

In-vivo Darstellung hypothalamischer Substrukturen mit Hilfe von Diffusions- Tensor- Bildgebung

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Friederike Petzold

geb. am 15.04.1986 in Rochlitz

angefertigt in Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Department für Psychische Gesundheit

Universitätsklinikum Leipzig AöR

Betreuer: Prof. Dr. med. Peter Schönknecht

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 23.09.2014

1 Einleitung.....	5
1.1 Topographie und Funktion des Hypothalamus	5
1.2 MRT- Kartierung des Hypothalamus.....	5
1.3 Diffusions-Tensor- Bildgebung	7
1.3.1 Diffusionsellipsoid	8
1.3.2 Fraktionelle Anisotropie.....	8
1.3.3 Clusteranalyse	9
1.3.4 k-means- Clusteralgorithmus	10
1.4 Pathomorphologische Veränderungen des Hypothalamus bei neuropsychiatrischen Erkrankungen.....	11
1.4.1 Narkolepsie.....	11
1.4.2 Schizophrenie	18
1.4.3 Affektive Störung.....	28
1.4.4 Demenz	35
1.4.5 Borderline- Persönlichkeitsstörung.....	42
1.4.6 Pädophilie	45
1.4.7 Adipositas	47
1.4.8 Zusammenfassung	47
2 Fragestellung: Ist eine Subpartialisierung des Hypothalamus in-vivo mit struktureller Bildgebung möglich?	54
3 Material und Methoden	63
3.1 Probanden.....	63
3.2 Bilderfassung und -bearbeitung	64
3.3 Segmentierung des Hypothalamus - Definition der ROI`s („region of interest“).....	66

3.3.1	Präoptischer Hypothalamus	69
3.3.2	Anteriorer Hypothalamus.....	70
3.3.3	Tuberaler Hypothalamus.....	70
3.3.4	Posteriorer Hypothalamus, Mamillarkörperchen.....	70
3.4	Parzellierung und Clusteranalyse	71
4	Ergebnisse: Mit qualitativen Analysen konnte gezeigt werden, dass eine Subpartialisierung des Hypothalamus möglich ist.....	72
4.1	Segmentierung des Hypothalamus.....	72
4.2	Substrukturen/Cluster.....	74
5	Diskussion de Ergebnisse.....	77
5.1	Neuroanatomie des Hypothalamus.....	77
5.1.1	Kerngruppen des Hypothalamus.....	77
5.1.2	Faserverbindungen des Hypothalamus.....	80
5.1.3	Zusammenfassung der Faserverbindungen der Kerngruppen...	82
5.2	Interpretation der einzelnen Cluster.....	85
5.2.1	Anteriore Substruktur	86
5.2.2	Posteromediale Substruktur	87
5.2.3	Laterale Substruktur.....	88
5.3	Topografische Beziehung der drei Cluster untereinander	91
5.3.1	Ähnlichkeiten der Cluster der zehn Probanden	91
5.3.2	Unterschiede der Cluster der zehn Probanden.....	91
5.4	Verbesserung der Hypothalamusmaske.....	93
6	Zusammenfassung.....	94
7	Literaturverzeichnis	96

Bibliographische Beschreibung

Petzold, Friederike

In-vivo Darstellung hypothalamischer Substrukturen mit Hilfe von Diffusions- Tensor- Bildgebung

Universität Leipzig, Dissertation

130 S., 194 Lit., 5 Abb., 14 Tab., 4 Anlagen

Referat:

In der vorliegenden Arbeit wird der Hypothalamus, eine kleine, aber bedeutsame Struktur des Zwischenhirns untersucht. Er spielt unter anderem eine Rolle bei der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus, des Sexualverhaltens, der Stimmungslage, autonomer und Stoffwechsel-Funktionen. Veränderungen einzelner oder mehrerer spezifischer Kerngruppen sind bei neuropsychiatrischen bzw. -endokrinen Erkrankungen, wie Narkolepsie, Schizophrenie, affektiver Störung, Demenz, Borderline-Persönlichkeitsstörung, Pädophilie oder Adipositas zu beobachten. Die Substrukturierung und Darstellung der einzelnen Kerngruppen gelang bisher nur in Postmortem-Studien. Im Rahmen dieser Studie konnte mit Hilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung erstmals eine in-vivo Substrukturierung des Hypothalamus konsistent bei zehn gesunden Probanden vorgenommen werden. Dabei wurden nach einem Algorithmus zunächst die Segmentierung und anschließend die Parzellierung durchgeführt, woraus sich drei konsistente Cluster ergaben. Der topografische Vergleich der erhaltenen Cluster mit Postmortem-Studien der Literatur ergab vergleichbare und anatomisch plausible Korrelate. Mit der von uns entwickelten Methode könnten anhand einer größeren Patientengruppe pathophysiologische Zusammenhänge neuropsychiatrischer und –endokriner Störungen genauer eruiert werden und zu einem besseren Verständnis des Krankheitsverlaufs und der Therapie beitragen.

1 Einleitung

1.1 Topographie und Funktion des Hypothalamus

Der Hypothalamus stellt eine 4 cm³ kleine Struktur des Zwischenhirns dar (Hofman und Swaab 1992). Die aus grauer Substanz bestehende, paarige Hirnstruktur grenzt dorsal an den Sulcus hypothalamicus und lateral an die Capsula interna bzw. weiter kaudal an den Subthalamus. In medialer Richtung bildet er den unteren Teil der Seitenwand des dritten Ventrikels. Die rostro-kaudale Ausdehnung des Hypothalamus erstreckt sich von der Lamina terminalis bis zur periventrikulären und tegmental grauen Substanz des Mittelhirns. Häufig, auch beim Segmentierungsalgorithmus, der in dieser Arbeit Anwendung findet, wird die ventrale Ebene direkt kaudal der Mamillarkörperchen angegeben (Nieuwenhuys et al. 2008).

Obwohl der Hypothalamus nur etwa 0,3% des Gesamthirnvolumens des Menschen einnimmt (Hofman und Swaab 1992), reguliert er über verschiedene funktionelle Systeme vegetative und verhaltensorientierte Funktionen, wie den Wasser- und Elektrolythaushalt, die Körpertemperatur, die Immun- und Stressantwort des Organismus, das Sexualverhalten und die Gefühlslage (Saper 2004).

1.2 MRT- Kartierung des Hypothalamus

In verschiedenen Studien wurde versucht, hypothalamische Strukturen und anatomische Landmarken, die mittels histologischen Methoden sichtbar gemacht werden können, auf magnetresonanztomographische Aufnahmen zu übertragen und sie valide zu bestimmen. Die MRT-Technik hat im Vergleich zu Postmortem-Studien die Vorteile, dass zum einen Größenverhältnisse nicht durch Präparation und Schnitttechniken verändert werden und zum anderen sind in-vivo Beobachtungen möglich und damit einhergehend Verlaufsbeurteilungen zulässig. Zur Etablierung der MRT-Technik zur Bestimmung hypothalamischer Strukturen sind Vergleichsstudien von histologischen und magnetresonanztomographischen Schnitten durchgeführt wurden. Sie stellen unter anderem die Grundlage der durchgeführten Hypothalamusegmentierung in der vorliegenden Arbeit dar.

