppe zusätzlich eine verringerte FA im Fasciculus arcuatus. Eine weniger stark ausgeprägte Hemisphären-Asymmetrie verschiedener anderer Hirnareale (z.B. anteriores Corpus callosum)

bzw. eine Aufhebung der Seitendifferenzen im Fasciculus uncinatus bei Schizophrenie-Patienten legten Park u. Mitarb. [83] in ihrer Studie dar. In einer bemerkenswerten Arbeit von Hubl u. Mitarb. [84] fanden sich bei schizophrenen Patienten mit akustischen Halluzinationen im Vergleich zu schizophrenen Patienten ohne Halluzinationen und zu Gesunden signifikant höhere FA-Werte im temporo-parietalen Abschnitt des Fasciculus arcuatus und in Teilen des anterioren Corpus callosum. Dies wird von den Autoren dahingehend interpretiert, dass diese pathologischen Veränderungen der weißen Substanz bei Patienten mit häufig auftretenden Halluzinationen dazu führen, dass innere Stimmen („inner speech“) eine abnorme Koaktivierung von Hirnarealen zur Folge haben, die normalerweise mit der Verarbeitung externer Stimuli assoziiert sind. Dies könnte eine Erklärung für die Probleme mancher schizophrenen Patienten sein, selbstgenerierte Gedanken von externen Stimuli zu unterscheiden.

Veränderungen im Bereich des Cingulums im Sinne einer reduzierten FA werden sowohl von einer chinesischen Arbeitsgruppe um Zhang [85,86] als auch von Kubicki u. Mitarb. [87] beschrieben. Eine weitere Struktur, in der bei Schizophrenie-Patienten eine Verringerung der FA gefunden wurde, stellen die mittleren Kleinhirnstiele dar [88], während in einer früheren Arbeit Wang u. Mitarb. [89] keine Unterschiede zu Gesunden detektieren konnten.

In der bislang einzigen DTI-Studie, in der Jugendliche mit einer Early-Onset-Schizophrenie (EOS) untersucht wurden, fanden Kumra u. Mitarb. [49] bei den adoleszenten Patienten (N = 12) eine signifikant reduzierte FA bilateral im frontalen Bereich auf Höhe der AC-PC-Ebene (Verbindungsline zwischen vorderer und hinterer Commissur) sowie rechtshemisphärisch in der Okzipitalregion. Diese Ergebnisse zeigen sich als konsistent mit den Befunden aus den oben erwähnten Erwachsenenstudien [72,73,75,76]. Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der inferioren frontalen FA und der Ausprägung der Negativsymptomatik, wie von Wolkin u. Mitarb. [90] beschrieben, konnten nicht repliziert werden.

Unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen können herangezogen werden, um die reduzierte Integrität von Nervenfaserverbindungen bei der Schizophrenie zu erklären. Eine Postmortem-Studie [91] zeigt eine abnormale Verteilung interstitieller Neurone in der Präfrontal- und Temporalregion während der fetalen Hirnreifung, die eine regelrechte Migration der Neurone und das Einwachsen der Axone in den Cortex während des dritten Trimenons vereitelt. Die Ursache der verringerten FA bei Schizophrenie-Erkrankten mag aber auch auf eine gestörte Myelinisierung zurückgehen, für die es in Postmortem-Studien ebenso Hinweise gibt [92]. Einer anderen – auf genetischen Forschungen basierenden – Hypothese zufolge [93] könnten die gestörten Myelinisierungsprozesse auf eine Dysfunktion der Oligodendrozyten zurückzuführen sein.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass trotz einiger sich widersprechender Einzelresultate, die neben der Heterogenität sehr kleiner Untersuchungsgruppen [68] auch durch die eingeschränkte Vergleichbarkeit unterschiedlicher Analysetechniken begründet sind [80], die Ergebnisse auf einen Verlust der Integrität axonaler Strukturen bei der Schizophrenie hinweisen, die die

Konnektivität zwischen unterschiedlichen Hirnarealen beeinträchtigt. Ob es sich dabei um einen globalen pathologischen Prozess handelt, der die weiße Substanz überall in gleicher Weise verändert, oder ob sich unterschiedliche Einzelprozesse summieren, ist noch ungeklärt. Ebenso bleibt die Frage offen, ob es sich dabei um einen primären oder sekundären Effekt handelt, der möglicherweise als Folge von Störungen innerhalb der grauen Substanz entsteht [79]. Auch eine wechselseitige pathologische Beeinflussung ist nicht auszuschließen.

Zur Beantwortung dieser Fragen sind weiterführende Erstmanifestations- und Longitudinalstudien notwendig, um unterschiedliche klinische Verläufe und Ausdifferenzierungen mit spezifischen strukturellen und/oder funktionellen Veränderungen der weißen Substanz in Bezug setzen zu können.

Lesen-Rechtschreibstörung (Dyslexie)

Als gesichert gilt heute, dass der Dyslexie eine komplexe neurobiologische Störung der sprachverarbeitenden Systeme zugrunde liegt, wobei noch offen ist, welche theoretische Modellannahme mit der heterogenen Datenlage am ehesten in Einklang zu bringen ist. Wood und Flowers [94] diskutieren zwei verschiedene Ansätze: zum einen ein „strong-heterogeneity-paradigm“ und zum anderen ein „converging-pathway-paradigm“. Ersteres ist gekennzeichnet durch die Annahme, dass unterschiedliche genetische Subgruppen mit verschiedenen neurofunktionellen Defiziten assoziiert sind, während im alternativen Modell Defizite unterschiedlicher Art und Lokalisation mit einer gemeinsamen Endstrecke favorisiert werden. In strukturellen CT- und MRT-Untersuchungen sind wiederholt atypische Symmetrien z.B. im Bereich des Planum temporale, des Gyrus angularis, der Pars triangularis und des Frontallappens beschrieben worden (Übersichtsarbeit von Beaton, [95]; Peterson u. Mitarb. [96]; Rumsey u. Mitarb. [97] und Gauger u. Mitarb. [98]). Paulesu u. Mitarb. [99] interpretieren ihre Ergebnisse aus einer funktionellen Studie (PET) dahingehend, dass sie ein „Diskonnektivitätssyndrom“ oder zumindest ein fragmentiertes Aktivitätsmuster als ursächlich für die Dyslexie annehmen. Diese These wird gestützt durch Untersuchungsbefunde von Horwitz u. Mitarb. [100], in denen sich mittels PET eine verminderte Korrelation kortikaler Aktivität zwischen dem Gyrus angularis und inferioren frontalen, extrastriatalen okzipitalen und temporalen Hirnarealen zeigen ließ.

