

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik,
Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie,
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

DTI-Fibre-Tracking bei Frauen mit Borderline- Persönlichkeitsstörung

INAUGURAL – DISSERTATION

Zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2008

von Tobias Bracht

geboren in Stuttgart

Dekan	Prof. Dr. med C. Peters
1. Gutachter	Prof. Dr. med L. Tebartz van Elst
2. Gutachter	Prof. Dr. med C. Weiller
Jahr der Promotion	2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Die Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS)	8
1.1.1	Die Geschichte des Störungsbegriffs	8
1.1.2	Beschreibung des Störungsbildes	8
1.1.3	Diagnostik der Borderline-Persönlichkeitsstörung	10
1.1.4	Epidemiologie, Verlauf und Komorbiditäten	12
1.2	Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	13
1.2.1	Beschreibung des Störungsbildes	13
1.2.2	Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung	13
1.2.3	Epidemiologie, Verlauf und Komorbiditäten	15
1.2.4	Zusammenhang zwischen BPS und ADHS	15
1.3	Neurobiologische Forschung	15
1.3.1	Neurobiologische Forschung bei der BPS	15
1.3.2	Neurobiologische Forschung bei der ADHS	17
1.4	Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)	19
1.4.1	Physikalische Grundlagen von DTI	19
1.4.2	Anwendungsmöglichkeiten und Entwicklungen von DTI	20
1.5	Fragestellung, Zielsetzung und Hypothesen	21
2	Material und Methoden	23
2.1	Stichprobenbeschreibung	23
2.2	Daten Akquisition	23
2.3	Regions of interest (ROI)	24
2.4	Datenauswertung	25
2.4.1	Räumliche Vorverarbeitung	25
2.4.2	Probabilistisches Fibre Tracking	26
2.4.3	Verknüpfung von Wahrscheinlichkeitskarten	26
2.4.4	Räumliche Nachverarbeitung	27
2.4.5	Gruppenstatistik	27
2.4.6	Anatomische Beschreibung	28
2.4.7	Gruppenvergleiche	28
3	Ergebnisse	29

3.1	Morphologische Beschreibung der Fibre Tracks	29
3.1.1	Intrahemisphärische Fibre Tracks der Amygdala	29
3.1.2	Intrahemisphärische Fibre Tracks des Hippokampus	31
3.1.3	Interhemisphärische kortiko-kortikale Fibre Tracks	32
3.2	Gruppenvergleiche	34
4	Diskussion	35
4.1	Klinische Bedeutung frontolimbischer Schleifensysteme.....	35
4.2	Anatomische Validierung der dargestellten Faserverbindungen	37
4.3	Schwierigkeiten neuropsychiatrischer Forschung.....	38
4.4	Das Partialvolumenproblem.....	39
4.5	Vergleiche verschiedener Fibre Tracks.....	40
4.6	Gruppenvergleiche hinsichtlich der Verbindungswahrscheinlichkeit.....	41
5	Zusammenfassung	43
6	Literaturverzeichnis.....	45
7	Lebenslauf	53
8	Danksagung.....	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Sagittalschnittbilder der ausgewählten ROIs im MNI space	25
Abbildung 2-2: Multiplikation von Wahrscheinlichkeitskarten.....	27
Abbildung 3-1: Intrahemisphärische Fibre Tracks der Amygdala.....	30
Abbildung 3-2: Intrahemisphärische Fibre Tracks des Hippokampus.....	31
Abbildung 3-3: Interhemisphärischen kortiko-kortikale Fibre Tracks	33
Abbildung 3-4: Cluster mit verminderter Verbindungswahrscheinlichkeit.....	34

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriores Cingulum
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
c1	Maske für die graue Substanz
c2	Maske für die weiße Substanz
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontalkortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
DT	Diffusionstensor
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FA	Fraktionelle Anisotropie
FOV	Field of view
Hippo	Hippokampus
IOFC	Lateraler Orbitofrontalkortex
MIP	Maximum Intensity Projection
MNI	Montreal Neurological Institute
mOFC	Medialer Orbitofrontalkortex
MRT	Magnetresonanztomographie
MPRAGE	Magnetization Prepared Ultrafast Gradient-Echo
PICo	Probabilistic index of connectivity
ROI	Region of Interest
SPM 5	Statistical Parametric Mapping 5
TE	Echo time
TR	Repetition time

1 Einleitung

Alexander und Mitarbeiter entwickelten bereits Mitte der 1980er Jahre das Modell der fronto-striato-thalamo-frontalen Schleifensysteme. Nach diesem Modell projizieren Teilbereiche des dorsolateralen präfrontalen Kortex, des medialen und des lateralen orbitofrontalen Kortex und des anterioren Cingulum zu unterschiedlichen Bereichen des Caudatums und des Striatums. Von den jeweiligen caudato-striatalen Teilgebieten projizieren die Fasern zu ventrolateralen und dorsomedialen Kernen des Thalamus, von wo aus die Schleife über Projektionen in die ursprünglichen kortikalen Gebiete wieder geschlossen wird (Alexander et al., 1986). Dieses Modell stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Entwicklung der Neuropsychiatrie dar, weil es sowohl klinische Phänomene, als auch zum Teil widersprüchliche Forschungsergebnisse integrieren kann. Einerseits erklärt es, warum Läsionen an verschiedenen Orten zu einer ähnlichen Klinik führen können, falls dasselbe Schleifensystem betroffen ist, andererseits können Läsionen in Regionen, in denen sich verschiedene Schleifensysteme nahe kommen, zu einer vielgestaltigen Klinik führen. Heimer erweiterte das Schleifensystem in einem neueren anatomischen Modell um limbische Strukturen wie die Amygdala, die Extended Amygdala und das basale Striatum mit Nucleus Accumbens. Bislang konnte das System frontobasaler Schleifensysteme zwar morphologisch untersucht werden, aber die Analyse der strukturellen Verbindung verschiedener Teilregionen war nicht möglich. DTI-Fibre-Tracking ermöglicht die in vivo Rekonstruktion von Faserbündeln und damit die Darstellung der strukturellen Konnektivität dieser Schleifensysteme. Neuere Studien konnten funktionelle Interaktionen der oben beschriebenen Hirnregionen nachweisen. Da funktionelle Konnektivität auf struktureller Konnektivität basiert, gehen wir davon aus, dass bei neuropsychiatrischen Erkrankungen auch die strukturelle Konnektivität der oben beschriebenen Faserverbindungen verändert ist. Deshalb visualisierten wir bei 19 Frauen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) und Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und bei einer Kontrollgruppe von 20 gesunden Frauen Faserbündel, die frontolimbische Kernregionen miteinander verbinden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, für die Neuropsychiatrie bedeutsame Faserverbindungen mittels eines probabilistischen Fibre-Tracking Algorithmus zu identifizieren, sowie Erkenntnisse über die strukturelle Konnektivität frontolimbischer Schleifensysteme bei Frauen mit BPS und ADHS zu gewinnen.

1.1 Die Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS)

1.1.1 Die Geschichte des Störungsbegriffs

Erstmals wurde der Begriff „Borderline“ von Adolf Stern 1938 verwendet. Er basiert auf einem von Freud entwickelten Modell, das von einem Kontinuum zwischen neurotischen und psychotischen Störungen ausgeht. Mit dem Begriff „Borderline“ meinte Stern eine „Grenzlinie“, also eine Art Übergangsbereich von der Neurose zur Psychose (Bohus, 2002).

Den nächsten Meilenstein in der Begriffsentwicklung setzte 1967 Otto Kernberg mit seiner Arbeit zur „Borderline Personality Organization“. Unter „Organisation“ versteht Kernberg einen systemischen Begriff, von strukturierten, miteinander in Bezug stehenden psychischen Vorgängen. Das Kernbergsche Konzept basiert auf der Annahme von Entwicklungsstadien. Während des Säuglingsalters seien „Gut“ und „Böse“ als entgegengesetzte Pole stark voneinander getrennt. Während der weiteren Entwicklungsschritte führe die Auflösung dieser gut/ böse Konstellation zur Entwicklung einer „reifen Ich-Identität“. Treten während dieser Differenzierungsphase Störungen auf, so führe dies zu einer Regression auf die Ebene der „Borderline-Struktur“. Diese spezifische Fixierung sei durch das fehlende Gefühl für das eigene Selbst, für existierende Außenobjekte, sowie durch Schwierigkeiten im interaktionellen Bereich und autodestruktive Handlungen gekennzeichnet (Bohus, 2002).

Gunderson und Singer postulierten 1975 in einer Übersichtsarbeit fünf mutmaßliche Dimensionen, die das Störungsbild phänomenologisch beschreiben: dysphorische Affekte, impulsive Handlungen, gestörte zwischenmenschliche Beziehungen, psychoseähnliche Kognitionen und Anpassungsstörungen im sozialen Bereich. Die Aufnahme der Borderline Persönlichkeitsstörung in den DSM – III basierte weitestgehend auf dieser Arbeit.

Gunderson et al. definierten 1978 sieben Kriterien der Borderline-Störung. Spitzer et al. fügten 1979 das von Kernberg vorgeschlagene Kriterium der „instabilen Identität“ hinzu. Die einzige Änderung im DSM – IV war die Einführung des neunten Kriteriums „Vorübergehende, stressabhängige paranoide Vorstellungen oder schwere dissoziative Symptome“.

1.1.2 Beschreibung des Störungsbildes

Fast alle diagnostischen Kriterien können als direkte Auswirkung einer Affektregulationsstörung, oder als Versuch, diese zu kompensieren, angesehen werden. Charakteristisch sind eine niedrige Reizschwelle für die Auslösung von Emotionen, ein hohes

Erregungsniveau und eine verlängerte Rückbildung auf das emotionale Ausgangsniveau. Patientinnen¹ berichten über chronische Gefühle der Leere, „Gefühlswirrwarr“, „überflutende Emotionen“ oder zeitgleich sehr unterschiedliche, widersprüchliche Gefühle (Bohus, 2002). Fast alle Patientinnen mit BPS erleben oft mehrmals täglich stark aversive Spannungszustände. Etwa 60% der Patientinnen entwickeln während dieser Spannungszustände dissoziative Symptome, worunter man vorübergehende Störungen der Selbst- und Realitätswahrnehmung unter Einschränkung der sensorischen Reizverarbeitung versteht (Bohus, 2002). 70–80% der Patientinnen berichten über selbstschädigendes Verhalten. Solche dysfunktionalen Verhaltensmuster, wie beispielsweise das Schlagen des Schädels gegen eine harte Fläche, Selbstverletzungen durch Brennen mit Zigaretten oder das Zufügen von Schnittwunden werden als Bewältigungsversuche von Anspannungsphänomenen und dissoziativen Symptomen eingesetzt. Meist werden diese Selbstverletzungen im analgetischen Zustand durchgeführt, so dass während der Verletzung kein Schmerz verspürt wird. In der Regel stellt sich nach wenigen Minuten ein Gefühl der Entspannung, Entlastung, Ruhe und Geborgenheit ein. Lerntheoretisch können diese Verhaltensmuster im Sinne der instrumentellen Konditionierung als negative Verstärkung angesehen werden. Erst nach etwa 20 Minuten stellen sich Körper- und Schmerzempfinden wieder ein (Bohus, 2002). Ein Großteil der Patientinnen gibt an, nicht zu wissen, wer sie wirklich seien. Diese Störung des Selbstbildes bezieht sich auch auf das Erleben des eigenen Körpers, das zumeist als negativ empfunden wird (Brunnhuber et al., 2005). Häufig fühlen sich Patientinnen mit BPS isoliert und abgeschnitten. Abwesenheit von Mitmenschen wird mit Verlassenheit verwechselt, Nähe und Geborgenheit erzeugt oft Angst, Schuld oder Scham (Bohus, 2002). Bei 60% der Patientinnen wird eine ausgeprägte dissoziative Symptomatik beschrieben. Depersonalisations- und Derealisationserleben äußern sich sowohl in Form von Veränderungen der Raum-, Zeit-, und Ich-Wahrnehmung als auch in Form von somatoformen dissoziativen Phänomenen. Viele Patientinnen sind von „Flash-Backs“ geplagt, die sich auf frühere traumatische Ereignisse beziehen und mit Pseudohalluzinationen einhergehen. Etwa 60% aller Patientinnen berichten über sexuellen Missbrauch in der Kindheit (Zweig-Frank & Paris, 1997). Auch körperliche Gewalt und Vernachlässigung durch primäre Bezugspersonen sind häufig (Zanarini et al., 1997). Neben diesen psychosozialen Komponenten besteht auch

¹ Um der höheren Prävalenz von Frauen mit BPS Rechnung zu tragen wird in der vorliegenden Arbeit die weibliche Form für beide Geschlechter verwendet.

ein starker genetischer Einfluss. In einer Zwillingsstudie zeigten Torgersen et al. (2000), dass genetische Faktoren etwa 69% der Varianz erklären können (Brunnhuber et al., 2005).

1.1.3 Diagnostik der Borderline-Persönlichkeitsstörung

Um die Diagnose einer Borderline Persönlichkeitsstörung stellen zu können, muss zunächst geprüft werden, ob eine Persönlichkeitsstörung vorliegt.

„Persönlichkeitsstörungen liegen abgrenzbare, rigide Persönlichkeitszüge zu Grunde, die ähnliche unangepasste Verhaltensmuster in unterschiedlichen sozialen Situationen bedingen, sich von denen des Bevölkerungsquerschnitts unterscheiden und vor allem regelhaft direkt oder indirekt Leid und „Probleme“ für den Betroffenen und/ oder seine Umgebung erzeugen.“ (Ebert, 2005).

Alle der folgenden, im DSM - IV formulierten Kriterien, müssen für die Diagnose einer Persönlichkeitsstörung erfüllt sein:

- A. Ein überdauerndes Muster von innerem Erleben und Verhalten, das merklich von den Erwartungen der soziokulturellen Umgebung abweicht. Dieses Muster manifestiert sich in mindestens 2 der folgenden Bereiche:
 - (1) Kognition (also die Art, sich selbst, andere Menschen und Ereignisse wahrzunehmen und zu interpretieren),
 - (2) Affektivität (also die Variationsbreite, die Intensität, die Labilität und Angemessenheit emotionaler Reaktionen),
 - (3) Gestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen,
 - (4) Impulskontrolle.
- B. Das überdauernde Muster ist unflexibel und tiefgreifend in einem weiten Bereich persönlicher und sozialer Situationen.
- C. Das überdauernde Muster führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.

- D. Das Muster ist stabil und langdauernd und sein Beginn ist zumindest bis in die Adoleszenz oder ins frühe Erwachsenenalter zurückzuverfolgen.
- E. Das überdauernde Muster lässt sich nicht besser als Manifestation oder Folge einer anderen psychischen Störung erklären.
- F. Das überdauernde Muster geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. Hirnverletzung) zurück.