Zwei der wichtigsten Faserzüge weißer Substanz des Hypothalamus sind der Fornix und der Tractus mamillothalamicus. Der Fornix verbindet den Hippocampus mit den Corpora mamillaria (Mark et al. 1993). Der Tractus mamillothalamicus bildet den Hauptteil der efferenten Fasern der Mamillarkörperchen und zieht von da aus zu den Nuclei thalami (Nieuwenhuys et al. 2008). In der T2-Sequenz der 1,5T MRT konnten die Strukturen aufgrund der hohen Signalintensität in Koronar- bzw. Axialschnitten gut erkannt werden. Während der Fornix bei allen 100 untersuchten gesunden Probanden gut zu finden war und eine Länge von 10,5 bis 14 mm maß (entspricht drei bis vier Axialschnitten), konnte der Tractus mamillothalamicus, der als 4-8 mm posterior der Fornix gelegener Faserzug definiert wurde, in den Axialschnitten bei 64% der Probanden und in den Koronarschnitten in 36% der Probanden detektiert werden.

Miller identifiziert in histologischen mit Luxol Fast Blue- gefärbten Schnitten Faserzüge weißer Substanz und überträgt diese auf die angepassten MRT-Aufnahmen. So kann der Tractus mamillothalamicus, der Fornix, die Commissura anterior und die Capsula interna wiedererkannt werden. Wichtige anatomische Landmarken, wie der dritte Ventrikel zeigen charakteristischerweise gut abgrenzbare, mittelhohe Intensitätsstärken, während der Tractus opticus niedrige aufweist. Aber auch hypothalamische Substrukturen, die magnetresonanztomographisch ein stärkeres Signal im Vergleich zu den Fasern weißer Substanz zeigen, lassen sich abgrenzen. Der Ncl. paraventricularis zeichnet sich durch eine sehr hohe Signalstärke aus, wo hingegen die der Mamillarkörperchen in etwa zwischen der der weißen und der umgebenden hypothalamischen Substanz liegt (Miller et al. 1994).

Baroncini erstellt aus Vergleichen zwischen histologischen Schnitten von fünf Hirnen, anatomischer Sektion eines Gehirns und 1,5 Tesla-MRT-Aufnahmen von 20 Probanden einen Atlas des Hypothalamus, der vor allem im Bereich der stereotaktischen Neurochirurgie eingesetzt werden soll. Durch unterschiedliche Aufnahmesequenzen ist es möglich, die Kerngebiete des Ncl.paraventricularis, ventromedialis und arcuatus, sowie den posterioren und lateralen hypothalamischen Bereich abzugrenzen. In der T1 3D Sequenz können folgende Strukturen

weißer Substanz als Landmarken identifiziert werden: diagonales Band, Tractus opticus, Tractus mamillothalamicus, Fasciculus mamillaris princeps, Fornix und Commissura anterior. Damit können den fünf Bereichen des Hypothalamus, preoptischer, anteriorer, tuberaler Hypothalamus, Mamillarkörperchen und weiße Substanz, und den darin enthaltenen Kerngruppen Koordinaten entsprechend des Montreal Neurological Institute-Raums zugewiesen werden (Baroncini et al. 2012).

Goldstein führt im Rahmen einer Zwillingsstudie mit schizophrenen Patienten und gesunden Probanden ebenfalls eine MRT basierte Segmentierung des Hypothalamus durch. In dem auf die 1,5 Tesla-MRT Aufnahmen angewandten Algorithmus wird die Commissura anterior und das Chiasma opticus als anteriore Begrenzung definiert. Kaudal davon beginnt der preoptische Anteil des Hypothalamus, der lateral von der Substantia innominata und dem lateralen Ende des Chiasma opticus begrenzt wird. In posteriorer Richtung schließt sich der anteriore Anteil beidseits des dritten Ventrikels an. Er reicht ventral bis zum Fornix, kaudal bis zur Capsula interna und lateral ebenfalls zur Capsula interna und zur Substantia innominata, begrenzt bis auf Höhe des lateralen Ende des Chiasma opticus. Der tuberale Anteil schließt sich weiter posterior an und wird vom Hypophysenstiel, dem hinteren Bogen der Capsula interna und dem Globus pallidus lateral begrenzt. Schließlich bilden die Mamillarkörperchen den posterioren Anteil des Hypothalamus, der zwei Koronarschichten einnimmt und lateral von der Substantia nigra und dem Pedunculus cerebri, medial durch die Hemispährenmittellinie und superior durch den dritten Ventrikel abgegrenzt wird (Goldstein et al. 2007).

1.3 Diffusions-Tensor- Bildgebung

Die Diffusions-Tensor-Bildgebung („diffusion tensor imaging“, DTI) stellt eine Erweiterung der konventionellen Magnetresonanztomographie dar. Mit ihrer Hilfe lässt sich, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt, eine Untersuchung der Substrukturen des Hypothalamus durchführen. An dieser Stelle soll eine kurze und vereinfachte Einführung in die allgemeinen Grundlagen dieses bildgebenden Verfahrens gegeben werden.

Während in der Schädel-Magnetresonanztomographie die Protonendichte gemessen und damit angegeben wird, wo und in welcher Konzentration Wasser in den einzelnen Hirnarealen vorhanden ist, stellt die Diffusions-Tensor-Bildgebung zusätzlich einen Zusammenhang mit der Diffusion des Wasser her und lässt damit unter anderem Rückschlüsse über Faserverläufe von Nervenbahnen (Traktographie) oder die Durchführung von Clusteranalysen in definierten Bereichen des Gehirns zu.

1.3.1 Diffusionsellipsoid

Das Prinzip der Diffusions-Tensor-Bildgebung beruht auf der Brown'schen Molekularbewegung (Smoluchowski 1906), die die Wassermoleküle in eine inkohärente Bewegung innerhalb des Voxels („Intra-voxel incoherent motion“, IVIM) versetzt, oder sie, anders ausgedrückt, ungerichtet im Raum diffundieren lässt. Findet die Diffusion der Wassermoleküle in allen Richtungen gleichmäßig statt, wird sie als isotrop bezeichnet. In dem Fall sind die Richtungsvektoren in allen drei Ebenen gleich, sodass die Vektoren addiert eine Kugel ergeben. Im menschlichen Gehirn schränken Nervenfasern aufgrund ihres röhrenförmigen Aufbaus die freie Wasserbewegung ein. Die Diffusion ist dann nur noch in zwei Richtungen möglich (bidirektional) und wird als anisotrop bezeichnet (Chenevert et al. 1990). Die addierten Richtungsvektoren stellen, analog zur Kugel bei uneingeschränkter Diffusion, ein Ellipsoid, das sogenannte Diffusionsellipsoid dar (Mori 2007). Darin beschreibt der längste der drei Richtungsvektoren die Hauptdiffusionsrichtung, was, so die Annahme, der Faserrichtung gleichzusetzen sei.

1.3.2 Fraktionelle Anisotropie

Die fraktionelle Anisotropie dient zur Quantifizierung der Gerichtetheit der Diffusion und ist ein Maß für die Integrität von Nervenfasern (Basser und Pierpaoli 1996). Gleichzeitig werden auf Grundlage der fraktionellen Anisotropie die DTI-MR- Bilder visuell darstell- und beurteilbar. Die bei dieser Studie verwendeten diffusionsgewichteten FA -modulierten Aufnahmen entsprechen farbkodierten Richtungskarten. Es wurden zum einen die Diffusionstensoren standardisiert farbkodiert dargestellt (Pajevic und Pierpaoli 1999), wobei rot der rechts-links-Richtung (z.B. Corpus Callosum), grün der anteroposterioren Richtung (z.B. Trac-

tus opticus) und blau der superiorinferioren Richtung (z.B. Tractus corticospinalis) entspricht. Zum anderen wurde die Faserintegrität durch ein überlagertes Graustufenbild dargestellt, wobei weiß dem Maximalwert der FA 1,0 entspricht. Das bedeutet helle Regionen sind Bereiche mit großer fraktioneller Anisotropie (Tractus corticospinalis 0,8), während dunkle Bereiche (graue Substanz bis ca. 0,15) niedrigen FA-Werten entsprechen. So zusammengesetzt ergeben sich DTI- MR-Bilder, die die Grundlage der Clusteranalyse bilden und mit deren Hilfe sich im weiteren Prozedere dreidimensionale Abbildungen von Hypothalamusstrukturen anfertigen lassen.