Daran anschließend stellen Klingberg u. Mitarb. [101] die Hypothese auf, dass sich bei Vorliegen einer Konnektivitätsstörung auch Veränderungen der weißen Substanz finden lassen müssten. Sie untersuchten sechs Erwachsene mit einer in der Vorgeschichte diagnostizierten Lesen-Rechtschreibstörung sowie aktuellen legasthenischen Problemen. Mittels DTI ließen sich Unterschiede in der Mikrostruktur der weißen Substanz zwischen dieser und einer Kontrollgruppe mit normaler Lesefähigkeit zeigen. Diese Regionen mit verminderter Anisotropie befanden sich beidseitig in temporo-parietalen Arealen unterhalb der perisylvischen Kortextbereiche. Auf Voxelenebene zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Anisotropie und Lesefähigkeit. Somit ließen sich mittels DTI erstmalig Veränderungen der weißen Substanz bei Dyslexie in vivo darstellen, was mit konventioneller

MRT nicht gelungen war. Kritisch anzumerken bleibt jedoch neben der geringen Fallzahl, dass die Diagnostik der Lese-Rechtsschreibstörung nicht ausreichend ausdifferenziert erfolgte. Wood und Flowers [94] fordern in diesem Zusammenhang eine Berücksichtigung von genetisch charakterisierten Subgruppen, um die oben aufgeworfene Frage der Modellbildung voranzutreiben.

Stottern

Eine Konnektivitätsstörung in Nervenfasern der linken Hemisphäre scheint auch in einem Störungsbild vorzuliegen, das ebenso wie die Dyslexie eine deutliche Jungenwendigkeit aufweist [102]. In Anlehnung an Perkins u. Mitarb. [103] und Bloodstein [104] führen Sommer u. Mitarb. [102] aus, dass die Generierung von flüssigem Sprechen abhängig ist von einer präzisen zeitlichen Synchronisation zwischen den an Phonation, Artikulation und Respiration beteiligten Muskelgruppen. Die Top-Down-Modulation dieses Prozesses erfolgt in Abhängigkeit vom Sprachinhalt, was ein Indikator für die enge Interaktion zwischen Sprechen und Sprache ist. Salmelin u. Mitarb. [105] fanden in einer MEG-Studie Hinweise auf eine Diskonnektivität von kortikalen Arealen der linken Hemisphäre, die in die Synchronisation von motorischem und prämotorischem Kortex involviert sind. Von diesen Ergebnissen ausgehend überprüften Sommer u. Mitarb. [102] die Hypothese einer Konnektivitätsstörung als strukturellem Korrelat für persistierendes Stottern mittels DTI. Die an 15 Erwachsenen erhobenen Daten zeigen eine reduzierte Anisotropie (FA) im Bereich des Operculum fronto-parietale unterhalb der sensomotorischen Repräsentation des Oropharynx in Höhe des zentralen Sulcus. Dies wird von den Autoren dahingehend gedeutet, dass das zeitliche Aktivierungsmuster von prämotorischem und motorischem Kortex gestört ist und es infolgedessen zu einer kompensatorischen Überaktivierung der rechten Hemisphäre, ähnlich den Erholungseffekten bei der Aphasie, kommt.

Obwohl noch viele Fragen zur Ätiogenese dieser Sprechstörung offen bleiben, z. B. warum das Stottern bei der Mehrzahl der betroffenen Kinder wieder verschwindet, bei anderen jedoch persistiert, scheint das DTI eine geeignete Methode zu sein, um diesen Fragen weiter nachzugehen.

Autismus

Eine umfangreiche Übersicht über MRT-Befunde bei Autismus findet sich in dem Artikel von Eliez und Reiss [8]. Einschränkend muss zu den dort zitierten Arbeiten darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den untersuchten Patienten überwiegend um solche aus erwachsenen oder gemischten Stichproben handelt. Insbesondere bei einer Erkrankung, deren Beginn per definitionem im frühen Kindesalter anzusiedeln ist, greift die Kritik von Ernst und Rumsey [9] an einer Verallgemeinerung von Befunden, die lediglich einen Querschnitt innerhalb eines Prozesses darstellen, dessen Ist-Zustand möglicherweise mehr durch Kompensationsmechanismen als durch die ursächliche Läsion oder Funktionsstörung gekennzeichnet ist.

Gerade für Fragestellungen, wie sie sich zum Beispiel aus den heterogenen Befunden zu volumetrischen Hirnveränderungen bei autistischen Patienten ergeben, könnte die Anwendung von DTI mit der Möglichkeit zur genaueren Segmentierung zwischen weißer und grauer Substanz hilfreich sein.

Bisher liegt nur eine Studie von Barnea-Goraly u. Mitarb. [48] vor, die sieben männliche autistische Kinder und Jugendliche mit DTI untersuchten. Sie fanden im Vergleich zu einer Alters-, Geschlechts- und IQ-gematchten Kontrollgruppe (N = 9) eine reduzierte Fraktionelle Anisotropie (FA) in der an die ventro-medialen präfrontalen Cortices angrenzenden weißen Substanz sowie im Bereich des ACC und in den temporo-parietalen Verbindungen. Weitere Cluster mit geringerer Anisotropie konnten bilateral angrenzend an den superioren temporalen Sulcus, beidseitig in Nachbarschaft der Amygdala in den Temporallappen, den okzipito-temporalen Bahnen sowie im Corpus callosum lokalisiert werden. Barnea-Goraly u. Mitarb. schließen daraus, dass diese Läsionen der weißen Substanz von Verbindungen zwischen Arealen, die für soziale Fähigkeiten Relevanz haben, zu dem gestörten sozialen-kommunikativen Verhalten beitragen könnten.