Die BPS ist durch ein tiefgreifendes Muster von Instabilität in zwischenmenschlichen Beziehungen, im Selbstbild und in Affekten sowie von deutlicher Impulsivität gekennzeichnet. Der Beginn liegt im frühen Erwachsenenalter und manifestiert sich in verschiedenen Lebensbereichen. Mindestens 5 der folgenden 9 Kriterien müssen für eine Diagnose der BPS nach dem DSM-IV erfüllt sein:

1. Verzweifelter Bemühen, tatsächliches oder vermutetes Verlassenwerden zu vermeiden.
2. Ein Muster instabiler, aber intensiver zwischenmenschlicher Beziehungen, das durch einen Wechsel zwischen den Extremen der Idealisierung und Entwertung gekennzeichnet ist.
3. Identitätsstörung: ausgeprägte und andauernde Instabilität des Selbstbildes oder der Selbstwahrnehmung.
4. Impulsivität in mindestens zwei potentiell selbstschädigenden Bereichen (Geldausgaben, Sexualität, Substanzmissbrauch, rücksichtsloses Fahren, „Fressanfälle“).
5. Wiederholte suizidale Handlungen, Selbstmordandeutungen oder -drohungen oder Selbstverletzungsverhalten.
6. Affektive Instabilität infolge einer ausgeprägten Reaktivität der Stimmung (z.B. hochgradige episodische Dysphorie, Reizbarkeit oder Angst, wobei diese Verstimmungen gewöhnlich einige Stunden und nur selten mehr als einige Tage andauern).
7. Chronische Gefühle der Leere.

8. Unangemessene, heftige Wut oder Schwierigkeiten, Wut oder Ärger zu kontrollieren (z.B. häufige Wutausbrüche, andauernde Wut, wiederholte körperliche Auseinandersetzungen).
9. Vorübergehende, durch Belastungen ausgelöste paranoide Vorstellungen oder schwere dissoziative Symptome.

1.1.4 Epidemiologie, Verlauf und Komorbiditäten

Die Prävalenz der BPS beträgt etwa 1-2% (Lieb et al., 2004). Klinische Stichproben ergeben ein Übergewicht weiblicher Patienten von etwa 70% (Bohus, 2002). Torgersen et al. (2001) fanden eine geringer ausgeprägte Geschlechterdifferenz (60% Frauen, 40% Männer). Etwa 80% der Betroffenen befinden sich in psychiatrisch/ psychotherapeutischer Behandlung. Der Anteil an Borderline-Patientinnen in Praxen niedergelassener Psychiater und Psychotherapeuten beträgt 10%, im stationären Bereich erfüllen bis zu 20% die diagnostischen Kriterien nach DSM – IV (Torgersen et al., 2001).

Die Suizidrate beträgt etwa 10% (Bohus, 2002). Als Risikofaktoren für vollendete Suizide gelten frühere Suizidversuche, impulsive Handlungsmuster, Depressionen, eine komorbide antisoziale Persönlichkeitsstörung sowie stattgehabter frühkindlicher Missbrauch (Soloff et al., 1994; Brodsky et al., 1997) und Selbstverletzungen (Shearer et al., 1988). Katamnestische Untersuchungen über einen Zeitraum von 5 Jahren zeigen stabil schlechte psychopathologische Befunde, die Therapieabbruchraten liegen bei bis zu 75%. 50% der BPS Patientinnen gibt an, seine Medikamente nicht regelmäßig zu nehmen. 80% der Patientinnen werden jedes Jahr mindestens einmal stationär aufgenommen, bei einer durchschnittliche Aufnahmezeit von 77 Tagen pro stationärem Aufenthalt (Jerschke et al., 1998).

Komorbiditäten sind sehr häufig. Neben Schlafstörungen (50%) stehen depressive Störungen (Lebenszeitprävalenz 98%) und Angststörungen (Lebenszeitprävalenz 90%) im Vordergrund. Auch Alkohol- und Drogenmissbrauch (40% der Frauen und 60% der Männer) sind häufig zu beobachten. 60% der Frauen leiden unter Essstörungen (Zanarini et al., 1997). Häufig sind auch die Kriterien für andere Persönlichkeitsstörungen erfüllt. Das Lebenszeitrisko für Borderline-Patientinnen eine ADHS zu entwickeln liegt bei 60% (Fossati et al., 2002).

1.2 Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

1.2.1 Beschreibung des Störungsbildes

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wurde vor 100 Jahren zum ersten Mal beschrieben und als Hyperaktivität oder hyperkinetische Störung der Kindheit bezeichnet (Still, 1902). Die in den 1960ern gängige Vorstellung einer „minimalen zerebralen Dysfunktion“ (MCD), einer Hirnfunktionsstörung ohne eindeutiges neuropathologisches Korrelat, hat sich nicht bestätigt. In den 1970ern wurde das Aufmerksamkeitsdefizit als zentrales Merkmal definiert (Douglas, 1972). Die Namensänderung des Syndroms und die damit einhergehende Fokussierung auf die Aufmerksamkeit führte zu einer großen Spannweite an neuropsychologischen und neurobiologischen Hypothesen bezüglich der Ätiologie und der Pathophysiologie der ADHS innerhalb spezifischerer Hirnregionen als es bei dem früheren Konzept der „minimalen zerebralen Dysfunktion“ der Fall war (Seidman et al., 2005).

Im Zentrum der Symptomatik stehen Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörung und Impulsivität. Die Symptome treten situationsübergreifend auf (z.B. in der Schule, im Freundeskreis und in der Familie), beginnen während der ersten Lebensjahre und sind zeitlich überdauernd. Bei etwa 30-50% persistieren die Symptome bis ins Erwachsenenalter (Brunnhuber et al., 2005). Die Genese des hyperkinetischen Syndroms ist als multikausal anzusehen. Ergebnisse von Familien und Zwillingsstudien sowie auch das deutliche Überwiegen des männlichen Geschlechts sprechen für den Einfluss genetischer Wirkfaktoren. Verwandte ersten Grades haben ein 5-8-fach höheres Risiko ebenfalls eine ADHS zu entwickeln. Adoptionsstudien zeigten, dass Erziehung und Umwelt die Ausprägung der Symptomatik und den Verlauf beeinflussen (Brunnhuber et al., 2005).

1.2.2 Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung

Verlangt für eine sichere Diagnose werden nach den Wender-Utah-Kriterien Aufmerksamkeitsschwäche und Hyperaktivität neben zwei der unter den Punkten 3-7 aufgeführten Charakteristika:

1. Aufmerksamkeitsstörung

Gekennzeichnet durch das Unvermögen, Gesprächen aufmerksam zu folgen, erhöhte Ablenkbarkeit, Schwierigkeiten, sich auf schriftliche Dinge oder Aufgaben zu konzentrieren, Vergesslichkeit, häufiges Verlieren oder Verlegen von Gegenständen.

2. **Motorische Hyperaktivität**
Charakterisiert durch das Gefühl innerer Unruhe, Unfähigkeit, sich zu entspannen, „Nervosität“, Unfähigkeit, sitzende Tätigkeiten durchzuhalten, dysphorische Stimmungslagen bei Inaktivität.
3. **Affektlabilität**
Gekennzeichnet durch Wechsel zwischen normaler und niedergeschlagener Stimmung sowie leichtgradiger Erregung. Die Stimmungswechsel dauern Stunden bis maximal einige Tage. Im Gegensatz zur „major depression“ findet sich kein ausgeprägter Interessenverlust oder somatische Begleiterscheinungen. Die Stimmungswechsel sind stets reaktiver Art, deren auslösende Ereignisse zurückverfolgt werden können. Gelegentlich treten sie aber auch spontan auf.
4. **Desorganisiertes Verhalten**
Aktivitäten werden unzureichend geplant und organisiert. Aufgaben werden häufig nicht zu Ende gebracht, die Patienten wechseln planlos von einer Aufgabe zur nächsten und lassen ein gewisses „Haftenbleiben“ vermissen.
5. **Affektkontrolle**
Der Patient (und sein Partner) berichten von andauernder Reizbarkeit, auch aus geringem Anlass, verminderter Frustrationstoleranz und Wutausbrüchen. Gewöhnlich sind die Wutausbrüche nur von kurzer Dauer. Eine typische Situation ist die erhöhte Reizbarkeit im Straßenverkehr im Umgang mit anderen Verkehrsteilnehmern.
6. **Impulsivität**
Einfache Formen hiervon sind Dazwischenreden, Unterbrechen anderer im Gespräch, Ungeduld, impulsiv ablaufende Einkäufe, und das Unvermögen, Handlungen im Verlauf zu protrahieren, ohne dabei Unwohlsein zu empfinden.
7. **Emotionale Überreagibilität**
Der Patient ist nicht in der Lage, adäquat mit alltäglichen Stressoren umzugehen, sondern reagiert überschießend oder ängstlich. Die Patienten beschreiben sich selbst häufig als schnell „beleidigt“ oder gestresst.

1.2.3 Epidemiologie, Verlauf und Komorbiditäten

Männer erkranken häufiger als Frauen (im Kindesalter 3:1 bis 4:1, ins Erwachsenenalter persistierende Störungen möglicherweise nur 2:1). Die Prävalenz der ADHS liegt im Kindesalter bei 3-5% (Ebert et al., 2005).

10% der Fälle persistieren bis ins Erwachsenenalter, 35% behalten behindernde, 80% diskrete Restsymptome. Damit haben 0,5% - 4% der Erwachsenen eine persistierende Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung.

Häufige Komorbiditäten sind Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen (15% - 50%), dissoziale Persönlichkeitsstörungen (10% - 30%), emotional-instabile Persönlichkeitsstörungen, ängstlich vermeidende und narzisstische Persönlichkeitsstörungen und alle affektiven Störungen und Angststörungen (Ebert et al., 2005).

1.2.4 Zusammenhang zwischen BPS und ADHS

Die ADHS zeigt beträchtliche Überschneidungen mit Symptomen der BPS was z.B. die Kernsymptome der emotionalen Instabilität und Impulsivität betrifft (Fossati et al., 2002). Das Lebenszeitrisko von BPS-Patientinnen eine ADHS zu entwickeln liegt bei 60%. Da die Diagnose der BPS ein sehr heterogenes Syndrom umfasst, sind bildgebende Studien mit Patientinnen mit BPS oft schwierig zu interpretieren (Paris, 2005). Demnach ist es sinnvoll das Syndrom in homogenere Subgruppen zu unterteilen, um dann Auffälligkeiten Hauptsymptomen zuordnen zu können (Berlin et al., 2005). Um eine homogenere, aber dennoch repräsentative Subgruppe zu untersuchen, entschieden wir uns deswegen dafür, eine ADHS als Einschlusskriterium zu definieren.

1.3 Neurobiologische Forschung

1.3.1 Neurobiologische Forschung bei der BPS

Die Entwicklung der Magnetresonanztomographie als Alternative zum CT, PET und EEG gilt als Meilenstein in der Geschichte der Bildgebungsforschung. Lyoo et al. (1998) waren die ersten, die eine auf MRT-Aufnahmen basierte Studie zu Gehirnveränderungen bei Borderline-Patientinnen publizierten. Borderline-Patientinnen zeigten ein um 6,2% vermindertes Volumen des Frontallappens (Lis et al., 2007).

Driessen et al. konnten 2000 verminderte Volumina von Hippokampus (15,7% rechts, 15,8% links) und Amygdala (7,9% links, 7,5% rechts) nachweisen. Tebartz van Elst fand 2003 Volumenverkleinerungen des Hippokampus von 20 – 21 % und Volumenverkleinerungen der Amygdala von 23 –25%. Des Weiteren waren der linke Orbitofrontalkortex um 24% und das rechte anteriore Cingulum um 26% verkleinert (Tebartz van Elst, 2003). Rüscher et al. (2003) fanden mit Voxel-basierter-Morphometrie Volumenverminderungen in der basolateralen Amygdala.

PET Studien konnten bei Patientinnen mit BPS einen Hypometabolismus im präfrontalen Kortex und im limbischen System feststellen. Die mangelnde Regulation des „impulsiven“ limbischen Systems durch den „rationalen“ präfrontalen Kortex könnte zur BPS Symptomatik beitragen (De la Fuente et al., 1997). Im Gegensatz dazu fanden Juengling et al. (2003) einen Hypermetabolismus im anterioren Cingulum sowie beidseits im superioren frontalen Gyrus und rechts im inferioren frontalen Gyrus.

Tebartz van Elst et al. (2001) untersuchten den Metabolismus des Gehirns mit einer Spektroskopie-Studie. Es konnte eine 19%ige Reduktion der N-Acetylaspartat Konzentration des dorsolateralen Präfrontalkortex nachgewiesen werden. Ein Mangel dieses Metaboliten lässt eine geringere Neuronendichte und einen gestörten Stoffwechsel vermuten, was sich mit Ergebnissen von Studien mit anderen Bildgebungstechniken in Einklang bringen lässt.

Mit funktionellen Bildgebungsstudien kann über den BOLD (Blood oxygen dependent level) Effekt die neuronale Aktivität von Hirnregionen untersucht werden. Basierend auf den gefundenen strukturellen Veränderungen steht die Amygdala, als Zentrum der Emotionsregulation, im Mittelpunkt der funktionellen Forschung. Herpertz et al. (2001) untersuchten in einer fMRT Studie Patientinnen mit BPS indem sie emotional aversive und neutrale Stimuli präsentierten. Borderline-Patientinnen reagierten auf emotional aversive Stimuli in beiden Hemisphären mit einer stärkeren Aktivierung der Amygdala als die gesunde Kontrollgruppe. Donegan et al. (2003) präsentierten Patientinnen mit BPS in einer fMRT Studie Gesichter mit glücklichen, traurigen und ängstlichen Gesichtsausdrücken. Auch in dieser Studie konnte bei Borderline-Patientinnen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte Aktivierung der Amygdala sowie weiterer limbischer und frontaler Strukturen gezeigt werden.

Völlm et al. (2004) untersuchten Patientinnen mit BPS oder antisozialer Persönlichkeit, bei denen impulsive Verhaltensimpulse im Vordergrund der Symptomatik standen. In einem Go/

No Go Task, bei dem Verhaltensweisen unterdrückt werden mussten, beschränkte sich die kortikale Aktivierung der Kontrollgruppe auf den dorsolateralen und den linken orbitofrontalen Kortex, während man bei Patientinnen mit impulsiven Persönlichkeitszügen Aktivierungen in ausgedehnteren kortikalen Regionen fand. Eine Erklärungsmöglichkeit wäre, dass Patientinnen mit BPS, um dieselbe Regulation zu erreichen, mehr kortikale Areale aktivieren müssen (Lis et al., 2007).

Silbersweig et al. (2007) untersuchten in einem fMRT Experiment den Einfluss negativer Emotionen auf die inhibitorische Funktion des orbitofrontalen Kortex. Bei der Patientinnengruppe zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl eine verminderte ventromediale präfrontale Aktivierung als auch eine stärkere Aktivierung der Amygdala. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen verminderter präfrontaler Aktivierung und der Ausprägung klinischer Symptome gefunden.