1.3.3 Clusteranalyse

Die Clusteranalyse, auch „Automatische Klassifikation“ genannt, hat das Ziel in einer gegebenen Objektmenge homogene Klassen ähnlicher Objekte zu entdecken und eine optimale und möglichst zweckmäßige Gruppierung zu konstruieren (Bock 1974). Sie soll in dieser Studie Anwendung finden, um eine Zuordnung von Subregionen, wie sie mittels histomorphologischen Techniken vorgenommen wird, auf magnetresonanztomographische Darstellungen zu übertragen.

Es sollten folgende formelle und inhaltliche Voraussetzungen aus forschungspraktischer Sicht erfüllt sein, um eine Clusteranalyse durchzuführen (Bacher 2008):

1. Cluster sollen in sich homogen sein, d.h. Objekte, die sich in einem gemeinsamen Cluster befinden, sollen einander ähnlich sein.
2. Cluster sollen voneinander isoliert sein, d.h. Objekte, die verschiedenen Clustern angehören, sollen sich voneinander unterscheiden.
3. Die Cluster sollen den Daten gut angepasst sein. Die Klassifikation soll in der Lage sein, die Variation in den Daten zu erklären.
4. Die Cluster sollen stabil sein. Geringfügige Änderungen in den Daten sollen in keinen gravierenden Änderungen in den Ergebnissen resultieren.

5. Die Cluster sollen inhaltlich gut interpretierbar sein.
6. Die Cluster sollen inhaltlich valide sein, d.h. die Cluster sollen mit externen Variablen korrelieren, von denen bekannt ist, dass sie im Zusammenhang mit den Typen stehen, die aber nicht in die Bildung der Cluster eingehen.
7. Die Zahl der Cluster soll klein und damit überschaubar sein.
8. Die Cluster selbst sollen eine bestimmte Mindestgröße haben, was zur Stabilität beitragen soll.

Im Folgenden wird erläutert, inwiefern die oben genannten Punkte auf die DTI-basierte Clusteranalyse des Hypothalamus zutreffen. Prinzipiell liegt die Annahme zugrunde, dass anatomische Substrukturen Zellverbände mit gleichen Diffusionseigenschaften sind. Das bedeutet, dass Voxel mittels ihrer im DTI gemessenen Diffusionskoeffizienten jeweils einem Cluster zugeordnet werden können. Diese Cluster zeichnen sich entsprechend durch ähnliche Richtungseigenschaften aus und sind so voneinander abgrenzbar. Mittels Erosion und Dilation kann die Stabilität der Cluster insofern nachgewiesen werden, dass durch das addieren bzw. subtrahieren von randständigen Voxeln die Cluster in ihrer Lage und Größe konsistent sind. Die Anzahl von drei Clustern ist vorgegeben, da das am ehesten mit aktuellen anatomischen Kenntnissen korreliert (Young und Stanton 1994). Diese Vorinformation über die Clusterstruktur, die aus histomorphologischen Untersuchungen bekannt ist, ist notwendig für die Anwendung des *k*-means-Algorithmus, nach welchem die Hypothalamuscluster berechnet werden.

1.3.4 k-means- Clusteralgorithmus

In der Literatur wird u.a. eine Einteilung von Clusteranalyseverfahren in unvollständige, probabilistische und deterministische Clusteranalyseverfahren vorgenommen. Letztere unterteilt man in hierarchische und partitionierende Verfahren, welche sich darin unterscheiden, ob die Clusterzahl vorgegeben ist oder nicht. Bei dem in der Studie angewandten *k*-means-Algorithmus handelt es sich um ein

partitionierendes Verfahren, bei dem n Objekte der vorgegebenen Anzahl k Clustern so zugeordnet wird, dass die Varianz in den Clustern minimiert wird (Bacher 2008). Es werden Clusterzentren (auch „Startzentren“ oder „cluster centers“ genannt) zur Bildung der Cluster konstruiert. Jedem Voxel wird das ihm nächstliegende Clusterzentrum zugeordnet.

1.4 Pathomorphologische Veränderungen des Hypothalamus bei neuropsychiatrischen und –endokrinologischen Erkrankungen

1.4.1 Narkolepsie

Narkolepsie ist eine Schlaf-Wach-Störung, die durch übermäßige Tagesmüdigkeit, gestörten Nachtschlaf, Kataplexie, also dem plötzlichen Verlust des Muskeltonus, und gestörten REM-Schlaf gekennzeichnet ist (Overeem et al. 2001). In 90% der Fälle sporadischer Narkolepsie- Kataplexie werden verminderte Hypocretinkonzentrationen im Liquor (<110 pg/ml) der Patienten gemessen (Baumann und Bassetti 2005). Hypocretin, auch Orexin genannt, ist ein Neuropeptid, das im perifornikalen (dorsalen), dorsomedialen und im angrenzenden lateralen Hypothalamus synthetisiert wird (Johnson et al. 2012). Narkolepsie geht mit einem Verlust dieses Neuropeptids und der Hypocretin produzierenden Zellen einher, wobei erhaltene Zellen sich in ihrer Gestalt nicht von denen Gesunder unterscheiden (Thannickal et al. 2009). In Postmortem- Studien wurde der Verlust hypocretinhaltiger Neurone bei Patienten mit Narkolepsie nachgewiesen (Thannickal et al. 2009; Peyron et al. 2000). Die Störung im Hypocretinsystem geht nicht aus einem generellem Zelluntergang hervor, da MCH- Neurone, die ebenfalls im lateralen Hypothalamus zu finden sind, in Anzahl und Funktion unverändert sind (Peyron et al. 2000). Aufgrund der Assoziation mit dem HLA DQB1*0602 Allel, das bei 95% der Patienten gefunden wurde, liegt eine autoimmune Genese nahe, die zu einem postnatalen Zelltod führt. Es wurden jedoch keine weiteren Hinweise im Sinne klassischer Autoantikörper bei narkoleptischen Patienten gefunden (Nishino et al. 2010). Auch bei Patienten, die aufgrund eines Schädel-Hirn-Traumas unter vermehrter Tagesmüdigkeit leiden, wurden signifikant erniedrigte Hypocretin- produzierende Neurone nachgewiesen (Baumann et al. 2009). Ein gestörtes Hypocretinsystem scheint bei der Pathophysiologie der Narkolepsie

eine entscheidende Rolle zu spielen. Strukturelle Veränderungen des Hypothalamus bei narcoleptischen Patienten liegen daher nahe und wurden in bildgebenden Verfahren untersucht (Dang-Vu 2012).

Zum einen sind MRT-Studien zu nennen, die mittels Voxel-basierter Morphometrie eine Verminderung (vier Studien) bzw. keine Volumenänderung (drei Studien) der grauen Substanz des Hypothalamus bei Narcolepsie feststellten. Zum anderen zwei Studien, in denen die Diffusions-Tensor-Bildgebung Anwendung findet. Darin werden Veränderungen der Faserverbindungen untersucht, die auf veränderte Gewebeorganisation in den betreffenden Arealen hindeuten und ebenfalls mit strukturellen Veränderungen des Hypothalamus einhergehen (*Tabelle 1*).

Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse können einerseits inhomogene Patientengruppen sein, da Begleiterkrankungen, wie Kataplexie oder psychiatrische Störungen nicht einheitlich ein- oder ausgeschlossen wurden, die aber ihrerseits mit Veränderungen der grauen Substanz einhergehen könnten. Andererseits finden sich teilweise große Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsalters und der Dauer der Erkrankung in der Patientengruppe. Im Weiteren können prozessbedingt Fehler auftreten, die bei der MRT Datengewinnung und der Weiterverarbeitung entstehen.

Die Arbeitsgruppe um Kim verwendet zur Untersuchung im Gegensatz zu den folgenden Studien ein MRT mit 3 Tesla-Feldstärke zur Untersuchung verhältnismäßig junger Patienten mit Narcolepsie. Dabei wurde eine Verminderung der grauen Substanz des Hypothalamus festgestellt, die mit der subjektiven Ausprägtheit der Symptome korreliert. Die strukturellen Unterschiede werden mit dem Mangel an Hypocretin produzierenden Neuronen begründet (Kim et al. 2009).

Die Ergebnisse einer Studie von Buskova stimmen mit diesen Befunden überein. Während im Routine- MRT Protokoll (T2WI und Flair) keine strukturellen Unterschiede der Patientengruppe, bestehend aus 19 an Narcolepsie- Kataplexie er-

kranken Patienten, im Vergleich zu gesunden Probanden feststellbar waren, wurde mit Hilfe Voxel-basierter Morphometrie eine signifikante Volumenminderung der grauen Substanz des Hypothalamus bei Patienten nachgewiesen. Ein Vergleich der Volumenunterschiede von Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten oder nicht, brachte hingegen keine signifikanten Unterschiede (Buskova et al. 2006).

Die Ergebnisse stimmen weiterhin mit einer Studie von Joo überein, in der bei 29 narkoleptischen Patienten im Vergleich mit ebenso vielen gesunden Kontrollen verminderte Konzentrationen an grauer Substanz des Hypothalamus festgestellt wurden. Der Ncl. accumbens, Thalamus, anterior Insulakortex und Bereiche des Frontal- und Temporallappens zeigten sich in gleicher Weise verändert (Joo et al. 2009). Die Verminderung der hypothalamischen grauen Substanz liegt in der verkleinerten Anzahl Hypocretin- immunreaktiver Neurone begründet, die mit einem verminderten Glukosestoffwechsel und einer verminderten Durchblutung im Bereich des Hypothalamus einher geht, wie in FDG-PET (Fluorodeoxyglukose-Positron Emission Tomografie) (Joo et al. 2004) und SPECT (Single Photon Emission Computertomographie) –Untersuchungen (Joo et al. 2005) gezeigt werden konnte.

Draganski untersuchte mit Voxel-basierter Morphometrie die 1,5 Tesla MRT-Datensätze von 29 Patienten mit Narkolepsie. Die graue Substanz des Hypothalamus war bilateral vermindert, die des zerebellaren Vermis und superioren Temporalgyrus ebenso. Weiterhin gab es signifikante Unterschiede im Bereich des rechten Ncl. accumbens. Dieser spielt eine große Rolle im dopaminergen System, stellt eine Verbindung zwischen limbischen und motorischem System dar (Ikemoto und Panksepp 1999) und könnte daher bei einer Fehlfunktion das Auslösen der Schlaf-Wach-Störung durch emotionale Stimuli erklären (Draganski et al. 2002).

Die angeführten Volumenunterschiede der grauen oder weißen Substanz können in anderen Studien nicht belegt werden. Overeem konnte in einer 1,5 Tesla-MRT-Studie mittels Voxel-basierter Morphometrie weder global noch lokal Volumenun-

terschiede im Hypothalamus und Hypocretin projizierenden Arealen bei narkoleptischen Patienten feststellen. Die Voxel-basierten Morphometrie ist eine Methode, in der kleinste Volumenunterschiede detektiert werden können, ohne dass eine ROI („region of interest“) a priori definiert wird. Die Autoren erklären ihre Befunde damit, dass die Volumenveränderungen des Hypothalamus dennoch so gering sein könnten, dass sie nicht mittels VBM festgestellt werden können oder dass es sich eher um funktionelle Veränderungen statt strukturelle handelt, die mit der Störung im Hypocretinsystem einhergehen (Overeem et al. 2003).

In zwei weiteren MRT- Studien konnten ebenfalls keine Unterschiede bezüglich des Hypothalamusvolumens bei narkoleptischen Patienten und Probanden gefunden werden. In der Studie wurde ein Verlust grauer Substanz im rechten prefrontalen und frontomesialen Kortex nachgewiesen (Brenneis et al. 2005), während in der anderen Volumenminderung im Bereich des inferioren Temporal-lappens und des inferioren Frontallappens gezeigt wurden. Die Veränderungen waren unabhängig von der Krankheitsdauer und Medikamentenanamnese. Signifikante Volumenänderung subkortikaler Strukturen waren nicht feststellbar. Der Hypothalamus und die Amygdala, die beide eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Narkolepsie spielen, zeigen auch nach explorativer Analyse einer zuvor festgelegten ROI („region of interest“) keine strukturellen Veränderungen. Dem Autor zufolge läge dies an der kleinen Stichprobe, der Bildauflösung im MRT und der Bearbeitung der Datensätze (Kaufmann et al. 2002).

In einer Studie von Menzler mit acht narkoleptischen Patienten und zwölf gesunden Kontrollprobanden wurde die Diffusions-Tensor-Bildgebung angewendet. Es wurden mikrostrukturelle Veränderungen im Bereich des Hypothalamus, Mesenzephalon, Pons und der Medulla oblongata festgestellt. Im Bereich des Hypothalamus wurde bei Patienten mit Narkolepsie eine verminderte Fraktionelle Anisotropie im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen (Menzler et al. 2012). Interpretiert als eine verminderte Organisation des Gewebes, weist das wiederum auf Veränderungen der Anzahl, Verbindungsmuster oder Myelinisierung der Axone hin (Alexander et al. 2007).

Ähnliche Methodik nutzt Scherfler um 16 narkoleptische Patienten und 12 gesunde Probanden zu untersuchen. Neben der Fraktionellen Anisotropie wird der mittlere Diffusionskoeffizient (Mittlere Diffusivität) ermittelt und Volumenunterschiede der grauen und weißen Substanz mit VBM in den entsprechenden Hirnarealen untersucht. Dabei wurden veränderte Diffusionstensorsignale im Hypothalamus und seiner durch Hypocretin vermittelten Projektionen zum Hirnstamm, inferioren Orbitalkortex, zingulärem Kortex und inferioren und superioren Temporalkortex festgestellt. Im Unterschied zu Menzler wurden in der vorliegenden Studie keine Veränderung der Fraktionellen Anisotropie dokumentiert, jedoch erhöhte Werte des mittleren Diffusionskoeffizienten festgestellt. Dieser Befund entspricht einer Zunahme des Extrazellulärraums bei erhaltener Form der axonalen Fasern. Diese erhöhte Diffusivität vor allem im Bereich des kaudalen und zentralen Teils des Hypothalamus wird durch den Verlust Hypocretin-produzierender Zellen erklärt. In der Voxel-basierten Morphometrie waren keine Unterschiede im Hypothalamusvolumen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe feststellbar, was zusammen mit den anderen Befunden für eine Veränderung der Gewebestruktur ohne Atrophie spricht. Weitere Strukturauffälligkeiten im dorsalen Mittelhirn, orbitofrontalen und zingulärem Kortex können ebenfalls mit dem gestörten Hypocretin-system begründet werden, da sie zu den Hauptwirkorten des Neuropeptids zählen (Scherfler et al. 2012).