Fragiles X-Syndrom

Von der gleichen Arbeitsgruppe [47] wurde eine Gruppe von 10 Patientinnen im Alter von 13 – 22 Jahren untersucht, die am Fragilen X-Syndrom, nach den Erstbeschreibern auch als Martin-Bell-Syndrom bezeichnet, erkrankt waren. Diese Erkrankung ist zum einen die häufigste Ursache für eine erblich bedingte mentale Retardierung, zum anderen gilt das Fragile X-Syndrom auch als Risikofaktor für die Entwicklung eines frühkindlichen Autismus. Unter männlichen autistischen Kindern findet sich Fragiles X mit einer Häufigkeit von 7%, bei weiblichen von 4%, wobei aber einzelne Studien in diesen Angaben erheblich differieren [106]. Dieser Erkrankung liegt eine singuläre Genmutation auf dem X-Chromosom zu Grunde, die eine verminderte Produktion eines Proteins, des „fragile X mental retardation protein“ (FMRP), bedingt. Eine zu niedrige Konzentration dieses Proteins ist für die typischen Veränderungen beim Fragilen X-Syndrom verantwortlich.

Barnea-Goraly u. Mitarb. [47] untersuchten 10 weibliche Fragiles-X-Syndrom-Patienten im Alter zwischen 13,1 und 22,7 Jahren und 10 alters-gematchte gesunde Probandinnen. Die Gruppe der Fragiles-X-Syndrom-Patienten weist in verschiedenen Hirnregionen eine verminderte Fraktionale Anisotropie (FA) im Vergleich zu den Gesunden auf. Signifikante Gruppenunterschiede in den FA-Werten zeigen sich bilateral im Bereich der sensomotorischen Bahnen sowie vom linksseitigen Nucleus caudatus in Richtung PFC ausstrahlend. Letzterer Befund könnte laut Autoren mit Ergebnissen aus einer Studie von Reiss u. Mitarb. [107] in Zusammenhang gebracht werden, die einen vergrößerten Nucleus caudatus beim Fragilen X-Syndrom fanden. Diese Auffälligkeiten der fronto-caudalen Verbindungen könnten assoziiert sein mit speziellen kognitiven Defiziten sowie den psychiatrischen Manifestationen des Fragilen X-Syndroms. Barnea-Goraly u. Mitarb. diskutieren weiter, ob die gestörte Konnektivität der weißen Substanz im Bereich der sensomotorischen Bahnen nicht als Hin-

weis auf eine frühe Entwicklungsstörung des sensorischen Integrationsprozesses angesehen werden könnte. Diese könnte weitreichende Folgen für die Entwicklung höherer kognitiver Funktionen haben und sich damit z.B. negativ auf Lernprozesse, Sprachentwicklung und soziale Interaktion auswirken. Die Autoren betonen die Wichtigkeit, diesen Hypothesen mithilfe von Fiber-tracking-Techniken weiter nachzugehen. Des Weiteren erscheint es notwendig, auch männliche Patienten zu untersuchen, um die vorläufigen Ergebnisse validieren zu können. Ein weiterer – und nach eigenen Erfahrungen auch nicht untypischer – kritischer Punkt ist, dass sich die Gruppen im Intelligenzquotienten trotz Ausschluss von Probandinnen mit einem IQ > 130 noch signifikant unterscheiden (Mittelwert von 80,5 in der Patienten- gegenüber 115 in der Kontroll-Gruppe). Obwohl die Befunde nach Ansicht der Autoren nicht für eine direkte Korrelation in der Fragiles-X-Syndrom-Gruppe zwischen Veränderungen der weißen Substanz und kognitive Leistungsfähigkeit sprechen, sollte dieser Parameter in weiteren Studien bei der Rekrutierung Berücksichtigung finden.

Essstörungen

Obwohl bei der Anorexia und Bulimia nervosa, als den häufigsten Störungen aus dieser Gruppe, eine Reihe von Auffälligkeiten in strukturellen CT- und MRT-Untersuchungen festgestellt wurden, liegen bisher keine DTI-Studien zu diesen beiden Erkrankungsbildern vor. Dies mag damit zusammenhängen, dass die meisten der bisherigen Befunde, wie Volumenreduktion von Thalamus und Mittelhirn [108], verminderte Größe der Hypophyse [109] oder Sulcus-Verbreiterung mit oder ohne Ventrikelvergrößerung [110,111] eher sekundäre starvationsbedingte Phänomene zu sein scheinen. Neuere Untersuchungen, z.B. eine Longitudinalstudie von Katzman u. Mitarb. [112] zeigten, dass zwar sowohl weiße als auch graue Substanz von der Volumenreduktion betroffen sind, die Veränderungen der grauen Substanz jedoch auch nach Gewichtszunahme im Unterschied zur weißen Substanz nicht reversibel waren. Darüber, inwieweit nun die Veränderungen der weißen Substanz tatsächlich vollständig remittiert sind, könnten Untersuchungen mittels DTI, die mikrostrukturelle Veränderungen berücksichtigen, Aufschluss geben.