1.3.2 Neurobiologische Forschung bei der ADHS

Verschiedene Studien untersuchten bei Patienten mit ADHS Volumina von präfrontalen Hirnregionen, da Pathologien dieser Regionen mit Kernsymptomen der ADHS wie Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörung und Impulsivität in Zusammenhang gebracht werden. Es wurden in verschiedenen präfrontalen Regionen, wie z.B. dem orbitofrontalen Kortex oder dem dorsolateralen Präfrontalkortex verminderte Volumina gefunden (Castellanos et al., 2001, 2002; Durston et al., 2004; Filipek et al. 1997).

In einer der größten ADHS Studien mit 152 Kindern und Erwachsenen mit ADHS und 139 Kontrollen konnten Castellanos und Mitarbeiter eine Verkleinerung des Volumens des Kleinhirns nachweisen. Des Weiteren waren Kleinhirnvolumina signifikant negativ mit erfassten Aufmerksamkeitsdefiziten korreliert (Castellanos et al., 2002).

Caudatus, Putamen und Globus Pallidus sind Bestandteil eines Schleifensystems, das von entscheidender Bedeutung für die exekutive Funktion ist (Seidman et al., 2004). Mehrere Studien fanden Verkleinerungen des Volumens des Caudatus (Castellanos et al. 1996, 2001). Auch im Pallidum wurden verminderte Volumina gefunden (Castellanos et al. 2002; Overmeyer et al., 2001). Wellington et al. (2006) fanden bei Patienten mit ADHS rechts-links-Asymmetrien des Putamens.

In neueren volumetrischen Arbeiten wurden limbische Regionen wie der Hippokampus und die Amygdala untersucht. Plessen et al. (2006) fanden eine Vergrößerung des Hippokampuskopfes sowie einen Zusammenhang zwischen der Größe des Hippokampuskopfes und der Ausprägung der klinischen Symptomatik. Amygdalavolumina zwischen der ADHS Gruppe und einer gesunden Kontrollgruppe unterschieden sich nicht, allerdings war bei der ADHS Gruppe der basolaterale Komplex der Amygdala auf beiden Seiten verkleinert.

Shaw et al. (2006) untersuchten bei 163 Kindern mit ADHS die kortikale Dicke und fanden eine durchschnittliche Verminderung von 0,09 mm, die in präfrontalen Regionen am stärksten ausgeprägt war. Dieser Befund konnte in einer Studie mit Erwachsenen mit ADHS für den rechten inferioren Parietallappen, den dorsolateralen präfrontalen Kortex und das anteriore Cingulum bestätigt werden (Makris et al., 2007).

Das Corpus callosum ist für die interhemisphärische Kommunikation von entscheidender Bedeutung (Seidman et al., 2005). In vielen Studien mit Kindern mit ADHS konnten morphometrische Veränderungen im Corpus callosum nachgewiesen werden. Unterschiede waren vor allem in posterioren Bereichen des Spleniums lokalisiert (Hill et al., 2003).

Dickstein et al. untersuchten 2006 in einer Metaanalyse 17 funktionelle Bildgebungsstudien mit ADHS Patienten. Trotz einer beträchtlichen Heterogenität bezüglich experimenteller Paradigmen, statistischem und methodischen Vorgehen, Charakteristika der Populationen und meist relativ kleinen Stichproben ließ sich gemittelt über die untersuchten Studien eine geringere Aktivierungswahrscheinlichkeit der ADHS Gruppe im anterioren Cingulum, im dorsolateralen Präfrontalkortex, in den Basalganglien, im Thalamus sowie in Bereichen des parietalen Kortex erkennen (Dickstein et al., 2006). Diese Metaanalyse bestätigt Theorien, die eine verminderte frontale Aktivierung mit dem Störungsbild in Verbindung bringen.

In einem Go/ No-Go und einem „visual oddball task“, bei dem exekutive Funktion und Aufmerksamkeit untersucht wurden, zeigten Studienteilnehmer mit ADHS schwächere Aktivierungen im anterioren Cingulum sowie im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Rubia et al., 2007).

Scheres et al. (2007) verwendeten ein Belohnungs-Antizipations-Paradigma, um Erwachsene mit ADHS zu untersuchen. Die Erwachsenen ADHS Gruppe zeigte im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe bei mit Belohnung assoziierten Stimuli eine verminderte Aktivierung ventro-striataler Hirnregionen. Je größer die Belohnungen waren (20 Cent, 1

Dollar, 5 Dollar), desto stärker waren die Aktivierungsunterschiede ausgeprägt. Ventro-striatale Aktivierung war signifikant negativ mit der Ausprägung von Hyperaktivität und Impulsivität korreliert (Scheres et al., 2007).

1.4 Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)

Diffusionsgewichtete MRT-Aufnahmen entstanden in den 1980er Jahren. Inzwischen sind sie im klinischen Alltag insbesondere zur Schlaganfalldiagnostik etabliert, da die betroffenen Regionen in diffusionsgewichteten Bildern bereits deutlich früher auffällig werden als in der konventionellen MRT. Die DTI-Traktographie wurde Mitte der 1990er Jahre entwickelt, wodurch erstmals Faserverbindungen im menschlichen Gehirn in vivo dargestellt werden konnten (Basser et al., 1994; Makris et al., 1997).

1.4.1 Physikalische Grundlagen von DTI

Moleküle in Flüssigkeiten und Gasen unterliegen der temperaturabhängigen, ungeordneten Brownschen-Molekularbewegung. Diese kann im Gehirn, das größtenteils aus Wasser besteht, mit Hilfe von diffusionsgewichteten Bildern dargestellt werden. Die dabei gewonnenen Diffusionsparameter geben Auskunft über die räumliche Verteilung der Wassermoleküle und liefern damit Hinweise auf die morphologische Integrität der weißen und grauen Substanz (Braus et al., 2001). Praktische Bedeutung haben diffusionsgewichtete Aufnahmen z.B. im Rahmen der Frühdiagnostik zerebraler Ischämien oder der Darstellung von Gewebeveränderungen bei Multipler Sklerose (Gass et al., 1999; Horsefield et al., 1998). DTI erlaubt die Charakterisierung der Mobilität der Wassermoleküle in allen drei Raumrichtungen. Die Mobilität ist in Abhängigkeit von der Gewebecharakteristik richtungsabhängig unterschiedlich stark ausgeprägt. Wassermoleküle können in unstrukturierten Kompartimenten isotrop, d.h. frei nach allen Richtungen gleich diffundieren. Ein Beispiel für ein annähernd isotropes Medium ist der Liquor der Gehirnventrikel. In strukturierten biologischen Systemen wie beispielsweise in der weißen Substanz im Gehirn, ist die Diffusion der Wassermoleküle in den verschiedenen Raumrichtungen dagegen unterschiedlich groß. Dies bezeichnet man als anisotrope Diffusion. Entlang der Nervenfaserbündel beispielsweise ist die Diffusion der Wassermoleküle größer als senkrecht zum Faserverlauf, wo biologische Barrieren wie Myelinscheiden oder Axone Hindernisse für die Diffusion darstellen.

Der Diffusionstensor beschreibt für jedes Voxel einer MR-Schicht die Größe und Richtungsabhängigkeit der Wasserbeweglichkeit. Durch die Extraktion verschiedener Tensorgrößen (z.B. Eigenwerte und Eigenvektoren) ist eine nichtinvasive bildliche Darstellung des Gradienten der Anisotropie in unterschiedlichen Hirnregionen möglich (Braus et al., 2001). Dieser Grad der Anisotropie wird durch verschiedene Faktoren wie z.B. der Myelinumscheidung der Axone, der Organisation des axonalen Zytoskeletts, der Dichte der Membranen sowie der Dichte der Fasern oder der Interaktion zwischen verschiedenen Gewebekomponenten wie Zellmembranen oder Makromolekülen beeinflusst. Prinzipiell sind damit neurologische und psychiatrische Erkrankungen, bei denen sich Größe, Abstand, Permeabilität, Integrität oder Konnektivität der Markfasern von normalem Hirngewebe unterscheiden und zu einer veränderten Wassermolekülmobilität führen, nichtinvasiv untersuchbar (Kubicki et al., 2007).

1.4.2 Anwendungsmöglichkeiten und Entwicklungen von DTI

DTI-Studien finden bei der Erforschung zahlreicher neurologischer Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Alzheimer oder Epilepsie Anwendung (Nucifora et al., 2007).

Der Schwerpunkt der neuropsychiatrischen DTI-Forschung lag bisher bei der Schizophrenie. Zahlreiche Studien fanden veränderte Werte der fraktionellen Anisotropie (FA) in verschiedenen Hirnregionen (Kubicki et al., 2007). Beispielsweise korrelierten bei Schizophrenie Patienten FA-Werte von Regionen des Sprachsystems mit der Ausprägung von akustischen Halluzinationen (Hubl et al., 2004). Auch bei Zwangsstörungen, Autismus, bipolaren Depression sowie bei Kindern mit ADHS wurden FA-Abweichungen in verschiedenen Hirnregionen gefunden (Nucifora et al., 2007). Rüscher et al. (2007) fanden bei Frauen mit BPS und ADHS Komorbidität Korrelationen der mittleren Diffusionswerte in orbitofrontalen Regionen mit der Ausprägung klinischer Symptome.

Eine weitere Entwicklung des DTI sind Fibre-Tracking-Algorithmen, die sich zu einer für die Erforschung des Gehirns bedeutsamen Methodik entwickelt haben. Mit Hilfe dieser Algorithmen können Faserverbindungen des Gehirns in vivo rekonstruiert werden (Nucifora et al., 2007). Da der Verlauf zahlreicher Faserverbindungen des menschlichen Gehirns bis heute noch nicht erforscht werden konnte, kommt es momentan weltweit zu einer rasanten Weiterentwicklung dieser Algorithmen (Mori und van Zijl, 2002).

1.5 Fragestellung, Zielsetzung und Hypothesen

Zahlreiche Bildgebungsstudien konnten bei Patientinnen mit BPS und ADHS strukturelle, funktionelle und neurochemische Veränderungen von Amygdala, Hippokampus, dem anterioren Cingulum (ACC), dem medialen Orbitofrontalkortex (mOFC), dem lateralen Orbitofrontalkortex (lOFC) und dem dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) nachweisen. Der Borderline-Störung liegt wahrscheinlich eine gestörte Netzwerkfunktion dieser Hirnregionen zugrunde (Lieb et al., 2004). Neuere Studien fanden sowohl bei Patientinnen mit BPS (Silbersweig et al., 2007) als auch bei Patienten mit ADHS (Castellanos et al., 2007) funktionelle Interaktionen verschiedener Hirnregionen. Da funktionelle Konnektivität auf struktureller Konnektivität basiert, gehen wir in dieser Untersuchung davon aus, dass sich Pathologien nicht nur auf Kernregionen grauer Substanz beschränken, sondern dass auch die strukturelle Konnektivität gestört ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zunächst für die gesunde Kontrollgruppe und dann für die Patientinnengruppe Faserbündel darzustellen, die für die Affektregulation zentrale frontolimbische Hirnregionen miteinander verbinden.

Um die strukturelle Konnektivität der Patientinnengruppe mit der gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen, quantifizierten wir die Verbindungswahrscheinlichkeit mittels eines probabilistischen DTI-Fibre-Tracking Algorithmus.

Folgende Faserverbindungen sollten dargestellt werden:

1. Intrahemisphärische Faserverbindungen, die die Amygdala mit kortikalen Regionen wie dem anterioren Cingulum, dem medialen Orbitofrontalkortex, dem lateralen Orbitofrontalkortex und dem dorsolateralen Präfrontalkortex verbinden.
2. Intrahemisphärische Faserverbindungen, die den Hippokampus mit kortikalen Regionen wie dem anterioren Cingulum, dem medialen Orbitofrontalkortex, dem lateralen Orbitofrontalkortex und dem dorsolateralen Präfrontalkortex verbinden.
3. Interhemisphärische kortiko-kortikale Faserverbindungen, die linkes und rechtes anteriores Cingulum, linken und rechten medialen Orbitofrontalkortex und linken und rechten dorsolateralen Präfrontalkortex miteinander verbinden.

Folgende Arbeitshypothese wurde basierend auf den o.g. Vorbefunden formuliert:

In frontolimbischen Schleifensystemen findet man bei Patientinnen mit BPS und ADHS Komorbidität eine verminderte strukturelle Konnektivität zwischen eher inhibitorischen präfrontalen Arealen wie dem ACC, dem OFC oder dem DLPFC und dem für die Affektregulation kritischen Areal der Amygdala sowie zwischen interhemisphärischen präfrontalen Faserverbindungen. Diese verminderte strukturelle Konnektivität der Faserverbindungen lässt sich mittels probabilistischem DTI-Fibre-Tracking quantifizieren.

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobenbeschreibung

Nach Stellungnahme und Einverständnis der lokalen Ethikkommission der Universitätsklinik Freiburg wurde mit der Auswahl und Rekrutierung der Patientinnen und der Kontrollgruppe begonnen. Unsere Stichprobe setzte sich aus 39 Teilnehmerinnen zwischen 18 und 45 Jahren zusammen. Es wurden 19 ambulante und stationäre Patientinnen aus einer nach DSM-IV diagnostizierten Gruppe mit BPS und ADHS Komorbidität der Psychiatrischen Universitätsklinik Freiburg sowie 20 Kontrollen rekrutiert. Alle Patientinnen und Kontrollpersonen nahmen nach vorangegangener Aufklärung über Art, Risiken und Ziel der Studie teil. Ausschlusskriterien waren eine aktuelle Einnahme von Psychopharmaka, die Lebenszeitdiagnose einer Schizophrenie, Bipolar-I Störung, Substanzabhängigkeit, gegenwärtiger Substanzmissbrauch, Intelligenzminderung, Schädel-Hirn-Trauma sowie neurologische und systemische Erkrankungen, die zu einer Encephalopathie führen können.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 20 gesunden, gleichaltrigen („gematchten“) Probandinnen zusammen, um das Alter als konfundierende Variable auszuschließen. Die prämorbid Intelligenz wurde mit dem Mehrfachwortschatztest von Lehrl (Lehrl, 2005) beurteilt und war ebenso für beide Gruppen gematcht. Für die Kontrollgruppe galten dieselben Ausschlusskriterien wie für die Patientinnengruppe; zusätzlich durfte aber keine aktuelle oder frühere psychische Erkrankung vorliegen. Um dies auszuschließen, wurde mit allen Kontrollprobandinnen ein diagnostisches Kurzinterview (MINI-SKID, Lecrubier et al., 1997) durchgeführt.