Kataplexie ist der kurzzeitige Verlust des Muskeltonus, der häufig durch Emotionen, wie Lachen ausgelöst wird (Bassetti und Aldrich 1996). In einer Studie mit funktionellem MRT wurde die Hirnaktivität bei 12 Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie mit der von gesunden Kontrollen verglichen, während ihnen humoristische und neutrale Bilder gezeigt wurden (Schwartz et al. 2008). Während die Kontrollgruppe die größten Unterschiede der Hirnaktivitäten beim Betrachten humoristischer Bilder im Vergleich mit neutralen im Bereich des rechten Hypothalamus zeigten, war bei der Patientengruppe keine Unterschied der Aktivität erkennbar, was als hypothalamische Fehlfunktion interpretierbar ist. Im Unterschied dazu zeigen Patienten mit Narkolepsie nach dem Stimulus eine vermehrte Aktivität im Bereich der Amygdala. Bei intaktem Regelkreis bewirken die hypocretinhaltenen Neurone des Hypothalamus eine Hemmung der Aktivität der Amygdala. Bei

Untergang der hypothalamischen Neuronen, wie es bei Narkolepsie-Patienten der Fall ist, vermindert sich jedoch dieser hemmende Einfluss und es kommt zu einem Anstieg der Amygdalaaktivität (Schwartz et al. 2008).

Eine ähnlich angelegte fMRT-Studie bestätigt die Befunde einer erhöhten Amygdala- und Ncl. accumbens-Aktivität bei narkoleptischen Patienten, was mit einer gestörten Hypothalamus- Amygdala- Verbindung assoziiert wird. Jedoch zeigten die Patienten mit Narkolepsie bei Betrachtung humoristischer Bilder zusätzlich eine vermehrte Aktivität im Hypothalamus, was von der Forschungsgruppe als Überaktivierung der emotionalen Verarbeitung interpretiert wird. Während eines kataplektischen Anfalls eines Patienten steigert sich die Aktivität bis zu einem starken Aktivitätsabfall des Hypothalamus mit kompensatorischen REM-Schlaf-Zustands als Folge (Reiss et al. 2008).

Tabelle 1: Studien zum Hypothalamusvolumen bei Patienten mit Narkolepsie

	Patientengruppe (Geschlecht, Alter)	Kontrollgruppe (Geschlecht, Alter)	Volumetrie- methode	Volumina	Unterschied zwischen Patienten- und Kon- trollgruppe (Signifi- kanzwert)
Menzler K, 2012	8 Patienten mit Nar- kolepsie (7w, 1m, 49,5 ± 12,7 Jahre)	12 Kontrollen (9w, 3m, 56,8 ± 10,6 Jahre)	1,5 Tesla MRT, T1, T2, DTI	5 mm ³	Verminderung der FA im rechten Hypo- thalamus
Scherfler C, 2012	16 Patienten mit Narko- lepsie/Kataplexie (4w, 12m, 56,8 ± 10,1 Jahre)	12 Kontrollen (5w, 7m, 59,8 ± 4,4 Jahre)	1,5 Tesla MRT, T1, T2, DTI	~850 mm ³ pro Seite	Patienten = Kontrollen

Joo EY, 2009	29 Patienten mit Narkolepsie (14w, 15m, 31,2 Jahre)	29 Kontrollen (14w, 15m, 31,2 Jahre)	1,5 Tesla MRT, T1, VBM	keine Angabe	Patienten < Kontrollen (p<0,05)
Kim SJ, 2009	17 Patienten mit Narkolepsie (4w, 13m, 24,6 ± 4,9 Jahre)	17 Kontrollen (4w, 13m, 26,6 ± 5,2 Jahre)	3 Tesla MRT, VBM	10,4 % Verminderung rechts, 6,9% Verminderung links	Patienten < Kontrollen (p < 0,001)
Buskova J, 2006	19 Patienten mit Narkolepsie/ Kataplexie (9w, 10m, 43,4 ± 13,8 Jahre)	16 Kontrollen (7w, 9m, 40,3 ± 10,9 Jahre)	1,5 Tesla MRT, VBM	Patienten mit Narkolepsie/ Kataplexie 0,696 ± 0,92 cm ³ , Kontrollen 0,798 ± 0,93 cm ³	Patienten < Kontrollen (p < 0,01)
Daganski B, 2002	29 Patienten mit Narkolepsie (17w, 12m, 39,7 ± 11,3 Jahre)	29 Kontrollen (17w, 12m, 38,6 ± 9,3 Jahre)	1,5 Tesla-MRT, VBM	keine Angabe	Patienten < Kontrollen
Overeem S, 2003	15 Patienten mit Narkolepsie (8w, 7m, 44,7 ± 14,3 Jahre)	15 Kontrollen (8w, 7m, 44,5 ± 14,2 Jahre)	1,5 Tesla- MRT, T1, VBM	keine Angabe	Patienten = Kontrollen
Brenneis C, 2005	12 Patienten mit Narkolepsie (4w, 8m, 35,8 ± 13,2 Jahre)	12 Kontrollen (2w, 10m, 35,0 ± 8,4 Jahre)	1,5 Tesla MRT, T1, VBM	keine Angabe	Patienten = Kontrollen
Kaufmann C, 2002	12 Patienten mit Narkolepsie (6w, 6m, 36,9 ± 15,8 Jahre)	32 Kontrollen (16w, 16m, 36,2 ± 14,7 Jahre)	1,5 Tesla MRT, VBM	keine Angabe	Patienten = Kontrollen

1.4.2 Schizophrenie

Emil Kraepelin führte 1899 in der sechsten Auflage seines psychiatrischen Lehrbuches eine als Dichotomie bezeichnete Einteilung der Psychosen ein, wobei er die Dementia praecox vom manisch-depressives Irresein anhand des Krankheitsverlaufs und der Veränderung der Symptome unterschied. Für Eugen Bleuler stand hingegen die Ambivalenz der Erkrankung, die Trennung von Denken und Affekt im Vordergrund, weshalb er anstatt Dementia praecox 1911 den Begriff der Schizophrenie einführte (Peralta und Cuesta 2011). Neuropathologische Studien dazu gab es bis Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts kaum, da histologische Auffälligkeiten in pathomorphologischen Studien meist in Gestalt und Lokalisation inhomogen waren und eher als Prädispositionsfaktoren gedeutet wurden (Bogerts 1999). Mit Einführung von immunhistochemischen Techniken, später CT und MRT, konnten Substrukturen und pathologische Veränderungen im Zusammenhang mit der Schizophrenie besser untersucht werden.

In den siebziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts führte eine Arbeitsgruppe aus dem Bereich der Neurochirurgie aus Buenos Aires Hypothalamotomien bei Patienten mit Verhaltensstörungen durch, deren Ergebnisse 1972 veröffentlicht wurden (Schvarcz et al. 1972). Unter anderem findet sich darin ein Fallbericht eines 32-jährigen Patienten, der zwölf Jahre lang aufgrund einer Schizophrenie mit extrem aggressivem und gewaltbereitem Verhalten in einer psychiatrischen Klinik versorgt wurde. 1969 wurden ihm zunächst der rechte und zwei Wochen später der linke Hypothalamus mittels Elektrokoagulation entfernt. Postoperativ zeigte sich der Patient ruhig, ohne Anzeichen von Aggressionen und konnte drei Monate später in sein familiäres Umfeld zurückkehren.

Neuere Studien zum Hypothalamus und der Pathophysiologie der Schizophrenie stützen sich auf weniger invasive Methoden. Einerseits wurde versucht, in-vivo Kerngebiete des Hypothalamus mittels MRT volumetrisch zu bestimmen und zu vergleichen. Andererseits finden sich auch Postmortem-Studien, die mittels Färbetechniken und immunhistochemischen Verfahren hypothalamische Substrukturen beschreiben und vergleichen.