ADHD

Nagy u. Mitarb. [38] untersuchten eine Gruppe frühgeborener Kinder im Alter von 11 Jahren mit Aufmerksamkeitsstörung und Hyperaktivität. Diese Symptomkonstellation tritt häufig bei Frühgeborenen auf [113,114]. Ebenso ist bekannt, dass sich im follow-up bei Frühgeborenen verschiedene strukturelle Auffälligkeiten zeigen, wie ein geringeres Hirnvolumen, größere Ventrikel, kleineres Corpus callosum und reduziertes Volumen der weißen Substanz. Die Autoren konnten zeigen, dass diese Subgruppe von Frühgeborenen im Alter von 11 Jahren regional spezifische Läsionen der weißen Substanz aufwies. Diese Areale mit reduzierter fraktioneller Anisotropie betrafen beidseitig Bereiche der Capsula interna sowie das posteriore Corpus callosum. Letzteres Ergebnis ist aber möglicherweise als Effekt des insgesamt verminderten Volumens der weißen Substanz in der Index-Gruppe zu werten.

So vorsichtig diese Befunde in Bezug auf die Pathologie des ADHD auch interpretiert werden müssen, so fügen sich die Ergebnisse doch gut in eine Reihe von Untersuchungen ein (für eine Übersicht siehe Schweitzer u. Mitarb. [87]), die morphologische Abweichungen des Corpus callosum fanden, vor allem jedoch auf Konnektivitätsstörungen in der DLPFC-Schleife, also zwischen präfrontalen Bereichen und den Basalganglien, hinwiesen. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass eine verringerte Anisotropie im Bereich des Nucleus caudatus mit Ausstrahlung in Richtung PFC auch beim Fragilen X-Syndrom gefunden worden war [76], das wie oben beschrieben auch mit Hyperaktivität einhergehen kann.

In ihrer Zusammenfassung von strukturellen und funktionellen Studien zu ADHD kommen Schweitzer und Kollegen [115] zu dem Schluss, dass die bisherigen Ergebnisse auf eine Beteiligung der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schleifen sowie von Lateralitätseffekten hindeuten. Die Autoren schlagen daher den Einsatz von Methoden vor, die mehr Aufschluss über die funktionelle Interaktion der beteiligten Hirnareale geben könnte. Das Fiber-tracking mit DTI könnte eine Möglichkeit sein.

Affektive Erkrankungen

Trotz der Fülle von neurobiologischen Untersuchungen an depressiven Erwachsenen, gibt es erst wenige Studien, in denen Kinder oder Jugendliche mit affektiven Erkrankungen mit bildgebenden Verfahren untersucht wurden. Interessant ist, dass sich in den beiden strukturellen MR-Studien von Steingard u. Mitarb. [116] und Botteron u. Mitarb. [117] ähnliche bzw. identische Veränderungen wie bei depressiven Erwachsenen fanden (u.a. vermindertes Volumen-Index zwischen Frontallappen und Hirn-Gesamtvolumen, größeres Volumen der lateralen Ventrikel und Volumenreduktion des linken subgenualen PFC). Hinweise auf Auffälligkeiten der weißen Substanz fanden sich in einer Fallbeschreibung (14 Jahre alt; erste Episode einer Manie) und einer Untersuchung an 19 Kindern (Durchschnittsalter 11,3 Jahre) mit einer bipolaren Störung von Botteron und Kollegen [118,119]. Diese konnten WMH (white matter hyperintensities) als Zeichen umschriebener Läsionen nachweisen, wie sie bisher nur bei zerebrovaskulären Erkrankungen und bipolarer Erkrankung im Alter bekannt waren. Eine neuere Arbeit [120] beschreibt jedoch Herz-erkrankungen, weibliches Geschlecht, and multiple psychiatrische Aufnahmen (unabhängig von der Diagnose) als signifikante Prädiktoren für WMH.

In den bisher publizierten DTI-Studien zu Depressionen wurden ausschließlich ältere Patienten untersucht (Late-life-Depression). Von Alexopoulos u. Mitarb. [121] wurde der Zusammenhang von Abnormalitäten der weißen Substanz und dem Therapieerfolg einer medikamentösen Behandlung mit einem SSRI untersucht. Dabei zeigte sich, dass das Vorliegen einer geringeren FA in Bereichen lateral zum ACC mit einer niedrigeren Remissionsrate bei den geriatrischen Patienten (N = 13) einherging. Nobuhara u. Mitarb. [122] untersuchten den Einfluss von Elektrokrampftherapie (EKT) auf die FA in frontalen und temporalen Regionen sowie im Corpus Callosum. Dabei stellte sich in einem prä-post-Design eine signifikante Zunahme der FA nach EKT in den frontalen Hirnarealen heraus, die von den Autoren als mögliches Korre-

lat der Besserung der frontostriatalen Dysfunktion infolge der EKT interpretiert wird. In der Studie von Taylor u. Mitarb. [123] an 16 Patienten und 16 Kontrollpersonen zeigte sich, dass mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz im rechten Gyrus frontalis superior, die ihren Ausdruck in einer reduzierten FA finden, mit Late-life-Depression assoziiert sind. Dies bestätigt sich auch nach Korrektur und Kontrolle hinsichtlich Alter, Geschlecht, Bluthochdruck und Herzerkrankungen der untersuchten Gruppe.

Ausblick

DTI ist eine Untersuchungstechnik, die nicht nur in der Pädiatrie und Neurochirurgie an Bedeutung zunehmen wird, sondern auch in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – sowohl in klinischen Fragestellungen als auch in der Grundlagenforschung – eine gute Basis für weiterführende Erkenntnisse liefert. Unserem Verständnis vieler psychischer Erkrankungen unter Entwicklungsaspekten wird eine neue Dimension hinzugefügt. Die unaufwändige, strahlungsfreie und nebenwirkungsarme Technik des DTI wird auch Veränderungen der Konnektivität im Verlauf von Behandlungen zeigen können.