2.2 Daten Akquisition

Die MRT Aufnahmen wurden an der Sektion für MR-Physik der Universitätsklinik Freiburg durchgeführt. Der 3 Tesla MRT-Scanner (Magnetom Trio, Siemens Medical Systems, Erlangen) war mit einem High Performance Gradient System von 40mT/m ausgestattet. Die Bilder wurden mit einer zirkular polarisierten Kopfspule aufgenommen. Vor den DTI Messungen wurde eine 3D T1-gewichtete Magnetization Prepared Ultrafast Gradient-Echo (MPRAGE) Sequenz mit den folgenden Parametern durchgeführt: Field of view (FOV) 240mm (FOV phase 100%), 1 slab, 160 slices, 30% slice oversampling, repetition time (TR)

2300ms, echo time (TE) 3.68ms, Flipwinkel 12°, Bandbreite 140Hz/pixel, Voxelgröße 1x1x1mm³. Der Diffusionstensor wurde durch mehrfache diffusionsgewichtete single-shot spin-echo echo-planar Sequenzen in 12 verschiedene Richtungen errechnet. Ein effektiver B-Wert von 1000mm²/s wurde zur Berechnung aller 12 die Diffusion kodierenden Richtungen benutzt. Eine zusätzliche Messung ohne Diffusionsgewichtung ($b = 0\text{mm}^2/\text{s}$) wurde durchgeführt, um die Werte der Diffusionskoeffizienten zu berechnen. Die hierfür verwendeten Aufnahmeparameter waren: TR = 8200ms, TE = 91ms. Es wurden 52 zusammenhängende 2,5mm dicke axiale Schichten aufgezeichnet, die das gesamte Gehirn abdeckten. Die daraus resultierende in-plane Auflösung betrug 2,5x2,5mm², woraus isotrope Voxel von 2,5mm³ resultierten. Die Positionierung der DTI-Schichten wurde von den rekonstruierten, T1-gewichteten MPRAGE Schichten übernommen, um identische Bildebenen für alle DTI-Messungen zu gewährleisten. Jeder Diffusionstensor wurde sechs mal gemessen, um das Signal-Rauschverhältnis zu verbessern.

Auf Grund von intrinsischen Kontrastvariationen, die für die 12 unterschiedlichen geometrischen Richtungen kodieren, war eine „allgemeine“ Bewegungskorrektur nicht möglich. Stattdessen wurde besonders darauf geachtet, die Bewegungsartefakte zu minimieren, indem der Kopf der Versuchsperson mit Polstern straff fixiert wurde. Zusätzlich wurde jede Versuchsperson über die Problematik bewegungsinduzierter Artefakte aufgeklärt. Nach jeder Aufnahme wurde am Ende ein zweiter Localizer durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich der Kopf immer noch in der Originalposition befand. DTI Aufnahmen von einer Patientin und einer Probandin wurden wiederholt, um bewegungsfreie DTI-Aufnahmen sicherzustellen.

2.3 Regions of interest (ROI)

Die ROIs, für das probabilistische Fibre-Tracking wurden aus dem in SPM5 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, UK) implementierten wfu-pick Atlas und aus MARINA (MAskS for Region of Interest Analysis, Version 0.6.1, B. Walter, Giessen, Germany, 2002) gewählt.

Folgende ROIs wurden ausgewählt: Amygdala, Hippokampus (Hippo), medialer Orbitofrontalkortex (mOFC), lateraler Orbitofrontalkortex (lOFC), anteriores Cingulum

(ACC) und dorsolateraler Präfrontalkortex (DLPFC). Alle ROIs waren im Montreal Neurological Imaging (MNI) Raum lokalisiert.

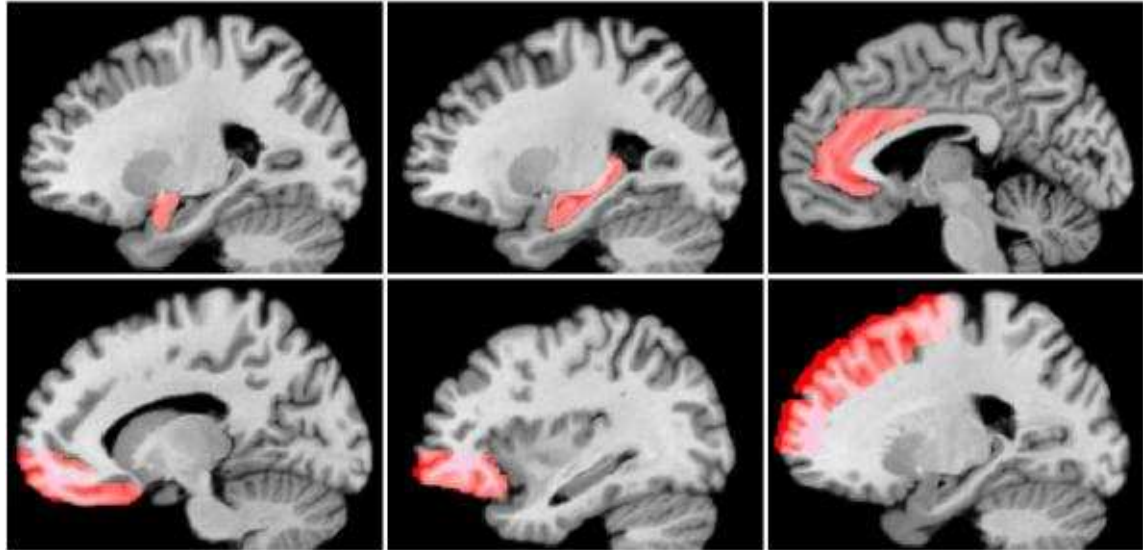


Abbildung 2-1: Sagittalschnittbilder der ausgewählten ROIs im MNI space. In der ersten Zeile von links nach rechts: Amygdala, Hippokampus, anteriores Cingulum. In der zweiten Zeile von links nach rechts: medialer Orbitofrontalkortex, lateraler Orbitofrontalkortex, dorsolateraler Präfrontalkortex.

2.4 Datenauswertung

Die Daten wurden mit SPM 5 in Matlab 7.01 (Mathworks, Natick, MA, USA) bearbeitet. Das probabilistische Fibre-Tracking erfolgte mit einem von B. Kreher entwickelten Software Paket „DTI&Fibre Tools“ (Kreher et al., 2006).

2.4.1 Räumliche Vorverarbeitung

Die T1-gewichteten MPRAGE Bilder (T1-Bild) wurden in weiße (c2 Bild) und in graue Substanz (c1 Bild) segmentiert. Bei der Segmentierung fallen Normalisierungsparameter für den stereotaktisch standardisierten Montreal Neurological Institute (MNI) Referenzraum an. Da das Fibre-Tracking im individuellen Raum eines jeden einzelnen Probanden erfolgt, wurden alle von den Atlanten gewählten ROIs mit den inversen Normalisierungsparametern eines jeden einzelnen Probanden aus dem MNI Raum in den jeweiligen individuellen DTI-

Raum überführt. Diese ROIs wurden dann zusammen mit dem T1-Bild und dem c2-Bild auf das B0-Bild koregistriert, um deren räumliche Lokalisation im DTI-Raum zu optimieren.

2.4.2 Probabilistisches Fibre Tracking

Der verwendete Algorithmus für das Fibre-Tracking wurde von B. Kreher entwickelt (Kreher et al., 2007). Wahrscheinlichkeitskarten für die ROIs wurden mit einer Methode berechnet, die auf einer Modifizierung der „Probabilistic Index of Connectivity“ (PICO) Methode von Parker basiert (Parker et al., 2003). Von jedem Voxel der Kernregion aus pflanzt sich dieser Algorithmus stromlinienförmig durch das Tensorfeld fort. Im Gegensatz zum deterministischen Fibre-Tracking, bei dem die Trajektorien entlang des Diffusionstensors verlaufen, werden beim probabilistischen Fibre-Tracking die Trajektorien durch ein Zufallsexperiment bestimmt. Für jedes Startvoxel der ROIs wurde das Zufallsexperiment 100000 mal wiederholt, wobei ein Maximum von 150 besuchten Voxeln festgelegt wurde. Die Berechnung der Wahrscheinlichkeitskarten basierte auf der Anzahl der Besuche pro Voxel. Um das Zufallsexperiment auf die Hauptrichtung der Faserstränge auszurichten, wurde der Diffusionstensor mit einem Exponenten von 4 geschärft. Um auszuschließen, dass in grauer Substanz getrackt wird, wurde das Tracking Gebiet auf das c2-Bild beschränkt, das bei der Segmentierung des T1 Bildes eines jeden Probanden gewonnen wurde.

2.4.3 Verknüpfung von Wahrscheinlichkeitskarten

Die Verbindungswahrscheinlichkeit zwischen zwei ROIs wurde durch Multiplikation der Wahrscheinlichkeitskarten der jeweiligen ROIs berechnet (Kreher et al., 2007). Um davon auszugehen, dass ein Voxel Bestandteil einer Faserverbindung zwischen zwei ROIs ist, müssen zwei Bedingungen erfüllt sein. Erstens, das Voxel muss Bestandteil beider Wahrscheinlichkeitskarten sein. Zweitens, Trajektorien der beiden ROIs müssen gegenläufig sein. Durch die zweite Bedingung wird sichergestellt, dass zwei verschiedene Faserstränge, die zu einem dritten Weg miteinander verschmelzen, supprimiert werden. Hiermit werden falsch positive Ergebnisse minimiert.

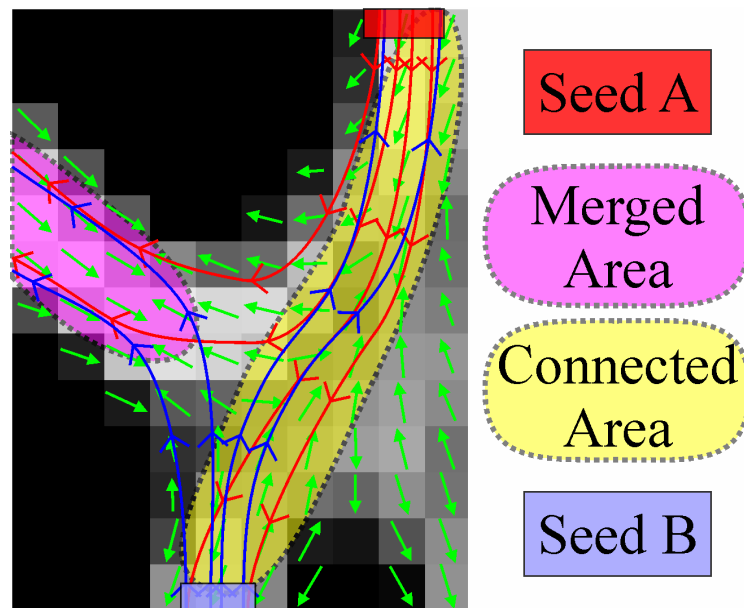


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Multiplikation. Die Eigenvektoren sind in grün, der Faserverlauf von Seed A in rot und der Faserverlauf von Seed B in blau dargestellt. Das Faserbündel von Interesse ist in gelb unterlegt. Hier sind die Trajektorien gegenläufig. Zusätzlich verschmelzen Fasern entlang des magenta eingefärbten Bereichs zu einem dritten Weg. Auch hier sind die Verbindungswahrscheinlichkeiten zu Seed A und zu Seed B hoch, die Trajektorien verlaufen allerdings nicht gegenläufig, weswegen dieser Weg supprimiert wird. (Abbildung modifiziert nach Kreher et al., 2007).

2.4.4 Räumliche Nachverarbeitung

Die berechneten Wahrscheinlichkeitskarten der einzelnen Probanden wurden in den stereotaktisch standardisierten MNI Referenzraum normalisiert und mit einem isotropen 3 mm Kernel geglättet.

2.4.5 Gruppenstatistik

Für die multiplizierten Wahrscheinlichkeitskarten jeder einzelnen Verbindung rechneten wir, jeweils für Kontrollen und Patientinnen getrennt, one-sample-t-tests (Signifikanzschwelle von $p = 0,001$, unkorrigiert für multiple Vergleiche), um die gemeinsame Verbindung zwischen zwei Arealen auf Gruppenlevel zu bestimmen.

2.4.6 Anatomische Beschreibung

Um zu validieren, ob die dargestellten Verbindungen mit neuroanatomischen Kenntnissen übereinstimmen, wurde der Faserverlauf mit neuroanatomischen Atlanten exakt beschrieben (Nieuwenhuys, 2004). Zusätzlich verglichen wir die Fibre Tracks mit den Ergebnissen, die aus autoradiographischen Tracer-Studien an Affen bekannt sind, sowie mit Ergebnissen anderer DTI-Fibre-Tracking Studien..

2.4.7 Gruppenvergleiche

Unterschiede der Verbindungswahrscheinlichkeiten zwischen gesunden Kontrollen und Patientinnen berechneten wir mit two-sample-t-tests (Signifikanzschwelle von $p = 0,001$, unkorrigiert für multiple Vergleiche).

3 Ergebnisse

3.1 Morphologische Beschreibung der Fibre Tracks

3.1.1 Intrahemisphärische Fibre Tracks der Amygdala

Ein ventrales und ein dorsales Faserbündel verbinden die Amygdala mit dem anterioren Cingulum (Abbildung 3-1A1). Fasern des dorsalen Faserbündels entspringen der dorsomedialen Amygdala und folgen der ansa peduncularis, um sich dem inferior thalamic peduncle anzuschließen (Abbildung 3-1A3). Die Fibre Tracks folgen dem inferior thalamic peduncle und verlaufen medial des Globus Pallidus nach dorsal (Abbildung 3-1A3). Die Fibre Tracks ziehen durch die Capsula interna nach rostral und dorsal (Abbildung 3-1A2). Zwischen dem Kopf des Nucleus Caudatus und dem Putamen und lateral des Seitenventrikels biegen die Fibre Tracks nach medial (Abbildung 3-1A2), um das rostrale anteriore Cingulum zu erreichen. Die ventralen Fibre Tracks laufen über den Fasciculus uncinatus und ziehen durch die weiße Substanz des orbitofrontalen Kortex, um im Bereich des rostralen anterioren Cingulum mit dem dorsalen Faserbündel zu verschmelzen (Abbildung 3-1A1).

Mediale (Abbildung 3-1B) und laterale (Abbildung 3-1C) Fibre Tracks verbinden die Amygdala mit dem orbitofrontalen Kortex. Die Fasern verlaufen über ein kompaktes Faserbündel (Abbildung 3-1B2). Die Fasern verlaufen lateral des ventralen Putamens und medial der Fasern der Capsula extrema (Abbildung 3-1B3), verlassen den Temporallappen mit dem Fasciculus uncinatus und erreichen so die weiße Substanz des orbitofrontalen Kortex (Abbildung 3-1B2). Dorsale Fibre Tracks verlaufen ähnlich der oben beschriebenen Amygdala – anteriores Cingulum Verbindung. Die Fibre Tracks beider Pfade ziehen entweder nach medial zum medialen Orbitofrontalkortex (Abbildung 3-1B) oder nach lateral zum lateralen Orbitofrontalkortex (Abbildung 3-1C).