Die in-vivo-MRT Befunde zum Hypothalamusvolumen bei schizophrenen Patienten der Arbeitsgruppen zeigen zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnisse und reichen von vergrößertem über unverändertem zu verkleinerten Volumen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es werden Ansätze in Hinblick auf methodische Differenzen aufgezeigt, die die Varianz der Ergebnisse erklären könnten.

Der Ansatz einer Forschungsgruppe, die die Volumina des Hypothalamus, der Mamillarkörperchen und der Hypophyse bei schizophrenen Patienten mittels MRT untersucht, beruht auf dem Diathese-Stress-Modell als neurobiologische Grundlage der Schizophrenie (Walker und Diforio 1997). Die Veränderung der HPA-Achse spielt dabei eine Schlüsselrolle, was die Frage nach anatomischen Korrelaten im Sinne volumetrischer Veränderungen bei Erkrankten aufwirft. In einer Untersuchung der MRT-Datensätze von 154 schizophrenen Patienten und 156 Kontrollen konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede des Hypothalamus, der Mamillarkörperchen oder der Hypophyse festgestellt werden. Im Weiteren zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsdauer. Lediglich Patienten, die eine medikamentöse Therapie mit typischen Antipsychotika erhielten, zeigten leicht vergrößerte Hypophysenvolumina im Vergleich zu Patienten, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden. Die Studie erfolgte unter der Einschränkung, dass von einer gestörten HPA-Achse der schizophrenen Patienten ausgegangen wurde, ohne dass die Hormonspiegel zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahme bestimmt wurden, sodass die Interpretation der Daten in Hinblick auf die HPA-Achsenstörung nur begrenzt möglich ist (Klomp et al. 2012).

Hulshoff unterteilt die Patientengruppe mit Schizophrenie hinsichtlich ihres Outcomes. Dabei waren Patienten mit einem schlechten Outcome mehr als 50% ihrer Krankheitsdauer in stationärer Behandlung, während Patienten mit einem guten Outcome weniger als 10% der Krankheitsdauer stationär waren und während des Jahres vor der Untersuchung keinen Klinikaufenthalt hatten. Im MRT zeigten Patienten mit Schizophrenie ein vermindertes Hypothalamusvolumen verglichen mit der Kontrollgruppe, wobei die Patienten mit schlechtem Outcome die stärkste Volumenminderung aufwiesen (Hulshoff Pol 2005).

Koolschijn untersuchte das Hypothalamusvolumen bei elf monozygoten und elf dizygoten, gleichgeschlechtlichen Zwillinge mit Schizophrenie um damit Rückschlüsse ziehen zu können, inwieweit die Erkrankung genetisch oder umweltbedingt ist. Mithilfe der 1,5 Tesla MRT-Aufnahmen wurde der Hypothalamus entsprechend eines vorgegeben Algorithmus in Koronarebene bestimmt. Die Mamillarkörperchen wurden, im Gegensatz zur Arbeit von Goldstein, nicht in die Segmentierung einbezogen. Der Autor beruft sich dabei auf Keyser, der den Mamillarkörperchen entwicklungsbiologisch einen anderen Ursprung zuweist, als den übrigen Hypothalamuskernen und sie daher als nicht zum Hypothalamus gehörig einordnet (Keyser 1979). Die Studie ergab zum einen, dass die Volumenunterschiede bei monozygoten Zwillingen kleiner waren, als bei dizygoten, was für eine genetisch bedingte Ätiologie spricht und zum anderen, dass schizophrene Patienten ungeachtet der Zygotität ein geringeres Hypothalamusvolumen im Vergleich zu den Kontrollen aufwiesen. Korrigiert man diese Volumenminderung allerdings mit der Gesamthirngröße, so ist sie nicht mehr signifikant (Koolschijn et al. 2008). Wright beschrieb diese Minderung des Gesamtvolumens des Gehirns in einer Metaanalyse von insgesamt 1588 Patienten mit Schizophrenie, bei denen MRT-Aufnahmen ausgewertet wurden. Das durchschnittliche Gesamtvolumen betrug 98 % des Volumens der Kontrollen. Das Ventrikelvolumen war bei schizophrenen Patienten auf 126% erweitert, während die Amygdala, der Hippocampus und Parahippocampus verkleinert waren (Wright et al. 2000).

Goldstein führte ebenfalls eine MRT- Studie zum Hypothalamusvolumen bei Schizophrenie durch. Er wertete die 1,5 Tesla- MRT -Aufnahmen von insgesamt 88 schizophrenen Patienten, davon 40 Patienten ohne schizophrene Verwandte und 48 Patienten mit positiver Familienanamnese, außerdem 43 gesunde Probanden mit erstgradiger Verwandtschaft zu Schizophrenen und 48 Kontrollen aus. Dabei fand er, im Gegensatz zu Koolschijn, vergrößerte Hypothalamusvolumina, vor allem der Kerngebiete Ncl. paraventricularis und Mamillarkörperchen bei schizophrenen Patienten und gesunden erstgradig Verwandten. Familien, in denen mehr als ein Patient betroffen waren, zeigten die größten Volumina. Es wurden bei der Segmentierung, anders als bei Koolschijn, die Mamillarkörperchen einbezogen (Goldstein et al. 2007).

Einzelnen betrachtet waren die Volumina der Mamillarkörperchen bei schizophrenen Patienten verändert. In einer Studie wurden die histologischen Schnittbilder von neun schizophrenen Patienten, zwei alkoholabhängigen Patienten und sechs Kontrollen angefärbt und untersucht. Dabei waren die Mamillarkörperchen der linken Hemisphäre bei schizophrenen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe 34% größer und zeigten eine niedrigere neuronale Dichte. Rechtsseitig zeigten die Mamillarkörperchen der Patientengruppe keine signifikanten Volumenunterschiede, aber ebenfalls eine niedrigere neuronale Dichte (Briess et al. 1998). Die Autoren stellen Bezug dieser vorwiegend linksseitigen Veränderung zu der beschriebenen Gedächtnisstörung bei Schizophrenie her (Sziklas und Petrides 1998).

Dass sich die Volumenunterschiede bei Koolschjin und Goldstein nur aus der Einbeziehung der Mamillarkörperchen ergeben, widerlegt Tognin in ihrer jüngst publizierten 3 Tesla- MRT- Studie. Darin segmentiert sie den Hypothalamus und die Mamillarkörperchen bei 26 Patienten mit Schizophrenie und 26 psychiatrisch gesunden Patienten separat. Beide Strukturen für sich, und zusammengenommen als Ganzes, waren in der Patientengruppe gegenüber den Kontrolle vergrößert, vor allem der Hypothalamus der linken Hemisphäre und das rechtsseitige Mamillarkörperchen. Die Autorin führt als mögliche Ursachen der Volumenzunahme zum einen die Vermehrung der CRH-Rezeptor-haltigen Neurone des Ncl. paraventricularis aufgrund einer erhöhten Aktivität der HPA-Achse und der chronischen Stressantwort bei Schizophrenie an. Zum anderen stellt der Hypothalamus eine wichtige Schaltstelle in der Hypothalamus- Hypophysen- Gonadenachse dar, die die Freisetzung der Sexualhormone reguliert. Da sich die Sexualhormonlevel, vor allem bei weiblichen schizophrenen Patienten verändert zeigen (Markham 2012) und im Bereich des Ncl. paraventricularis eine Vielzahl an Sexualhormonrezeptoren zu finden sind (Bao et al. 2005), könnte das vergrößerte Volumen ebenfalls damit in Verbindung gebracht werden.