Literatur

- Cercignani M, Horsfield MA. The physical basis of diffusion weighted MRI. *J Neurol Sci* 2001; 186 Suppl 1: 11–14
- Braus DF. Bilder der Seele. *Med Monatsschr für Pharm* 2003; 26 (2): 45–51
- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161 (2): 401–407
- Lim KO, Helpert JA. Neuropsychiatric applications of DTI – a review. *NMR Biomed* 2002; 15 (7–8): 587–593
- Kubicki M, Westin CF, Maier SE, Mamata H, Frumin M, Ersner-Hershey H, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley R, Shenton ME. Diffusion tensor imaging and its application to neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10 (6): 324–336
- Taber KH, Pierpaoli C, Rose SE, Rugg-Gunn FJ, Chalk JB, Jones DK, Hurley RA. The future for diffusion tensor imaging in neuropsychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14 (1): 1–5
- Taber KH, Hurley RA. The role of diffusion tensor imaging in neuropsychiatry. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16: 341–347
- Eliez S, Reiss AL. MRI Neuroimaging of Childhood Psychiatric Disorders: A Selective Review. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41 (6): 679–694
- Ernst M, Rumsey JM. Functional neuroimaging in child psychiatry. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2 (2): 124–130
- Hendren RL, De Backer I, Pandina GJ. Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39 (7): 815–828
- Santosh PJ. Neuroimaging in child and adolescent psychiatric disorders. *Arch Dis Child* 2000; 82 (5): 412–419
- Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66: 259–267
- Neil JJ, Shiran SI, McKinstry RC, Schefft GL, Snyder AZ, Almlí CR, Akbudak E, Aronovitz JA, Miller JP, Lee BC, Conturo TE. Normal brain in human newborns: apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging. *Radiology* 1998; 209 (1): 57–66
- Schneider JF, Il'yasov KA, Hennig J, Martin E. Fast quantitative diffusion-tensor imaging of cerebral white matter from the neonatal period to adolescence. *Neuroradiology* 2004; 46 (4): 258–266
- Engelbrecht V, Scherer A, Rassek M, Witsack HJ, Modder U. Diffusion-weighted MR imaging in the brain in children: findings in the normal brain and in the brain with white matter diseases. *Radiology* 2002; 222 (2): 410–418
- Miller JH, McKinstry RC, Philip JV, Mukherjee P, Neil JJ. Diffusion-tensor MR imaging of normal brain maturation: a guide to structural development and myelination. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180 (3): 851–859
- Sartor K, Hartmann M, Fiebich J, Harting I, Wilhelm T, Heiland S. Normal and Abnormal Water Diffusion in the Brain. *RoFo* 2003; 175 (10): 1317–1329
- McGraw P, Liang L, Provenzale JM. Evaluation of normal age-related changes in anisotropy during infancy and childhood as shown by diffusion tensor imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179 (6): 1515–1522
- Klingberg T, Vaidya CJ, Gabrieli JD, Moseley ME, Hedehus M. Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. *Neuroreport* 1999; 10 (13): 2817–2821
- Schmithorst VJ, Wilke M, Dardzinski BJ, Holland SK. Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion-tensor MR imaging study. *Radiology* 2002; 222 (1): 212–218
- Giedd JN, Rumsey JM, Castellanos FX, Rajapakse JC, Kaysen D, Vaituzis AC, Vauss YC, Hamburger SD, Rapoport JL. A quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. *Brain Res Dev Brain Res* 1996; 91 (2): 274–280
- Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics* 2003; 111 (5 Pt 1): 939–948
- Rivkin MJ. Opening the window into brain development in children more widely with magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2003; 111: 1432–1433
- Arzoumanian Y, Mirmiran M, Barnes PD, Woolley K, Ariagno RL, Moseley ME, Fleisher BE, Atlas SW. Diffusion tensor brain imaging findings at term-equivalent age may predict neurologic abnormalities in low birth weight preterm infants. *Am J Neuroradiol* 2003; 24 (8): 1646–1653
- Rovaris M, Iannucci G, Cercignani M, Sormani MP, de Stefano N, Gerevini S, Comi G, Filippi M. Age-related changes in conventional, magnetization transfer, and diffusion-tensor MR imaging findings: study with whole-brain tissue histogram analysis. *Radiology* 2003; 227 (3): 731–738
- Wilke M, Holland SK. Variability of gray and white matter during normal development: a voxel-based MRI analysis. *Neuroreport* 2003; 14 (15): 1887–1890
- Filippi CG, Lin DD, Tsiouris AJ, Watts R, Packard AM, Heier LA, Ulug AM. Diffusion-tensor MR imaging in children with developmental delay: preliminary findings. *Radiology* 2003; 229 (1): 44–50
- Moseley M. Diffusion tensor imaging and aging – a review. *NMR Biomed* 2002; 15 (7–8): 553–560
- Lee ZI, Byun WM, Jang SH, Ahn SH, Moon HK, Chang Y. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of microstructural abnormalities in children with brain injury. *American J Phys Med Rehabil* 2003; 82 (7): 556–559
- Neil J, Miller J, Mukherjee P, Hüppi PS. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain – a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15 (7–8): 543–552
- Moseley ME, Butts K, Yenari MA, Marks M, de Crespigny A. Clinical aspects of DWI. *NMR Biomed* 1995; 8 (7–8): 387–396
- Otsubo H, Chuang SH, Hwang PA, Gilday D, Hoffman HJ. Neuroimaging for Investigation of Seizures in Children. *Pediatr Neurosurg* 1992; 18: 105–116
- Sartor K. MR imaging of the brain: tumors. *Eur Radiol* 1999; 9 (6): 1047–1054
- Nomura Y, Sakuma H, Takeda K, Tagami T, Okuda Y, Nakagawa T. Diffusional anisotropy of the human brain assessed with diffusion-weighted MR: relation with normal brain development and aging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15 (2): 231–238
- Beaulieu C, D'Arceuil H, Hedehus M, de Crespigny A, Kastrup A, Moseley ME. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: theory and potential applications to child neurology. *Semin Pediatr Neurol* 1999; 6 (2): 87–100
- Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Conturo TE, Lee BC, Almlí CR, McKinstry RC. Normal brain maturation during childhood: developmental trends characterized with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2001; 221 (2): 349–358