Amygdala und dorsolateraler Präfrontalkortex sind über zwei verschiedene Faserbündel miteinander verbunden. Mediale Fibre Tracks verlaufen ähnlich der dorsalen Amygdala – anteriores Cingulum Verbindung über die ansa peduncularis (Abbildung 3-1D3). Sie fächern sich in der Capsula interna auf und ziehen über Crus anterior und Genu zum dorsolateralen Präfrontalkortex (Abbildung 3-1D2). Laterale Fibre Tracks ziehen in der Capsula externa von der Amygdala zum dorsolateralen Präfrontalkortex (Abbildung 3-1D1).

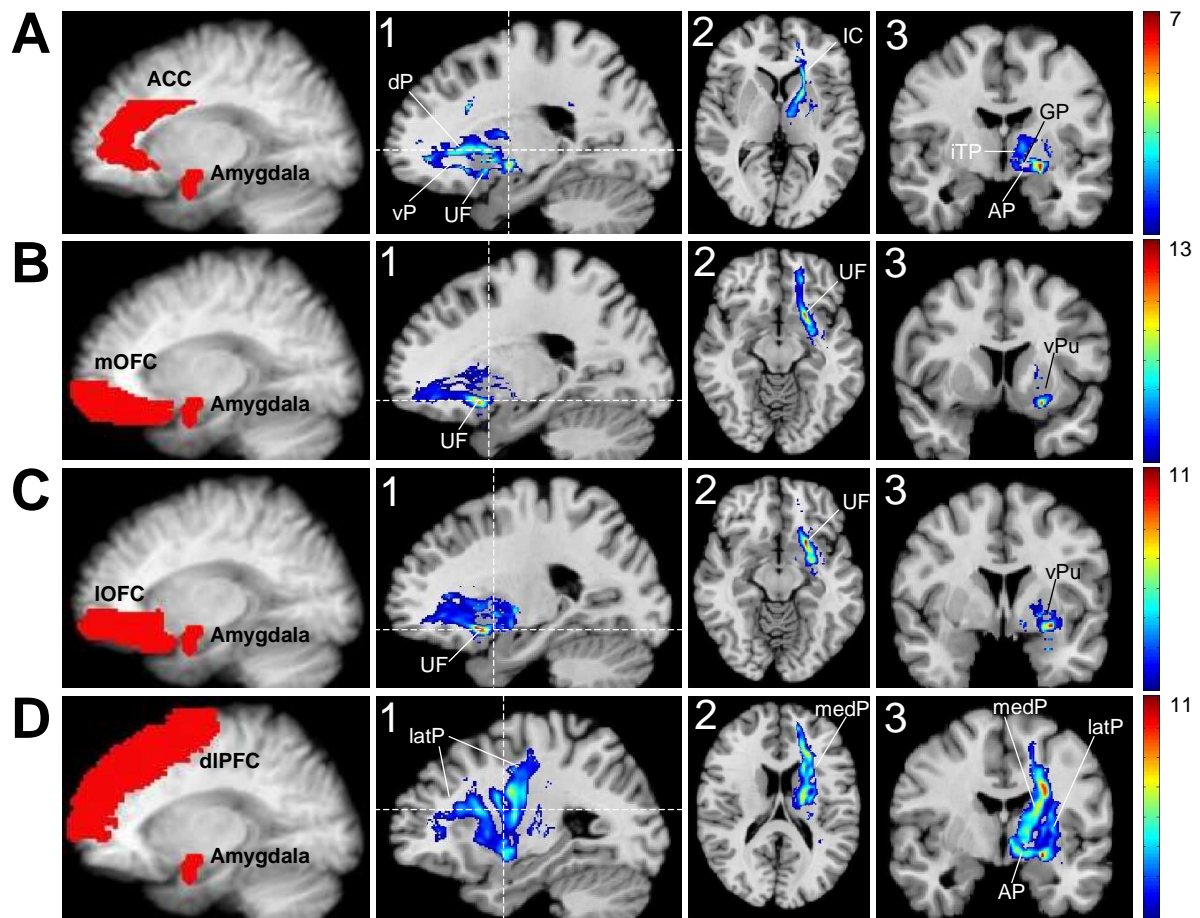


Abbildung 3-1: Abbildung 3-1 zeigt Schnittbilder der verknüpften Wahrscheinlichkeitskarten der Kontrollgruppe zwischen der Amygdala und dem anterioren Cingulum (A), zwischen der Amygdala und dem medialen Orbitofrontalkortex (B), zwischen der Amygdala und dem lateralen Orbitofrontalkortex (C) sowie zwischen der Amygdala und dem dorsolateralen Präfrontalkortex (D). Farblich dargestellt sind die t-Werte für die Verbindungswahrscheinlichkeit. Bei allen Abbildung der vorliegenden Arbeit ist die Skalierung so gewählt, dass der niedrigste t-Wert = 3,5 beträgt.

Abkürzungen: dP, dorsal pathway; vp, ventral pathway; medP, medial pathway; latP, lateral pathway; AP, ansa peduncularis; iTP, inferior thalamic peduncle; UF, uncinate fascicle; IC, internal capsule; GP, globus pallidus; vPu, ventral putamen.

3.1.2 Intrahemisphärische Fibre Tracks des Hippokampus

Die morphologische Beschreibung der Fibre Tracks, die den Hippokampus mit dem ACC, dem mOFC, dem IOFC und dem DLPFC verbinden, entspricht den oben beschriebenen Fibre Tracks zwischen der Amygdala und den entsprechenden präfrontalen Regionen.

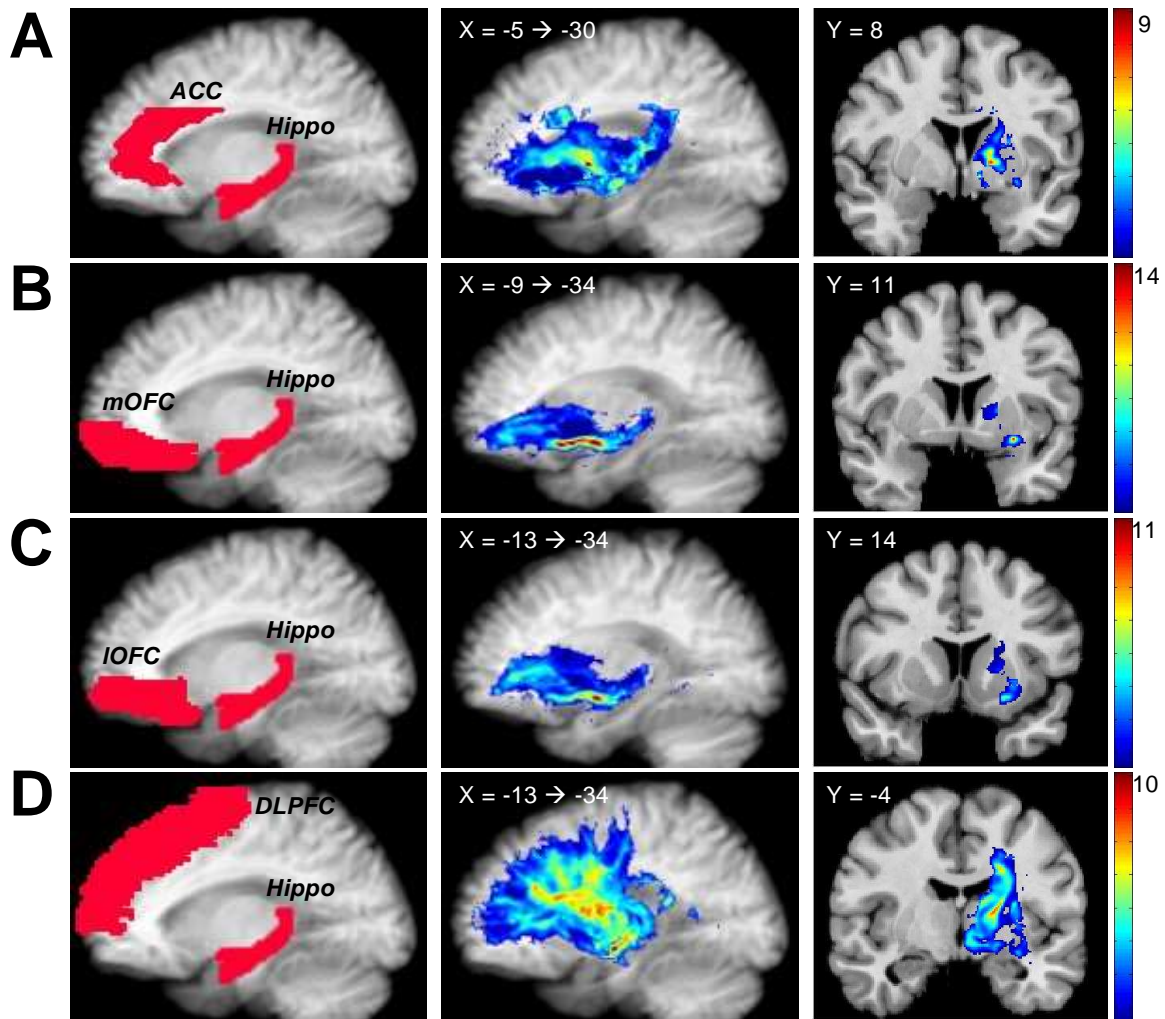


Abbildung 3-2: Abbildung 3-2 zeigt die verknüpften Wahrscheinlichkeitskarten der Kontrollgruppe zwischen dem Hippokampus und dem anterioren Cingulum (A), zwischen dem Hippokampus und dem medialen Orbitofrontalkortex (B), zwischen dem Hippokampus und dem lateralen Orbitofrontalkortex (C) sowie zwischen dem Hippokampus und dem dorsolateralen Präfrontalkortex (D). Die Sagittalschnitte sind als „Maximum Intensity Projections“ (MIP) zwischen den gegebenen x-Koordinaten dargestellt. Die Koronarschnitte

sind Schnittbilder. Farblich dargestellt sind die t-Werte für die Verbindungswahrscheinlichkeit.

3.1.3 Interhemisphärische kortiko-kortikale Fibre Tracks

Der Balken verbindet linkes und rechtes anteriores Cingulum, linken und rechten medialen Orbitofrontalkortex und linken und rechten dorsolateralen Präfrontalkortex.

Dorsal des anterioren Bereiches des Seitenventrikels verbinden interhemisphärische Faserstränge linkes und rechtes anteriores Cingulum. Die Faserbündel ziehen durch Rostrum, Genu und den anterioren Bereich des Truncus des Corpus callosum (Abbildung 3-3A). Linker und rechter medialer Orbitofrontalkortex kommunizieren über homogen organisierte Faserbündel, die durch den anterioren Bereich des Genu des Corpus callosum ziehen. Die U-förmig gewundenen Fasern enden weit anterior in orbitofrontalen Regionen (Abbildung 3-3B). Die Fasern des Corpus callosum, die linken und rechten dorsolateralen Präfrontalkortex verbinden, ziehen durch Rostrum, Genu und Truncus des Corpus callosum (Abbildung 3-3C)

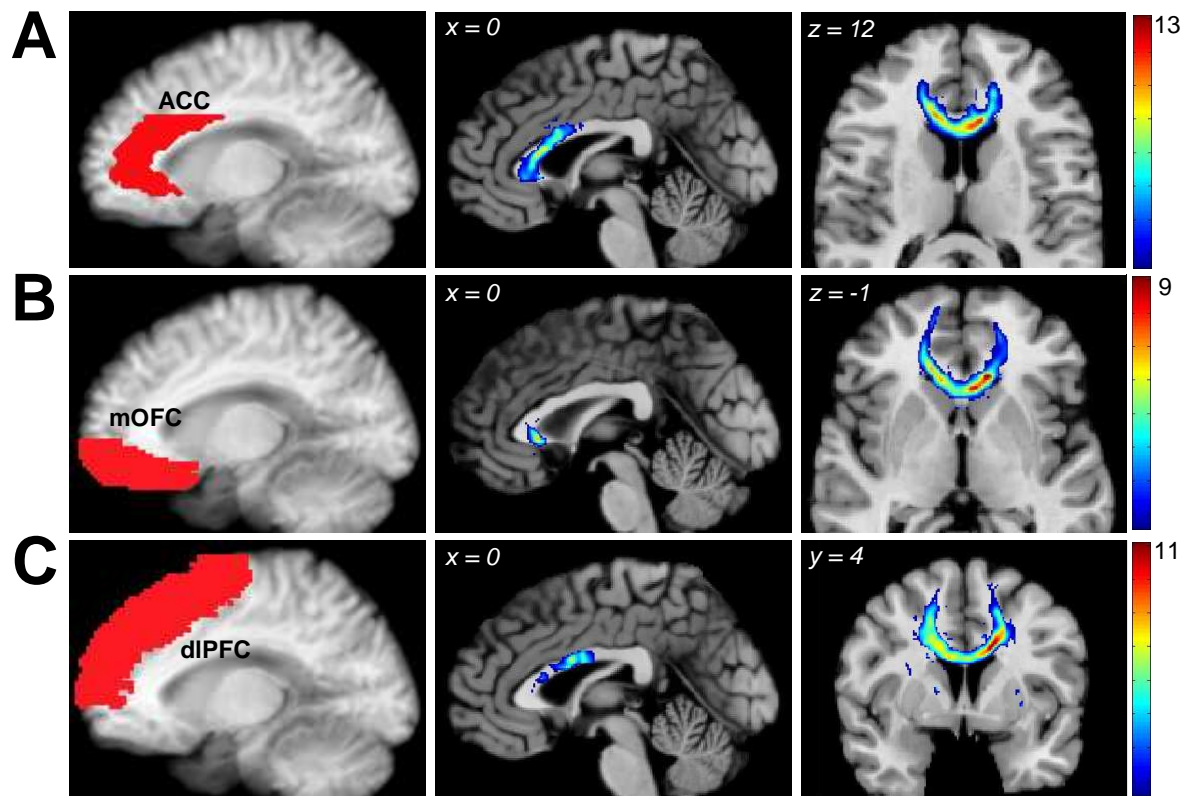


Abbildung 3-3: Abbildung 3-3 zeigt Schnittbilder der interhemisphärischen kortiko-kortikalen Verbindungen der Kontrollgruppe zwischen linkem und rechtem anterioren Cingulum (A), linkem und rechtem medialen Orbitofrontalkortex (B) und linkem und rechtem dorsolateralen Präfrontalkortex (C).

3.2 Gruppenvergleiche

Bei den intrahemisphärischen, frontolimbischen Faserverbindungen konnte kein Gruppenunterschied gefunden werden. Allerdings bestätigte sich unsere Hypothese für interhemisphärische Faserverbindungen. Zwischen linkem und rechtem anterioren Cingulum fanden wir im Bereich des anterioren Corpus callosum einen Cluster mit signifikant verminderter Verbindungswahrscheinlichkeit.