Takahashi untersucht in seinen 1,5 Tesla MRT- Studien die Größe der Hypophyse bei Schizophrenie und schizotyper Persönlichkeitsstörung. In einer Querschnittstudie anhand 47 Patienten mit schizotyper Persönlichkeitsstörung und 72 schi-

zophrenen Patienten fand die Forschungsgruppe heraus, dass beide Patientengruppen gegenüber der Kontrollgruppe vergrößerte Hypophysenvolumina aufwiesen (Takahashi et al. 2009), was als Überaktivität der HPA Achse im Sinne einer gesteigerten Stressantwort, während einer psychotischen Episode gedeutet wird (Pariante et al. 2005). Es wurden keine Volumenunterschiede der Hypophyse zwischen den Patienten mit schizotyper Persönlichkeitsstörung und Schizophrenie festgestellt. Schizotype Persönlichkeitsstörung und Schizophrenie haben ähnliche genetische Ursachen, weisen psychologische und biologische Gemeinsamkeiten auf und haben entsprechend gemeinsame Prädispositionsfaktoren (Siever und Davis 2004).

Weitere zwei Längsschnittstudien wurden durchgeführt. In der ersten Längsschnittstudie wurden Patientenkollektive mit schizotyper Persönlichkeitsstörung und Erstmanifestation einer Schizophrenie untersucht, bei dem ein zweiter MRT-Scan nach durchschnittlich etwa 2,7 Jahren durchgeführt und verglichen wurde. Dabei wurde in beiden Patientengruppen ein vergrößertes Hypophysenvolumen gegenüber Kontrollen festgestellt. Im frühen Krankheitsverlauf kam es bei beiden Kollektiven zu einer weiteren Größenzunahme der Hypophyse (Takahashi et al. 2011).

In der zweiten Längsschnittstudie wurden 17 Patienten mit chronischer Schizophrenie und Kontrollen zu einem späteren Zeitpunkt (nach durchschnittlich 2,2 Jahren) ein zweites Mal gescannt. In dieser Längsschnittstudie konnte keine Volumenänderung der Hypophyse im Vergleich zur ersten Messung nachgewiesen werden. Die Hypophyse zeigt sich weiterhin im Vergleich zu gesunden Probanden vergrößert. Lediglich Patienten mit atypischen Antipsychotika zeigten eine signifikante Hypophysenreduktion im Zeitverlauf, verglichen mit denjenigen, die mit typischen Antipsychotika behandelt wurden (Takahashi et al. 2012).

Eventuell ist dies ein Beleg dafür, dass die Volumenänderung eine Fehlfunktion der HPA-Achse widerspiegelt, die mit dem Krankheitsstadium und der Medikation assoziiert ist. So zeigen bisherige Studien normale oder verminderte Volumina bei chronischer Schizophrenie (Pariante et al. 2004) und langer Krankheitsdauer.

Es wird angenommen, dass eine vergrößerte Hypophyse in der Frühphase der Erkrankung eine Hyperaktivität der HPA-Achse und damit eine Vermehrung der Zahl und Größe ACTH-produzierender Zellen zeigt. Im Gegensatz dazu führe bei langer Krankheitsdauer eine chronische HPA-Aktivierung durch einen negativen Feedback-Mechanismus und die Produktion anderer Hypophysenhormone zu einer Atrophie der Hypophyse.

Die Psychose zeichnet sich unter anderem durch Halluzinationen, bizarre Denkmuster und eine verzerrte Wahrnehmung aus und ähnelt in diesen Gesichtspunkten dem Träumen. Da der Ncl. suprachiasmaticus als Regulationszentrum für Schlaf und Wachsein gilt, könnte dessen Fehlfunktion laut Trbovic zum durch Psychosen gekennzeichneten Krankheitsbild der Schizophrenie führen (Trbovic 2010). Die daraus resultierende Annahme, dass die Schizophrenie auch als Schlafstörung betrachtet werden könnte, wird wie folgt begründet: Der Ncl. suprachiasmaticus reguliert in Verbindung mit der Hypophyse die Melatoninsekretion, die bei Patienten mit Schizophrenie gestört, also nicht gemäß einem zirkadianen Rhythmus, erfolgt (Bersani et al. 2003). Außerdem kann die Schizophrenie durch Jetlag, der im Zusammenhang mit einer Läsion des Ncl. suprachiasmaticus steht, ausgelöst werden (Katz et al. 2000). In der Studie von Trbovic wurden die CPAP-Anwendungen bei Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom mit oder ohne Schizophrenie miteinander verglichen. Dabei wurde eine deutliche Zerstückelung der Schlafperioden bei schizophrenen Patienten dokumentiert. Bezüglich des Zusammenhangs einer Störung des Ncl. suprachiasmaticus und eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus wird das Konzept des „Dream Rebound“ beschrieben. Aufgrund der Fragmentierung des nächtlichen Schlafs kommt es zu vermehrten Tagträumen, die als Halluzinationen gedeutet werden können.

Bernstein bestätigt den Zusammenhang einer Fehlfunktion des Ncl. suprachiasmaticus mit der Pathophysiologie der Schizophrenie (Bernstein et al. 2010). Er untersucht die neuronale Nitritoxidsynthese (nNOS), das vorwiegend vorkommende Isoenzym der NOS, da es 90% des Nitritoxid (NO) im Hypothalamus synthetisiert (Bhat et al. 1996). NO ist ein Gas, das sowohl eine Rolle bei der Pathophysiologie von psychiatrischen Erkrankungen, als auch bei der Regulation

des Schlaf-Wach-Rhythmus spielt. NO reguliert die Sekretion des Gonadotropin-releasing Hormons, Luteinizing hormone-releasing Hormon, Oxytocin, Vasopressin und Corticotropin-releasing Hormon (Bernstein et al. 1998). Vor allem die Wirkung des NO auf die drei letztgenannten Hormone scheint für die Pathophysiologie der Depression eine große Rolle zu spielen (Holsboer und Barden 1996). So bewirken niedrigere NO-Level eine verminderte Sekretion von CRH und Vasopressin, wie sie bei Patienten mit affektiven Störungen zu finden ist (Holsboer und Barden 1996).

Bernstein belegt den Zusammenhang einer Fehlfunktion des Ncl. supra-chiasmaticus und der Schizophrenie mit einer Studie von 2005, in der er die NOS-Verteilung in dem Kerngebiet untersuchte. Er fand heraus, dass bei schizophrenen und depressiven Patienten die Anzahl der nNOS exprimierenden Neurone im Ncl. supra-chiasmaticus stark vermindert ist, was für Trbovics Annahme spricht, die Schizophrenie sei im Zusammenhang mit einer Fehlfunktion des Ncl. supra-chiasmaticus als Schlafstörung anzusehen (Bernstein et al. 2005).

Auch hat Bernstein die Verteilung der nNOS freisetzenden Neuronen in zwei weiteren Kerngebieten des Hypothalamus untersucht. Namentlich wurden bei psychiatrischen Patienten neben den Neuronen des Ncl. supra-chiasmaticus auch die des Ncl. supraopticus und des Ncl. paraventricularis mit immunhistochemischen Verfahren dargestellt und mit Kontrollen verglichen. Bei der Untersuchung zur Verteilung der nNOS im Ncl. supraopticus bei acht depressiven, zehn schizophrenen Patienten und 13 Kontrollen fand sich jedoch in der Mehrzahl der Fälle keine immunhistochemische Reaktion. In nur sieben Fällen wurden NOS freisetzende Neurone vor allem im dorsomedialen Anteil des Ncl. supraopticus nachgewiesen. Es gab keine Korrelation zwischen Enzymexpression und psychiatrischen Befund (Bernstein et al. 2000).