- ³⁷ Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Philip JV, Nehra D, Snyder AZ, Conturo TE, Neil JJ, McKinstry RC. Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23 (9): 1445–1456
- ³⁸ Nagy Z, Westerberg H, Skare S, Andersson JL, Lilja A, Flodmark O, Fernell E, Holmberg K, Bohm B, Forsberg H, Lagercrantz H, Klingberg T. Preterm Children Have Disturbances of White Matter at 11 Years of Age as Shown by Diffusion Tensor Imaging. *Pediatr Res* 2003; 54 (5): 672–679
- ³⁹ Glenn OA, Henry RG, Berman JI, Chang PC, Miller SP, Vigneron DB, Barkovich AJ. DTI-Based Three-Dimensional Tractography Detects Differences in the Pyramidal Tracts of Infants and Children With Congenital Hemiparesis. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18: 641–648
- ⁴⁰ Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, Warfield SK, Hüppi PS, Butler SC, Conneman N, Fischer C, Eichenwald EC. Early Experience Alters Brain Function and Structure. *Pediatrics* 2004; 113 (4): 846–857
- ⁴¹ Lee SK, Mori S, Kim DJ, Kim SY, Kim SY, Kim DI. Diffusion tensor MR imaging visualizes the altered hemispheric fiber connection in callosal dysgenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25 (1): 25–28
- ⁴² Maas LC, Mukherjee P, Carballido-Gamino J, Veeraghavan S, Miller SP, Partridge SC, Henry RG, Barkovich AJ, Vigneron DB. Early laminar organization of the human cerebrum demonstrated with diffusion tensor imaging in extremely premature infants. *Neuroimage* 2004; 22: 1134–1140
- ⁴³ Majoie CB, Mourmans JM, Akkerman EM, Duran M, Poll-The B. Neonatal Citrullinemia: Comparison of conventional MR, Diffusion-Weighted, and Diffusion Tensor Findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25 (1): 32–35
- ⁴⁴ Partridge SC, Mukherjee P, Henry RG, Miller SP, Berman JI, Jin H, Lu Y, Glenn OA, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. Diffusion Tensor Imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns. *Neuroimage* 2004; 22: 1302–1314
- ⁴⁵ Seghier ML, Lazeyras F, Zimine S, Maier SE, Hanquinet S, Delavelle J, Volpe JJ, Hüppi PS. Combination of event-related fMRI and diffusion tensor imaging in an infant with perinatal stroke. *Neuroimage* 2004; 21 (1): 463–472
- ⁴⁶ Naidu S, Kaufmann WE, Abrams MT, Pearlson GD, Lanham DC, Fredericksen KA, Barker PB, Horska A, Golay X, Mori S, Wong DF, Yablonski M, Moser HW, Johnston MV. Neuroimaging studies in Rett syndrome. *Brain Dev* 2001; 23 Suppl 1: 62–71
- ⁴⁷ Barnea-Goraly N, Eliez S, Hedeus M, Menon V, White CD, Moseley M, Reiss AL. White matter tract alterations in fragile X syndrome: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Am J Med Genet* 2003; 118b (1): 81–88
- ⁴⁸ Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 2004; 55 (3): 323–326
- ⁴⁹ Kumra S, Ashtari M, McMeniman M, Vogel J, Augustin R, Becker DE, Nakayama E, Gyato K, Kane JM, Lim K, Szeszko P. Reduced Frontal White Matter Integrity in Early-Onset Schizophrenia: A Preliminary Study. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1138–1145
- ⁵⁰ Guo AC, Petrella JR, Kurtzberg J, Provenzale JM. Evaluation of white matter anisotropy in Krabbe disease with diffusion tensor MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2001; 218 (3): 809–815
- ⁵¹ Ito R, Melhem ER, Mori S, Eichler FS, Raymond GV, Moser HW. Diffusion tensor brain MR imaging in X-linked cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2001; 56 (4): 544–547
- ⁵² Eichler FS, Ito R, Barker PB, Mori S, Garrett ES, Zijl PC van, Moser HW, Raymond GV, Melhem ER. Proton MR spectroscopic and diffusion tensor brain MR imaging in X-linked adrenoleukodystrophy: initial experience. *Radiology* 2002; 225 (1): 245–252
- ⁵³ Hoon Jr AH, Lawrie Jr WT, Melhem ER, Reinhardt EM, Zijl PC van, Solaiyappan M, Jiang H, Johnston MV, Mori S. Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia shows affected sensory cortex white matter pathways. *Neurology* 2002; 59 (5): 752–756
- ⁵⁴ Mori S, Kaufmann WE, Davatzikos C, Stieltjes B, Amodei L, Fredericksen K, Pearlson GD, Melhem ER, Solaiyappan M, Raymond GV, Moser HW, Zijl PC van. Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magn Reson Med* 2002; 47 (2): 215–223
- ⁵⁵ Schneider JF, Ilyasov KA, Boltshauser E, Hennig J, Martin E. Diffusion tensor imaging in cases of adrenoleukodystrophy: preliminary experience as a marker for early demyelination? *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24 (5): 819–824
- ⁵⁶ Jerger J, Martin J, McColl R. Interaural Cross Correlation of Event Related Potentials and Diffusion Tensor Imaging in the Evaluation of Auditory Processing Disorder: A Case Study. *J Am Acad Audiol* 2004; 15 (1): 79–87
- ⁵⁷ Khong PL, Zhou LJ, Ooi GC, Chung BH, Cheung RT, Wong VC. The evaluation of Wallerian degeneration in chronic paediatric middle cerebral artery infarction using diffusion tensor MR imaging. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 240–247
- ⁵⁸ Mezzapesa DM, Rocca MA, Falini A, Rodegher ME, Grezzi A, Comi G, Filippi M. A Preliminary Diffusion Tensor and Magnetization Transfer Magnetic Resonance Imaging Study of Early-Onset Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 366–368
- ⁵⁹ Peng SS, Lee WT, Wang YH, Huang KM. Cerebral diffusion tensor images in children with tuberous sclerosis: a preliminary report. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 387–392
- ⁶⁰ Field AS, Hasan K, Jellison BJ, Arfanakis K, Alexander AL. Diffusion tensor imaging in an infant with traumatic brain swelling. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24 (7): 1461–1464
- ⁶¹ Hendler T, Pianka P, Sigal M, Kafri M, Ben-Bashat D, Constantini S, Graif M, Fried I, Assaf Y. Delineating gray and white matter involvement in brain lesions: three-dimensional alignment of functional magnetic resonance and diffusion-tensor imaging. *J Neurosurg* 2003; 99: 1018–1027
- ⁶² Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, Perry A, Neil JJ, Kaufman BA, Hayashi RJ. Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177 (2): 449–454
- ⁶³ Khong PL, Kwong DL, Chan GC, Sham JS, Chan FL, Ooi GC. Diffusion-tensor imaging for detection and quantification of treatment-induced white matter injury in children with medulloblastoma: a pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24 (4): 734–740
- ⁶⁴ Tummala RP, Chu RM, Liu HT, Hall WA. Application of diffusion tensor imaging to magnetic-resonance-guided brain tumor resection. *Pediatr Neurosurg* 2003; 39 (1): 39–43
- ⁶⁵ Robertson RL, Maier SE, Robson CD, Mulkern RV, Karas PM, Barnes PD. MR line scan diffusion imaging of the brain in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20 (3): 419–425
- ⁶⁶ Barnea-Goraly N, Menon V, Krasnow B, Ko A, Reiss A, Eliez S. Investigation of White Matter Structure in Velocardial Syndrome: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1863–1869
- ⁶⁷ Olesen PJ, Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T. Combined analysis of DTI and fMRI data reveals a joint maturation of white and grey matter in a fronto-parietal network. *Cogn Brain Res* 2003; 18: 48–57
- ⁶⁸ Mehler C, Warnke A. Structural brain abnormalities specific to childhood-onset schizophrenia identified by neuroimaging techniques. *J Neural Transm* 2002; 109 (2): 219–234
- ⁶⁹ Rapoport JL, Giedd J, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, Nelson J, Hamburger S. Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (10): 897–903
- ⁷⁰ Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49 (1–2): 1–52
- ⁷¹ 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 (5): 867–871
- ⁷² Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, Gudbjartsson H, Lu D, Hazlett EA, Downhill J, Haznedar M, Fallon JH, Atlas SW. MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport* 1998; 9 (3): 425–430
- ⁷³ Lim KO, Hedehus M, Moseley M, de Crespigny A, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (4): 367–374
- ⁷⁴ Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, Weiss E, Bilder RM, Lim KO. Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 9–14
- ⁷⁵ Foong J, Maier M, Clark CA, Barker GJ, Miller DH, Ron MA. Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68 (2): 242–244
- ⁷⁶ Agartz I, Andersson JL, Skare S. Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* 2001; 12 (10): 2251–2254