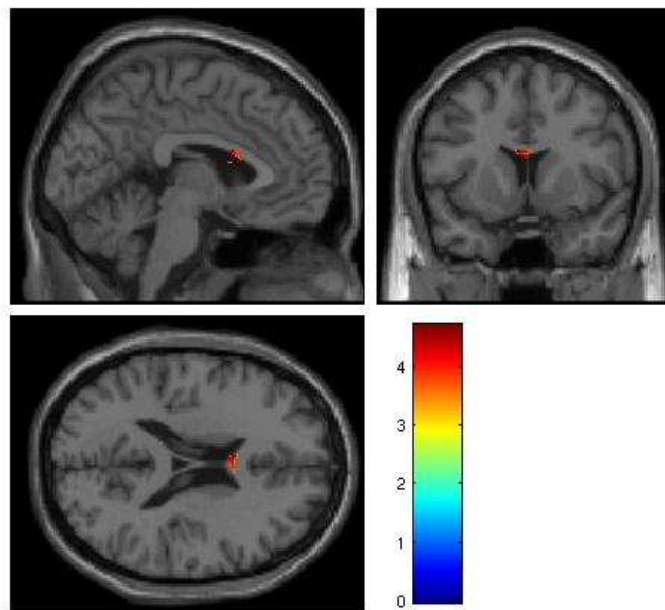


Abbildung 3-4. Abbildung 3-4 zeigt den im Truncus des Corpus Callosum gefundenen Cluster mit signifikant verminderter Verbindungswahrscheinlichkeit der Patientinnengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für die Patientinnengruppe sind die Wahrscheinlichkeitswerte der Voxel dieses Cluster, Bestandteil einer Verbindung zu sein, die beide anteriore Cinguli miteinander verbindet, im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde durch Verknüpfung von mittels probabilistischem Fibre-Trackings berechneten Wahrscheinlichkeitskarten Faserbündel identifiziert, die verschiedene frontolimbische Hirnregionen miteinander verbinden. Zahlreiche DTI Algorithmen ermöglichen es, Faserverbindungen in vivo darzustellen (Catani, 2006; Concha et al., 2005; Wakana et al., 2006). Allerdings erfordern diese Algorithmen a priori Kenntnisse über den makroskopischen Verlauf der Faserverbindungen (Catani, 2006). Durch die oben beschriebene Multiplikation von Wahrscheinlichkeitskarten, die von den jeweiligen ROIs aus berechnet werden, lässt sich der makroskopische Verlauf von Faserverbindungen zwischen zwei Hirnregionen rekonstruieren, ohne dass man im Voraus Kenntnisse über deren exakten Verlauf benötigt. Der im Rahmen dieser Arbeit beschriebene Algorithmus ermöglicht es, Faserstränge zu visualisieren, die zu neuen anatomischen Hypothesen bezüglich der strukturellen Konnektivität funktionell zusammengehöriger Hirnareale führen können.

Mit den berechneten Wahrscheinlichkeitskarten quantifizierten wir die strukturelle Konnektivität der Patientinnengruppe und der Kontrollgruppe. Wir gingen davon aus, dass die strukturelle Konnektivität in diesen für die Emotionsregulation und Impulskontrolle wichtigen Hirnregionen bei Frauen mit BPS und ADHS gestört ist und fanden Faserverbindungen, die beide anteriore Cinguli miteinander verbinden und im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine verminderte Verbindungswahrscheinlichkeit zeigten. Dieser Befund könnte ein Hinweis auf ein morphologisches Korrelat einer gestörten Affektregulation und Impulskontrolle bei Patientinnen mit BPS und ADHS sein. Entgegen unserer Hypothese fanden wir keine Veränderung der strukturellen Konnektivität frontolimbischer intrahemisphärischer Faserverbindungen.

4.1 Klinische Bedeutung frontolimbischer Schleifensysteme

Frontolimbische Hirnregionen sind über Schleifensysteme miteinander verbunden. In der vorliegenden Arbeit visualisierten wir den Verlauf von Teilbereichen dieser Schleifensysteme und zeigten, dass sich verschiedene Schleifensysteme räumlich nahe kommen (z.B. Abbildung 3-1A, B, C). Auf der einen Seite können Läsionen in diesen Bereichen zu einer vielgestaltigen Klinik führen. Auf der anderen Seite führen Läsionen an verschiedenen Orten

des Gehirns zu einer ähnlichen klinischen Symptomatik, sofern sie ein identisches Schleifensystem irgendwo in seinem Verlauf treffen (z.B. Läsionen des ventralen oder des dorsalen Faserbündels Abbildung 3-1A). Dieses Modell erklärt, warum bei neuropsychiatrischen Erkrankungen mit ähnlicher Klinik sowohl verschiedene Hirnregionen verändert sein können als auch Pathologien in eng umschriebenen Hirnregionen verschiedene klinische Symptome hervorrufen können.

Verschiedenste neuropsychiatrische Erkrankungen gehen mit Veränderungen derselben Hirnregionen einher. Amygdala, orbitofrontaler Kortex und anteriores Cingulum sind Bestandteile von Schleifensystemen die mit der Regulation von emotionalem und sozialem Verhalten in Verbindung gebracht werden (Barrett et al., 2007). Läsionen im orbitofrontalen Kortex sind mit emotionaler Dysregulation und enthemmtem Verhalten assoziiert (Öngür et al., 2000, Damasio et al., 1990). Zahlreiche funktionelle (Silbersweig et al., 2007) und strukturelle (Tebartz van Elst et al., 2003) Bildgebungsstudien bei Patientinnen mit BPS bestätigten diese Annahme. Auch verdichten sich Hinweise, dass Schleifensysteme, die die Amygdala mit verschiedenen präfrontalen Regionen verbinden, eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Depression (Pezawas et al., 2005; Manji et al., 2001; Mayberg et al., 1997) und des prämenstruellen Syndroms (Protopescu et al., 2007) spielen. Wie neuropathologische (Harrison et al., 2007), strukturelle (Heckers et al., 2001) und funktionelle (Heckers et al., 1998) Bildgebungsstudien zeigen, sind der Hippokampus und der dorsolaterale präfrontale Kortex (Weinberger et al., 2001) von großer Bedeutung bei der Schizophrenie. Meyer-Lindenberg et al. (2006) konnten funktionelle Zusammenhänge zwischen diesen beiden Hirnregionen nachweisen. Auch die strukturelle Konnektivität zwischen dem Hippokampus und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex könnte bei neuropsychiatrischen Erkrankungen, insbesondere bei der Schizophrenie eine wichtige Rolle spielen (Meyer-Lindenberg et al., 2006). Auffälligkeiten im Bereich des Corpus callosum wurden bei Kindern mit Tourette Syndrom (Plessen et al., 2006), bei ADHS (Makris et al., 2007), bei Down Syndrom (Teipel et al., 2003), bei Dyslexie (von Plessen et al., 2002) und bei Schizophrenie (Wang et al., 2004) gefunden.

Das Modell der Schleifensysteme kann diese scheinbar widersprüchlich erscheinenden Befunde integrieren und stellt deswegen einen konzeptionellen Fortschritt in der Neuropsychiatrie dar.

4.2 Anatomische Validierung der dargestellten Faserverbindungen

Eine Schwierigkeit bei der Interpretation von DTI Studien ist die anatomische Validierung der Ergebnisse (Mori und van Zijl, 2002).

Um die Richtigkeit unserer Ergebnisse zu überprüfen, verglichen wir die dargestellten Faserbündel mit Ergebnissen anderer in vivo Fibre-Tracking Studien, die Faserverbindungen des Corpus callosum (Basser et al., 2000; Tench et al., 2002; Catani, 2006) sowie des Fasciculus uncinatus visualisierten (Wakana et al., 2004; Catani, 2006). Wir fanden eine gute Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen. Indem wir die strukturelle Konnektivität zwischen verschiedenen ROIs untersuchten konnten wir jedoch weitere Faserbündel identifizieren: Ein dorsales Faserbündel verbindet Amygdala und Hippokampus mit präfrontalen Regionen (Abbildung 3-1A-C, Abbildung 3-2A-C). Es verläuft über die ansa peduncularis und zieht mit dem inferior thalamic peduncle zwischen Caput nuclei caudati und Putamen von posterior nach anterior (Nieuwenhuys, 2004). Des Weiteren zeigten wir, dass Amygdala und Hippokampus mit dem DLPFC über Fasern verbunden sind, die über Capsula interna und Capsula externa verlaufen (Abbildung 3-1D, Abbildung 3-2D; Nieuwenhuys, 2004).

Als Goldstandard der Validierung von in vivo DTI-Ergebnissen gelten autoradiographische Tracer Studien an Affen (Mori und van Zijl; 2002, Schmahmann et al., 2007). Allerdings basieren Tracer Studien auf Tierexperimenten und können deshalb nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragen werden. Außerdem liefern autoradiographische Tracer Studien lediglich exakte Informationen über den Anfang und den Endpunkt einer Faserverbindung. Sie machen keine Aussage über den makroskopischen Faserverlauf.

Dennoch sind Tracer Studien momentan die beste existierende Möglichkeit der Validierung von mittels DTI visualisierten Faserverbindungen. Zahlreiche autoradiographische Tracer Studien zeigten, dass es anatomische Verbindungen zwischen der Amygdala und dem anterioren Cingulum (Carmichael und Price, 1996, Stefanacii und Amaral, 2000), zwischen der Amygdala und orbitofrontalen Regionen (Öngür und Price, 2000; Price, 2003, Stefanacci und Amaral, 2000) sowie zwischen der Amygdala und dem dorsalen präfrontalen Kortex (Aggleton et al., 1980; Carmichael und Price, 1996; Cheng et al., 1997) gibt. Dicke Faserstränge verbinden den dorsolateralen präfrontalen Kortex mit dem Hippokampus (Godman-Rakic et al., 1984). Auch Faserverbindungen des Balkens sind durch zahlreiche Tracerstudien dargestellt worden (Witelson et al., 1989).

4.3 Schwierigkeiten neuropsychiatrischer Forschung

Bis heute sind neurobiologische Faktoren, die mit Symptomen der BPS wie Impulsivität oder gestörter Affektregulation assoziiert sind, noch relativ wenig verstanden.

Eine Schwierigkeit bei der Interpretation neurobiologischer Befunde sind widersprüchliche Forschungsergebnisse. Beispielsweise konnte im anterioren Cingulum in verschiedenen Studien mit derselben Bildgebungsmethodik sowohl ein Hypometabolismus (De la Fuente et al., 1997) als auch ein Hypermetabolismus (Juengling et al., 2003) nachgewiesen werden. Tebartz van Elst et al. (2001) fanden eine erniedrigte N-Acetylaspartat Konzentration im dorsolateralen Präfrontalkortex, Rüscher et al. (2008) eine erhöhte N-Acetylaspartat Konzentration im anterioren Cingulum.

Dies liegt sicherlich an der Vielfalt möglicher konfundierender Faktoren, die durch die Komplexität der Bildgebungsstudien bedingt ist. So könnten widersprüchliche Ergebnisse durch unterschiedliche Geräte, Technik, Auflösungen, Kopfspulen oder Bewegungsartefakte erklärt werden.

Zahlreiche Medikamente können neurophysiologische Veränderungen verursachen (Lis et al., 2007). Auch mögliche Geschlechtsunterschiede sollten in Studien als konfundierende Variable berücksichtigt werden (Seidman et al., 2005). Beispielsweise zeigten Studien zur serotonergen Funktion beträchtliche Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit BPS (Soloff et al., 2003).

Die meisten Patientinnen mit BPS haben zusätzliche psychiatrische Störungen, häufig Depressionen (Skodol et al., 2002). Auch bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS sind Komorbiditäten wie antisoziales Verhalten, Substanzmissbrauch, affektive Störungen, Angststörungen und Lernbehinderungen häufig. Es wird diskutiert, ob Patientinnen mit Komorbiditäten aus Studien ausgeschlossen werden sollten (Lis et al., 2007). Auf der einen Seite könnte so verhindert werden, dass gefundene Veränderungen auf andere psychiatrische Erkrankungen zurückzuführen sind, auf der anderen Seite würde dies die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse herabsetzen.

Auch die Heterogenität der Krankheitsbilder kann zu widersprüchlichen Ergebnissen führen. Zwischen zwei Individuen mit der Diagnose einer BPS können große Unterschiede beobachtet werden (Skodol et al., 2002). Es ist wahrscheinlich, dass eine Patientin, die hochimpulsiv ist, andere neurologische Veränderungen aufweist, als eine Patientin, die primär dissoziative Symptome zeigt.

Wie die BPS ist auch die ADHS ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Im DSM–IV werden ein Mischtypus von einem vorwiegend hyperaktiv-impulsivem und einem vorwiegend unaufmerksamem Typus unterschieden. In bisherigen Studien wurden die verschiedenen Subgruppen noch nicht miteinander verglichen, weswegen man keine Aussage über mögliche Unterschiede dieser Subgruppen treffen kann. Auch der Einfluss von perinatalen Komplikationen sowie eine familiäre Vorgeschichte als mögliche Einflussfaktoren auf die Neuroanatomie sind unklar und könnten möglicherweise einen Teil der Varianz der unterschiedlichen Befunde erklären (Seidman et al., 2005).

4.4 Das Partialvolumenproblem

Eine methodische Limitation von DTI Studien ist das Partialvolumenproblem. Bei einer gegenwärtigen Auflösung von 1-5 mm pro Dimension ist es im Moment technisch nicht möglich Faserstränge in einzelne Axone mit Durchmessern von etwa 10 μm aufzutrennen. Dort, wo Faserstränge kreuzen, divergieren oder konvergieren, liefert der Diffusionstensor keine genauen Ergebnisse (Mori und van Zijl, 2002; Schmahmann, 2007), was zu Ungenauigkeiten bei der Rekonstruktion von Faserverbindungen führen kann.

High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI) liefert mit dem Messen von vielen Diffusionsrichtungen genauere Informationen über die Diffusion der Wassermoleküle als es beim Messen von nur 12 Diffusionsrichtungen der Fall ist (Alexander, 2005; Behrens et al., 2007, Lazar und Alexander, 2003). Dennoch ermöglicht der heutige Stand der Technik nicht, das Partialvolumenproblem zu lösen. Des weiteren ist der große Zeitaufwand und die damit verbundene Beanspruchung und Anstrengung für die Testperson ein Nachteil der HARDI Messung. Da wir in der vorliegenden Studie psychiatrische Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung untersuchten, entschieden wir uns deswegen trotz der damit verbundenen methodischen Limitationen für eine Messung mit lediglich 12 Diffusionsrichtungen und einer relativ großen Voxelgröße von $2,5 \times 2,5 \times 2,5 \text{ mm}^3$, was eine schnellere Messung ermöglichte.