- ⁷⁷ Minami T, Nobuhara K, Okugawa G, Takase K, Yoshida T, Sawada S, Ha Kawa S, Ikeda K, Kinoshita T. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of disruption of regional white matter in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2003; 47 (3): 141 – 145
- ⁷⁸ Ardekani BA, Nierenberg J, Hoptman MJ, Javitt DC, Lim KO. MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia. *Neuroreport* 2003; 14 (16): 2025 – 2029
- ⁷⁹ Steel RM, Bastin ME, McConnell S, Marshall I, Cunningham-Owens DG, Lawrie SM, Johnstone EC, Best JJ. Diffusion tensor imaging (DTI) and proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic subjects and normal controls. *Psychiatry Res* 2001; 106 (3): 161 – 170
- ⁸⁰ Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Miller DH, Ron MA. Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging. *Neuroreport* 2002; 13 (3): 333 – 336
- ⁸¹ Kubicki M, Westin CF, Maier SE, Frumin M, Nestor PG, Salisbury DF, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (5): 813 – 820
- ⁸² 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 – 443
- ⁸³ Park HJ, Westin CF, Kubicki M, Maier SE, Niznikiewicz M, Baer A, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study. *Neuroimage* 2004; 23: 213 – 223
- ⁸⁴ Hubl D, Koenig T, Strik W, Federspiel A, Kreis R, Boesch C, Maier SE, Schroth G, Lovblad K, Dierks T. Pathways That Makes Voices – White Matter Changes in Auditory Hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 658 – 668
- ⁸⁵ Sun Z, Wang F, Cui L, Breeze J, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Hong N, Zhang D. Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* 2003; 14: 1833 – 1836
- ⁸⁶ Wang F, Sun Z, Cui L, Du X, Wang X, Zhang H, Cong Z, Hong N, Zhang D. Anterior Cingulum Abnormalities in Male Patients With Schizophrenia Determined Through Diffusion Tensor Imaging. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 573 – 575
- ⁸⁷ Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Wible 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 – 1180
- ⁸⁸ Okugawa G, Nobuhara K, Minami T, Tamagaki C, Takase K, Sugimoto T, Sawada S, Kinoshita T. Subtle Disruption of the Middle Cerebellar Peduncles in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 119 – 123
- ⁸⁹ Wang F, Sun Z, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Zhang D, Hong N. A diffusion tensor imaging study of middle and superior cerebellar peduncle in male patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2003; 348: 135 – 138
- ⁹⁰ Wolkin A, Choi SJ, Szilagy S, Sanfilippo M, Rotrosen JP, Lim KO. Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 572 – 574
- ⁹¹ Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hetrick WP, Bunney Jr WE, Jones EG. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (5): 425 – 436
- ⁹² Benes FM, Turtle M, Khan Y, Farol P. Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51 (6): 477 – 484
- ⁹³ Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, Haroutunian V, Flenberg AA. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (8): 4746 – 4751
- ⁹⁴ Wood FB, Flowers DL. Dyslexia: conceptional issues and psychiatric morbidity. In: Ernst M, Rumsey JM (Hrsg). *Functional neuroimaging in child psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 266 – 277
- ⁹⁵ Beaton AA. The relation of planum temporale asymmetry and morphology of the corpus callosum to handedness, gender, and dyslexia: a review of the evidence. *Brain Lang* 1997; 60 (2): 255 – 322
- ⁹⁶ Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics* 2003; 111: 939 – 948
- ⁹⁷ Rumsey JM, Casanova M, Mannheim GB, Patronas N, De Vaughn N, Hamburger SD, Aquino T. Corpus callosum morphology, as measured with MRI, in dyslexic men. *Biol Psychiatry* 1996; 39 (9): 769 – 775
- ⁹⁸ Gauger LM, Lombardino LJ, Leonard CM. Brain morphology in children with specific language impairment. *J Speech Lang Hear Res* 1997; 40 (6): 1272 – 1284
- ⁹⁹ Paulesu E, Frith U, Snowling M, Gallagher A, Morton J, Frackowiak RS, Frith CD. Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? Evidence from PET scanning. *Brain* 1996; 119: 143 – 157
- ¹⁰⁰ Horwitz B, Rumsey JM, Donohue BC. Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (15): 8939 – 8944
- ¹⁰¹ Klingberg T, Hedehus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JD, Moseley ME, Poldrack RA. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 2000; 25 (2): 493 – 500
- ¹⁰² Sommer M, Koch MA, Paulus W, Weiller C, Büchel C. Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *Lancet* 2002; 360: 380 – 383
- ¹⁰³ Perkins WH, Kent RD, Curlee RF. A theory of neuropsycholinguistic function in stuttering. *J Speech Hear Res* 1991; 34: 734 – 752
- ¹⁰⁴ Bloodstein OA. *A handbook on stuttering*. San Diego: Singular Publishing Group, 1995
- ¹⁰⁵ Salmelin R, Schnitzler A, Schmitz F, Freund HJ. Single word reading in developmental stutterers und fluent speakers. *Brain* 2000; 123: 1184 – 1202
- ¹⁰⁶ Köhler T. *Biologische Grundlagen psychischer Störungen*. Stuttgart: Thieme, 1999
- ¹⁰⁷ Reiss AL, Freund LS, Baumgardner TL, Abrams MT, Denckla MB. Contribution of the FRM1 gene mutation to human intellectual dysfunction. *Nat Genet* 1995; 11 (3): 331 – 334
- ¹⁰⁸ Husain MM, Black KJ, Doraiswamy PM, Shah SA, Rockwell WJ, Ellinwood Jr EH, Krishnan KR. Subcortical brain anatomy in anorexia and bulimia. *Biol Psychiatry* 1992; 31 (7): 735 – 738
- ¹⁰⁹ Doraiswamy PM, Krishnan KR, Boyko OB, Husain MM, Figiel GS, Palese VJ, Escalona PR, Shah SA, McDonald WM, Rockwell WJ. Pituitary abnormalities in eating disorders: further evidence from MRI studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991; 15 (3): 351 – 356
- ¹¹⁰ Artmann H, Grau H, Adelman M, Schleiffer R. Reversible and non-reversible enlargement of cerebrospinal fluid spaces in anorexia nervosa. *Neuroradiology* 1985; 27 (4): 304 – 312
- ¹¹¹ Krieg JC, Pirke KM, Lauer C, Backmund H. Endocrine, metabolic, and cranial computed tomographic findings in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1988; 23 (4): 377 – 387
- ¹¹² Katzman DK, Zipursky RB, Lambe EK, Mikulis DJ. A longitudinal magnetic resonance imaging study of brain changes in adolescents with anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151 (8): 793 – 797
- ¹¹³ Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, Lewis SW, Kingsley DP, Moseley IF, Foster O, Murray RM. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born preterm. *Lancet* 1999; 353: 1653 – 1657
- ¹¹⁴ Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, Katz KH, Westerveld M, Sparrow S, Anderson AW, Duncan CC, Makuch RW, Gore JC, Ment LR. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000; 284 (15): 1939 – 1947
- ¹¹⁵ Schweitzer JB, Anderson C, Ernst M. Attention-deficit hyperactivity disorder: neuroimaging and behavioral/cognitive probes. In: Ernst M, Rumsey JM (Hrsg). *Functional neuroimaging in child psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 278 – 297
- ¹¹⁶ Steingard RJ, Renshaw PF, Yurgelun-Todd D, Appelmanns KE, Lyoo IK, Shorrock KI, Bucci JP, Cesena M, Abebe D, Zurakowski D, Poussaint TY, Barnes P. Structural abnormalities in brain magnetic resonance images of depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35 (3): 307 – 311
- ¹¹⁷ Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (4): 42 – 344
- ¹¹⁸ Botteron KN, Figiel GS, Wetzel MW, Hudziak J, Eedewegh M van. MRI abnormalities in adolescent bipolar affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31 (2): 258 – 261

- ¹¹⁹ Botteron KN, Vannier MW, Geller B, Todd RD, Lee BC. Preliminary study of magnetic resonance characteristics in 8-to 16-year-olds with mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34 (6): 742 – 749
- ¹²⁰ Breeze JL, Hesdorffer DC, Hong X, Frazier JA, Renshaw PF. Clinical significance of brain white matter hyperintensities in young adults with psychiatric illness. *Harv Rev Psychiatry* 2003; 11 (5): 269 – 283
- ¹²¹ 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 (11): 1929 – 1932
- ¹²² Nobuhara K, Okugawa G, Minami T, Takase K, Yoshida T, Yagyu T, Tajika A, Sugimoto T, Tamagaki C, Ikeda K, Sawada S, Kinoshita T. Effects of electroconvulsive therapy on frontal white matter in late-life depression: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychobiology* 2004; 50 (1): 84 – 93
- ¹²³ Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Provenzale JM, Stefens DC, Krishnan KR. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (7): 1293 – 1296