Mittels probabilistischem Fibre-Trackings lassen sich die aus der Problematik des Partialvolumenproblems resultierenden Ungenauigkeiten quantifizieren. Unklare Informationen des Diffusionstensors resultieren in einem Abdriften der Random Walks in viele verschiedene Richtungen. Da die Wahrscheinlichkeit für ein Voxel, Bestandteil einer

Verbindung zwischen zwei ROIs zu sein, über die Anzahl der Besuche quantifiziert wird, führt dieses Abdriften zu niedrigeren Wahrscheinlichkeitswerten der jeweiligen Voxel. Somit berücksichtigt das probabilistische Fibre-Tracking Unsicherheiten der Faserorientierung, indem Regionen, in denen der Diffusionstensor wenig gerichtet ist, niedrigere Wahrscheinlichkeitswerte zugeschrieben werden.

4.5 Vergleiche verschiedener Fibre Tracks

Durch Multiplikation von Wahrscheinlichkeitskarten können Faserbündel isoliert werden, die zwei ROIs miteinander verbinden. Oft resultieren hieraus mehrere mögliche Wege (z.B. Abbildung 3-1A-D). Bei der Interpretation der Ergebnisse der multiplizierten Wahrscheinlichkeitskarten ist eine anatomische Validierung von zentraler Bedeutung, da falsch positive Ergebnisse mittels probabilistischem Fibre-Tracking zwar reduziert werden, aber dennoch möglich sind. Dies ist beispielsweise im Bereich der Pyramidenbahnkreuzung des Hirnstamms der Fall, wo Faserverbindungen beider Hemisphären auf die Gegenseite kreuzen und von dort aus weiter zum Rückenmark ziehen. Im Bereich dieser Kreuzung sind die Trajektorien kortikaler ROIs verschiedener Hemisphären gegenläufig, was zu positiven Ergebnissen bei der Multiplikation der jeweiligen Wahrscheinlichkeitskarten führt. Dennoch existiert keine interhemisphärische anatomische Verbindung zwischen kortikalen ROIs, die über den Hirnstamm läuft.

Erscheinen verschiedene Wege plausibel, so ist es nicht möglich, diese Faserbündel quantitativ oder funktionell miteinander zu vergleichen. Voxel, die Bestandteil größerer Nervenbahnen sind, werden bei derselben Anzahl an Durchläufen seltener besucht als Voxel, die Bestandteil kleiner, eng umschriebener Nervenbahnen sind. Dies resultiert in niedrigeren Wahrscheinlichkeitswerten der Voxel größerer Nervenbahnen. Verschmelzen Faszikel in ihrem Verlauf mit anderen Nervenbahnen so ändert sich das Volumen, was ebenfalls zu verminderten Wahrscheinlichkeitswerten für Voxel dieser Nervenbahnen führt. Des Weiteren hängen die Wahrscheinlichkeitswerte von technischen und biologischen Einflussfaktoren wie beispielsweise der Dichte der Axone ab, die sich an unterschiedlichen Stellen des Gehirns unterscheiden können.

Allerdings könnte man in Longitudinalstudien ein und dieselbe Faserverbindung einer Person zu verschiedenen Zeitpunkten untersuchen. Technische Voraussetzung hierfür wären

identische Messbedingungen. Dies könnte in der Zukunft hilfreich sein um Krankheitsverläufen neurobiologische Veränderungen zuzuordnen, Therapieerfolge oder Wirkungen von Medikamenten zu validieren.

Des weiteren ermöglicht die Quantifizierung der Verbindungswahrscheinlichkeit identische Faserverbindungen verschiedener Kollektive zu vergleichen, wie es in der vorliegenden Arbeit gemacht wurde. Dadurch könnten strukturelle Veränderungen verschiedenster neurologischer und neuropsychiatrischer Krankheiten im Vergleich mit gesunden Kontrollgruppen gefunden werden.

4.6 Gruppenvergleiche hinsichtlich der Verbindungswahrscheinlichkeit

In der vorliegenden Arbeit visualisierten und quantifizierten wir die strukturelle Konnektivität zwischen verschiedenen frontolimbischen Hirnregionen, die als Kernregionen der Affektregulation im Zentrum der neuropsychiatrischen Forschung der Borderline Störung stehen (Lieb et al., 2004). Wir fanden bei der Patientinnengruppe bei Faserverbindungen, die beide anteriore Cinguli miteinander verbinden, im anterioren Bereich des Truncus des Corpus callosum einen Cluster mit einer verminderten Verbindungswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieser Befund könnte ein Hinweis auf ein morphologisches Korrelat einer gestörten Affektregulation und Impulskontrolle bei Patientinnen mit BPS und ADHS sein.

Wovon hängen die Wahrscheinlichkeitswerte ab? Warum ist das gefundene Cluster genau in der Mitte zwischen den beiden ROIs lokalisiert? Was ist das neurobiologische Korrelat einer „verminderten Verbindungswahrscheinlichkeit“?

Methodisch liegt dem gefundenen Gruppenunterschied eine signifikant geringere Anzahl an Besuchen der Voxel dieses Clusters zugrunde. Dies könnte ein Hinweis auf eine verminderte strukturelle Konnektivität in diesem Bereich sein. Aus der Lokalisation lässt sich allerdings nicht mit Sicherheit schlussfolgern, dass die verminderte strukturelle Konnektivität lediglich im Bereich dieses Clusters zu finden ist. Methodisch lässt sich gut erklären, warum es genau in dem mittig zwischen beiden anterioren Cinguli gelegenen Bereich zu der verminderten Anzahl von Besuchen kam. 100000 Random Walks starten von jedem Voxel der ROIs aus. Gestörte strukturelle Konnektivität führt zu einem Abdriften der Trajektorien, so dass die Anzahl der abgedrifteten Random Walks auf der gesamten Strecke akkumuliert und

schließlich der Vergleich der Verbindungswahrscheinlichkeiten dort signifikant wird, wo der längste Weg zurück gelegt wurde und damit das Abdriften der Random Walks über den gesamten Verlauf des Faserbündels numerisch integriert ist.

Verschiedene biologische Faktoren beeinflussen die Diffusion der Wassermoleküle und damit die Informationen des Diffusionstensors. Die Bewegung der Wassermoleküle kann durch Zellmembranen, Makromoleküle, Dichte und Durchmesser der Faserstränge sowie der Dicke der Myelinscheiden beeinflusst werden (Gass et al., 1999; Kubicki et al., 2007). Die daraus resultierende Komplexität macht eine klare Aussage über einen Zusammenhang zwischen berechneten Verbindungswahrscheinlichkeiten und zugrundeliegenden biologischen Veränderungen schwierig. Sicherlich führen veränderte biologische Strukturen jedoch zu veränderten Diffusionseigenschaften. Auch wenn es mittels DTI Studien nicht möglich ist, morphologische Korrelate neuropsychiatrischen Erkrankungen eindeutig zuzuordnen, ermöglichen DTI Aufnahmen dennoch, durch das Erfassen von veränderten Diffusionseigenschaften Hinweise für deren Existenz zu liefern.

Aus neuropsychiatrischer Sicht wäre eine verminderte strukturelle Konnektivität der weißen Substanz an für die Impulskontrolle und Affektregulation involvierten anterioren Cinguli plausibel. Die Erforschung der exakten neuropathologischen Veränderung könnte Gegenstand zukünftiger histologischer Studien sein.

DTI ist momentan die beste Methode um strukturelle Konnektivität weißer Substanz nicht invasiv in vivo zu untersuchen. Weitere technische Entwicklungen der MRT Aufnahmen, sowie genauere DTI-Fibre-Tracking Algorithmen könnten in Zukunft neue Einblicke in die Organisation des Gehirns liefern und die Erforschung verschiedenster neurologischer und neuropsychiatrischer Erkrankungen ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Strukturelle und funktionelle Veränderungen frontolimbischer Hirnregionen werden sowohl mit der Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS), als auch mit der Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Verbindung gebracht. Neuere Studien untersuchten die funktionelle Konnektivität dieser für die Emotionsregulation und Impulskontrolle bedeutsamen Hirnregionen. Da funktionelle Konnektivität auf struktureller Konnektivität basiert, gehen wir davon aus, dass sich Pathologien nicht ausschließlich auf Kernregionen grauer Substanz beschränken, sondern auch die weiße Substanz betreffen. Deshalb untersuchten wir bei 19 Patientinnen mit BPS und ADHS Komorbidität und bei einer Kontrollgruppe von 20 gesunden Frauen mittels einer Diffusion Tensor Imaging (DTI) Studie die strukturelle Konnektivität zwischen verschiedenen limbischen (Amygdala, Hippokampus) und kortikalen (anteriores Cingulum, dorsolateraler präfrontaler Kortex, medialer und lateraler Orbitofrontalkortex) Hirnregionen. Zahlreiche DTI-Algorithmen ermöglichen es, Faserverbindungen in vivo darzustellen. Allerdings erfordern diese Algorithmen a priori Kenntnisse über den makroskopischen Verlauf der darzustellenden Faserverbindungen. Durch den im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen probabilistischen Fibre Tracking Algorithmus (Kreher et al., 2008) lässt sich der makroskopische Verlauf von Faserverbindungen zwischen zwei Hirnregionen rekonstruieren, ohne dass man im Voraus Kenntnisse über deren exakten Verlauf benötigt. Durch probabilistisches Fibre Tracking kann die strukturelle Konnektivität zwischen diesen Hirnregionen quantifiziert werden. Wir identifizierten zwei verschiedene Faserbündel, die über den Fasciculus uncinatus sowie über den inferior thalamic peduncle laufen und Amygdala und Hippokampus mit dem ACC und dem OFC verbinden. Faserbündel, die Amygdala und Hippokampus mit dem dlPFC verbinden verlaufen in der Capsula interna und externa. Nach räumlicher Normalisierung der Fibre Tracks eines jeden Probanden in den MNI-space rechneten wir Gruppenvergleiche zwischen Patientinnen und Kontrollen. Wir fanden im Truncus des Corpus Callosum einen Cluster mit signifikant verminderter Verbindungswahrscheinlichkeit der Patientinnengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, Bestandteil einer Verbindung zu sein, die beide anteriore Cinguli miteinander verbindet. Eine verminderte strukturelle Konnektivität im Bereich der anterioren Cinguli könnte ein neurobiologisches Korrelat einer gestörten Affektregulation bei Patientinnen mit BPS und ADHS sein.

6 Literaturverzeichnis

- Aggleton, J. P., Burton, M. J. & Passingham, R. E. (1980) Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Brain Res.* 190: 347-368.
- Alexander, D. C. (2005) Multiple-fiber reconstruction algorithms for diffusion MRI. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1064:113-33.: 113-133.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R. & Strick, P. L. (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9:357-81.: 357-381.
- Barrett, L. F., Mesquita, B., Ochsner, K. N. & Gross, J. J. (2007) The experience of emotion. *Annu. Rev. Psychol.* 58:373-403.: 373-403.
- Basser, P. J., Mattiello, J. & LeBihan, D. (1994) MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys. J.* 66: 259-267.
- Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J. & Aldroubi, A. (2000) In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson. Med.* 44: 625-632.
- Behrens, T. E., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. & Woolrich, M. W. (2007) Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage.* 34: 144-155.
- Berlin, H. A., Rolls, E. T. & Iversen, S. D. (2005) Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am. J. Psychiatry.* 162: 2360-2373.
- Bohus, M. (2002) *Borderline-Störung.*, 14 ed., Hogrefe, Göttingen ; Bern u.a.
- Braus, D. F., Tost, H., Hirsch, J. G. & Gass, A. (2001) [Diffusion tensor imaging (DTI) and functional magnetic resonance tomography (fMRI) expand methodological spectrum in psychiatric research]. *Nervenarzt.* 72: 384-390.
- Brodsky, B. S., Malone, K. M., Ellis, S. P., Dulit, R. A. & Mann, J. J. (1997) Characteristics of borderline personality disorder associated with suicidal behavior. *Am. J. Psychiatry.* 154: 1715-1719.
- Brunnhuber, S., Frauenknecht, S. & Lieb, K. (2005) *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie.* Elsevier, Urban & Fischer, München ; Jena.
- Carmichael, S. T. & Price, J. L. (1996) Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J. Comp Neurol.* 371: 179-207.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., Sarfatti, S. E., Vauss, Y. C., Snell, J. W. et al. (1996) Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 53: 607-616.

Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Berquin, P. C., Walter, J. M., Sharp, W., Tran, T., Vaituzis, A. C., Blumenthal, J. D., Nelson, J. et al. (2001) Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 58: 289-295.

Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L. et al. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 288: 1740-1748.

Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., Shaw, D., Shehzad, Z., Di, M. A. et al. (2008) Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*. 63: 332-337.

Catani, M. (2006) Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Curr. Opin. Neurol*. 19: 599-606.

Cheng, K., Saleem, K. S. & Tanaka, K. (1997) Organization of corticostriatal and corticoamygdalar projections arising from the anterior inferotemporal area TE of the macaque monkey: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *J. Neurosci*. 17: 7902-7925.

Damasio, A. R., Tranel, D. & Damasio, H. (1990) Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav. Brain Res*. 41: 81-94.

De La Fuente, J. M., Goldman, S., Stanus, E., Vizuete, C., Morlan, I., Bobes, J. & Mendlewicz, J. (1997) Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J. Psychiatr. Res*. 31: 531-541.

Dickstein, S. G., Bannon, K., Castellanos, F. X. & Milham, M. P. (2006) The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 47: 1051-1062.

Donegan, N. H., Sanislow, C. A., Blumberg, H. P., Fulbright, R. K., Lacadie, C., Skudlarski, P., Gore, J. C., Olson, I. R., McGlashan, T. H. & Wexler, B. E. (2003) Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol. Psychiatry*. 54: 1284-1293.

Douglas VI (1972) Stop, look and listen: The problem of sustained attention and impuls control in hyperactive and normal children. *Can. J. Behav. Sci*. 4: 259-282.

Driessen, M., Herrmann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meier, S., Hill, A., Osterheider, M. & Petersen, D. (2000) Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch. Gen. Psychiatry*. 57: 1115-1122.

Durston, S. (2003) A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev*. 9: 184-195.

Ebert, D. & Loew, T. (2005) *Psychiatrie systematisch*. UNI-MED-Verl., Bremen u.a.

- Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N. & Biederman, J. (1997) Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*. 48: 589-601.
- Fossati, A., Novella, L., Donati, D., Donini, M. & Maffei, C. (2002) History of childhood attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and borderline personality disorder: a controlled study. *Compr. Psychiatry*. 43: 369-377.
- Gass, A., Gaa, J., Hirsch, J., Schwartz, A. & Hennerici, M. G. (1999) Lack of evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia on single-shot echo-planar diffusion-weighted MRI. *Stroke*. 30: 2070-2072.
- Giedd, J. N., Rumsey, J. M., Castellanos, F. X., Rajapakse, J. C., Kaysen, D., Vaituzis, A. C., Vauss, Y. C., Hamburger, S. D. & Rapoport, J. L. (1996) A quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 91: 274-280.
- Goldman-Rakic, P. S., Selemon, L. D. & Schwartz, M. L. (1984) Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience*. 12: 719-743.
- Gunderson, J. G. & Singer, M. T. (1975) Defining borderline patients: An overview. *American Journal of Psychiatry* 132: 1-10.
- Gunderson, J. G. & Kolb, J. E. (1978) Discriminating features of borderline patients. *American Journal of Psychiatry* 135: 792-796.
- Harrison, P. J. & Eastwood, S. L. (2001) Neuropathological studies of synaptic connectivity in the hippocampal formation in schizophrenia. *Hippocampus*. 11: 508-519.
- Heckers, S., Rauch, S. L., Goff, D., Savage, C. R., Schacter, D. L., Fischman, A. J. & Alpert, N. M. (1998) Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat. Neurosci.* 1: 318-323.
- Heckers, S. (2001) Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*. 11: 520-528.
- Herpertz, S. C., Dietrich, T. M., Wenning, B., Krings, T., Erberich, S. G., Willmes, K., Thron, A. & Sass, H. (2001) Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol. Psychiatry*. 50: 292-298.
- Hill, D. E., Yeo, R. A., Campbell, R. A., Hart, B., Vigil, J. & Brooks, W. (2003) Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology*. 17: 496-506.
- Horsfield, M. A., Larsson, H. B., Jones, D. K. & Gass, A. (1998) Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 64 Suppl 1:S80-4.: S80-S84.

- Hubl, D., Koenig, T., Strik, W., Federspiel, A., Kreis, R., Boesch, C., Maier, S. E., Schroth, G., Lovblad, K. & Dierks, T. (2004) Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch. Gen. Psychiatry*. 61: 658-668.
- Jerschke, S., Meixner, K., Richter, H. & Bohus, M. (1998) [The treatment history of patients with borderline personality disorder in the Republic of Germany]. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 66: 545-552.
- Juengling, F. D., Schmahl, C., Hesslinger, B., Ebert, D., Bremner, J. D., Gostomzyk, J., Bohus, M. & Lieb, K. (2003) Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. *J. Psychiatr. Res.* 37: 109-115.
- Kernberg, O. F. (1967) Borderline Personality Organization. *Journal of the American Psychoanalytic Association* 15: 641-685.
- Kreher, B., Hennig, J. & Il'yasov, K. (2006) DTI&Fibre Tools: A complete toolbox for DTI calculation, Fiber tracking and combined evaluation. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 275.
- Kreher, B., Mader, I., Hennig, J. & Il'yasov, K. A. (2007) Reduction of false positive valued areas by combining probability maps. *Berlin* 1554.
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., Park, H. J., Maier, S., Kikinis, R., Jolesz, F. A. & Shenton, M. E. (2007) A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 41: 15-30.
- Lazar, M. & Alexander, A. L. (2003) An error analysis of white matter tractography methods: synthetic diffusion tensor field simulations. *Neuroimage*. 20: 1140-1153.
- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K., Janavs, J. & Dunbar, G. (1997) The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview: Reliability and Validity according to the CIDI. *European Psychiatry* 12: 224-231.
- Lehrl, S. Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest. 1999. Spitta Verlag.
Ref Type: Catalog
- Lieb, K., Zanarini, M. C., Schmahl, C., Linehan, M. M. & Bohus, M. (2004) Borderline personality disorder. *Lancet*. 364: 453-461.
- Lis, E., Greenfield, B., Henry, M., Guile, J. M. & Dougherty, G. (2007) Neuroimaging and genetics of borderline personality disorder: a review. *J. Psychiatry Neurosci.* 32: 162-173.
- Lyoo, I. K., Han, M. H. & Cho, D. Y. (1998) A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *J. Affect. Disord.* 50: 235-243.
- Makris, N., Worth, A. J., Sorensen, A. G., Papadimitriou, G. M., Wu, O., Reese, T. G., Wedeen, V. J., Davis, T. L., Stakes, J. W. et al. (1997) Morphometry of in vivo human white matter association pathways with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 42: 951-962.

- Makris, N., Biederman, J., Valera, E. M., Bush, G., Kaiser, J., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., Faraone, S. V. & Seidman, L. J. (2007) Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb. Cortex.* 17: 1364-1375.
- Makris, N., Biederman, J., Valera, E. M., Bush, G., Kaiser, J., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., Faraone, S. V. & Seidman, L. J. (2007) Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb. Cortex.* 17: 1364-1375.
- Manji, H. K., Drevets, W. C. & Charney, D. S. (2001) The cellular neurobiology of depression. *Nat. Med.* 7: 541-547.
- Mayberg, H. S. (1997) Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 9: 471-481.
- Meyer-Lindenberg, A. & Weinberger, D. R. (2006) Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 7: 818-827.
- Mori, S. & van Zijl, P. C. (2002) Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed.* 15: 468-480.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & van Huijzen, C. (2007) The human central nervous system. A synopsis and atlas. Berlin: Springer.
- Nucifora, P. G., Verma, R., Lee, S. K. & Melhem, E. R. (2007) Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology.* 245: 367-384.
- Ongur, D. & Price, J. L. (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb. Cortex.* 10: 206-219.
- Overmeyer, S., Bullmore, E. T., Suckling, J., Simmons, A., Williams, S. C., Santosh, P. J. & Taylor, E. (2001) Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol. Med.* 31: 1425-1435.
- Paris, J. (2005) The diagnosis of borderline personality disorder: problematic but better than the alternatives. *Ann. Clin. Psychiatry.* 17: 41-46.
- Parker, G. J., Haroon, H. A. & Wheeler-Kingshott, C. A. (2003) A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. *J. Magn Reson. Imaging.* 18: 242-254.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Egan, M. F., Mattay, V. S., Hariri, A. R. & Weinberger, D. R. (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat. Neurosci.* 8: 828-834.
- Plessen, K. J., Bansal, R., Zhu, H., Whiteman, R., Amat, J., Quackenbush, G. A., Martin, L., Durkin, K., Blair, C. et al. (2006) Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 63: 795-807.

Plessen, K. J., Gruner, R., Lundervold, A., Hirsch, J. G., Xu, D., Bansal, R., Hammar, A., Lundervold, A. J., Wentzel-Larsen, T. et al. (2006) Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 47: 1013-1022.

Price, J. L. (2003) Comparative aspects of amygdala connectivity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 985:50-8.: 50-58.

Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J. & Taylor, E. (2007) Temporal lobe dysfunction in medication-naïve boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during attention allocation and its relation to response variability. *Biol. Psychiatry.* 62: 999-1006.

Rüsch, N., van Elst, L. T., Ludaescher, P., Wilke, M., Huppertz, H. J., Thiel, T., Schmahl, C., Bohus, M., Lieb, K. et al. (2003) A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage.* 20: 385-392.

Rüsch, N., Weber, M., Il'yasov, K. A., Lieb, K., Ebert, D., Hennig, J. & van Elst, L. T. (2007) Inferior frontal white matter microstructure and patterns of psychopathology in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage.* 35: 738-747.

Rüsch, N., Boeker, M., Büchert, M. G. V., Bohrmann, C., Ebert, D., Lieb, K. & Hennig, J. T. v. E. L. (2008) Neurochemical alterations in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *The world Journal of biological psychiatry.*

Scheres, A., Milham, M. P., Knutson, B. & Castellanos, F. X. (2007) Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry.* 61: 720-724.

Schmahl, C. & Bremner, J. D. (2006) Neuroimaging in borderline personality disorder. *J. Psychiatr. Res.* 40: 419-427.

Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H. E., de Crespigny, A. J. & Wedeen, V. J. (2007) Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain.* 130: 630-653.

Seidman, L. J., Valera, E. M. & Bush, G. (2004) Brain function and structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 27: 323-347.

Seidman, L. J., Valera, E. M. & Makris, N. (2005) Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry.* 57: 1263-1272.

Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., Castellanos, F. X. & Rapoport, J. (2006) Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 63: 540-549.

Shearer, S. L., Peters, C. P., Quaytman, M. S. & Wadman, B. E. (1988) Intent and lethality of suicide attempts among female borderline inpatients. *Am. J. Psychiatry.* 145: 1424-1427.

- Silbersweig, D., Clarkin, J. F., Goldstein, M., Kernberg, O. F., Tuescher, O., Levy, K. N., Brendel, G., Pan, H., Beutel, M. et al. (2007) Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry.* 164: 1832-1841.
- Skodol, A. E., Siever, L. J., Livesley, W. J., Gunderson, J. G., Pfohl, B. & Widiger, T. A. (2002) The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol. Psychiatry.* 51: 951-963.
- Soloff, P. H., Lis, J. A., Kelly, T., Cornelius, J. & Ulrich, R. (1994) Risk factors for suicidal behavior in borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry.* 151: 1316-1323.
- Soloff, P. H., Kelly, T. M., Strotmeyer, S. J., Malone, K. M. & Mann, J. J. (2003) Impulsivity, gender, and response to fenfluramine challenge in borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 119: 11-24.
- Spitzer, R. L., Endicott, J. & Gibbon, M. (1979) Crossing the border into borderline personality and borderline schizophrenia: The development of criteria. *Arch. Gen. Psychiatry.* 36: 17-24.
- Stefanacci, L. & Amaral, D. G. (2000) Topographic organization of cortical inputs to the lateral nucleus of the macaque monkey amygdala: a retrograde tracing study. *J. Comp Neurol.* 421: 52-79.
- Stern, A. (1938) Borderline group of neuroses. *Psychoanalytic Quarterly* 7: 467-489.
- Still, G. (1902) The Coulstonian lectures on some abnormal physical conditions in children. Lecture 1. *Lancet.* 1008-1012.
- Tebartz van Elst, L. T., Thiel, T., Hesslinger, B., Lieb, K., Bohus, M., Hennig, J. & Ebert, D. (2001) Subtle prefrontal neuropathology in a pilot magnetic resonance spectroscopy study in patients with borderline personality disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 13: 511-514.
- Tebartz van, E. L., Hesslinger, B., Thiel, T., Geiger, E., Haegele, K., Lemieux, L., Lieb, K., Bohus, M., Hennig, J. & Ebert, D. (2003) Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry.* 54: 163-171.
- Teipel, S. J., Schapiro, M. B., Alexander, G. E., Krasuski, J. S., Horwitz, B., Hoehne, C., Moller, H. J., Rapoport, S. I. & Hampel, H. (2003) Relation of corpus callosum and hippocampal size to age in nondemented adults with Down's syndrome. *Am. J. Psychiatry.* 160: 1870-1878.
- Tench, C. R., Morgan, P. S., Wilson, M. & Blumhardt, L. D. (2002) White matter mapping using diffusion tensor MRI. *Magn Reson. Med.* 47: 967-972.
- Torgersen, S., Lygren, S., Oien, P. A., Skre, I., Onstad, S., Edvardsen, J., Tambs, K. & Kringlen, E. (2000) A twin study of personality disorders. *Compr. Psychiatry.* 41: 416-425.

Torgersen, S., Kringlen, E. & Cramer, V. (2001) The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch. Gen. Psychiatry*. 58: 590-596.

Vollm, B., Richardson, P., Stirling, J., Elliott, R., Dolan, M., Chaudhry, I., Del, B. C., McKie, S., Anderson, I. & Deakin, B. (2004) Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Crim. Behav. Ment. Health*. 14: 39-54.

von, P. K., Lundervold, A., Duta, N., Heiervang, E., Klauschen, F., Smievoll, A. I., Ersland, L. & Hugdahl, K. (2002) Less developed corpus callosum in dyslexic subjects--a structural MRI study. *Neuropsychologia*. 40: 1035-1044.

Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L. M., van Zijl, P. C. & Mori, S. (2004) Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*. 230: 77-87.

Wang, F., Sun, Z., Cui, L., Du, X., Wang, X., Zhang, H., Cong, Z., Hong, N. & Zhang, D. (2004) Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *Am. J. Psychiatry*. 161: 573-575.

Weinberger, D. R., Egan, M. F., Bertolino, A., Callicott, J. H., Mattay, V. S., Lipska, B. K., Berman, K. F. & Goldberg, T. E. (2001) Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 50: 825-844.

Wellington, T. M., Semrud-Clikeman, M., Gregory, A. L., Murphy, J. M. & Lancaster, J. L. (2006) Magnetic resonance imaging volumetric analysis of the putamen in children with ADHD: combined type versus control. *J. Atten. Disord*. 10: 171-180.

Witelson, S. F. (1989) Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain*. 112: 799-835.

Zanarini, M. C. & Frankenburg, F. R. (1997) Pathways to the development of borderline personality disorder. *J. Personal. Disord*. 11: 93-104.

Zweig-Frank, H., Paris, J. & Guzder, J. (1994) Psychological risk factors and self-mutilation in male patients with BPD. *Can. J. Psychiatry*. 39: 266-268.

7 Lebenslauf

Name: Tobias Bracht

Geburtsdatum: 19. Mai 1981

Geburtsort: Stuttgart

1988-1992: Besuch der Grundschule in Affalterbach

1992-2001: Besuch des Friedrich-Schiller-Gymnasiums in Marbach am Neckar

2001-2002: Zivildienst (Anderer Dienst im Ausland), Blair Drummond House, Schottland.

2002-2003: Studium der Psychologie an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg

seit 2003: Studium der Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg

2005 Erstes Staatsexamen (Physikum)

seit 2006: Doktorarbeit bei Prof. Dr. Tebartz van Elst, Fakultät für Psychiatrie:
DTI-Fibre-Tracking bei Frauen mit Borderline Persönlichkeitsstörung

Famulaturen: Kardiologie, Klinikum Ludwigsburg
Pädiatrie, Hospital EsSalud in Cusco, Peru
Psychiatrie, Universitätsklinik Freiburg
Endokrinologie Ambulanz, Universitätsklinikum Freiburg
Chirurgie, Hospital AlThoraw, Taiz, Jemen

Praktisches Jahr

2008-2009: Pädiatrie, Inselspital Bern, Schweiz
Chirurgie, St. John's, Canada
Chirurgie, Klinikum Konstanz
Innere Medizin, Klinikum Konstanz

2009: 2. Staatsexamen Medizin

8 Danksagung

Prof. Dr. Tebartz van Elst danke ich für die Übernahme der Doktorvaterschaft und für die tolle Betreuung.

Dorothee Saur danke ich für die methodische Betreuung und die viele Zeit, die sie dafür investiert hat.

Nicolas Rüsç danke ich für das Ermöglichen der Studie und die motivierte, engagierte Betreuung der neuropsychiatrischen Aspekte der Arbeit.

Susanne Schnell, Björn Kreher und Volkmar Glauche danke ich für die Hilfe und die Geduld beim Lösen der methodischen Probleme.

Oliver Tüscher danke ich für die Hilfe beim Schreiben des Papers.

Ich danke den Korrekturlesern Anna, Jörg und meiner Schwester Claudia.

Meinen Eltern danke ich für das Ermöglichen des Medizinstudiums und für die langjährige Unterstützung.