Auch andere Studien verneinen eine Beteiligung des Ncl. supraopticus an der Überaktivität der HPA-Achse im Rahmen der Depression oder Schizophrenie (Mai et al. 1993; Swaab 1998).

In derselben Studie wurde auch das Kerngebiet des Ncl. paraventricularis auf die Verteilung der nNOS exprimierenden Neurone hin untersucht. Dabei konnten in 15-20 % aller Neuronen entsprechende Antigene nachgewiesen werden, sodass dieses Kerngebiet die größte Ansammlung des gesamten Hypothalamus darstellt (Bernstein et al. 1998). Bei schizophrenen und depressiven Patienten wurde dabei eine signifikant verminderte Anzahl NOS freisetzender Neurone nachgewiesen.

Bereits 1984 stellte Lesch bei Patienten mit Schizophrenie eine um den dritten Ventrikel herum gelegene Verminderung der Dicke der periventriculären grauen Substanz fest (Lesch und Bogerts 1984). Eine gedachte Linie zwischen den anatomischen Landmarken der medialen Grenze der zentralen Zellgruppe (central cell group) und dem Sulcus hypothalamicus wurde bei 15 schizophrenen Patienten und zwölf Kontrollen vermessen und miteinander verglichen. Außerdem wurden weiterhin der dritte Ventrikel und die Thalamuskern linear und volumetrisch bestimmt. Es wurde dabei eine Vergrößerung des dritten Ventrikels festgestellt und damit computertomographische (Dewan et al. 1983) und pneumoencephalographische (Haug JC 1982) Studien gestützt. Diese Vergrößerung ist Lesch zufolge auf eine Atrophie der periventriculären grauen Substanz zurückzuführen. Der Thalamus zeigt sich bei schizophrenen Patienten in seiner Größe und derer seiner einzelnen Kerne unverändert.

Tabelle 2: Studien zum Hypothalamusvolumen bei Patienten mit Schizophrenie

	Patienten- gruppe (Geschlecht, Alter)	Kontroll- gruppe (Geschlecht, Alter)	Volumetriemethode	Volumina	Unterschied zwischen Patienten- und Kontroll- gruppe (Sig- nifikanzwert)
Tognin S, 2012	26 Patienten mit Schizo- phrenie (9w, 17m, 35,15 ±	26 Kontrollen (9w, 17m, 32,23 ±3,81 Jahre)	In-vivo 3 Tesla- MRT, manuelle Segmentierung, anteriore Be- grenzung erste Koronarschicht mit AC und Chiasma opticum, laterale Begrenzung Substantia	Gesamthypothala- mus mit Mamillar- körperchen: Patien- ten 0.96 cm ³ ± 0.11 cm ³ ,	Patienten> Kontrollen (F= 6,44, p= 0,01) (Alter als

	7,58 Jahre)		<p>innominata und laterale Kante des Chiasma opticum in Sagittalebene, mediale Begrenzung dritter Ventrikel, lateral Begrenzung Fornix und Genu der Capsula interna, laterale Begrenzung posterior Globus pallidus und Tractus opticus, posteriore Begrenzung erste Koronarschicht mit Mamillarkörperchen,</p> <p>separate Segmentierung der Mamillarkörperchen: laterale Begrenzung Substantia nigra und cerebral peduncle, dorsale Begrenzung Boden des dritten Ventrikels, ventrale Begrenzung suprasellar cistern, posteriore Begrenzung letzte Koronarschicht mit Mamillarkörperchen</p>	<p>Kontrollen $0,91 \text{ cm}^3 \pm 0,10 \text{ cm}^3$,</p> <p>Rechter Hypothalamus: Patienten $0,38 \text{ cm}^3 \pm 0,05 \text{ cm}^3$</p> <p>Probanden $0,36 \text{ cm}^3 \pm 0,05 \text{ cm}^3$</p> <p>Linker Hypothalamus: Patienten $0,39 \text{ cm}^3 \pm 0,05 \text{ cm}^3$, Probanden $0,36 \text{ cm}^3 \pm 0,04 \text{ cm}^3$</p>	<p>Kovariablen),</p> <p>ohne Kovariablen linker Hypothalamus und rechtes Mamillarkörperchen von Patienten > Kontrollen</p>
Klomp A, 2012	154 Patienten mit Schizophrenie (45w, 109 m, $34,8 \pm 12,3$ Jahre)	156 Kontrollen (51w, 105m, $37,3 \pm 13,9$ Jahre)	<p>1,5 Tesla MRT , manuelle separate Segmentierung des Hypothalamus und der Mamillarkörperchen in T1-Koronarschnitten</p> <p>Hypothalamus: anteriore Begrenzung erste Koronarschicht nach Commissura anterior, posteriore Begrenzung Mamillarkörperchen, dorsale Begrenzung Commissura anterior-posterior Schicht in Transversalebene, ventrale Begrenzung Beginn Chiasma opticum, Hypophysenstiel oder Mamillarkörperchen, laterale Begrenzung weiße Faserbündel</p> <p>Mamillarkörperchen: anteriore Begrenzung erste Koronarschicht, wo Mamillarkörperchen sichtbar, laterale Begrenzung</p>	<p>Hypothalamus (ohne Mamillarkörperchen): Patienten mit Schizophrenie $1,042 \text{ ml} \pm 0,138 \text{ ml}$, Kontrollen $1,039 \text{ ml} \pm 1,139 \text{ ml}$ ($p = 0,49$)</p> <p>Mamillarkörperchen: Patienten mit Schizophrenie $0,227 \text{ ml} \pm 0,037 \text{ ml}$, Kontrollen $0,229 \text{ ml} \pm 0,038 \text{ ml}$ ($p = 0,53$)</p>	<p>Patienten = Kontrollen</p>

			dunkleres Grau des Hypothalamus oder weiße Substanz in Umgebung, dorsale Begrenzung 3.Ventrikel, ventrale Begrenzung suprasellare Zisterne, posteriore Begrenzung letzte Koronarschicht, wo Mamillarkörperchen sichtbar		
Koolschijn PC, 2008	44 Patienten mit Schizophrenie (22 w, 22m)	22 Kontrollprobanden (12w, 10m)	In-vivo 1,5 Tesla MRT (T1 mit 160-180 Koronarschichten und T2 mit 120 Koronarschichten) Anteriore Grenze des Hypothalamus lamina terminalis, posteriore Grenze erste Schicht, wo Mamillarkörperchen sichtbar, dorsale Grenze AC-PC in Transversalebene, ventrale Grenze an Beginn Chiasma opticum, Infundibulum und Mamillarkörperchen, laterale Grenze Bündel weißer Substanz	Monozygote Zwillinge: Patient 0,96 (SD 0,14), Co-Twin 0,98 (SD 0,16) Monozygote Kontrollen: C1 1,04 (SD 0,10) C2 1,01 (SD 0,14) Dizygote Zwillinge: Patient 0,96 (SD 0,14) Co-Twin 0,92 (SD 0,14) Dizygote Kontrollen C1 0,97 (SD 0,13) C2 1,04 (SD 0,13)	Patienten < Kontrollen (F= 4,577, p<0,05)
Goldstein JM, 2006	88 Patienten mit Schizophrenie (48 mit positiver Familienanamnese 16w, 32m, 44,3 ± 9,0 Jahre, 40 Einzelfall 13w, 27m, 44,9 ± 10,4 Jahre)	48 Kontrolle (21w, 27m, 40,5 ± 10,8 Jahre)	In-vivo 1,5 Tesla MRT Anteriore Bergrenzung des Hypothalamus CA und Chiasma opticum, laterale Begrenzung Substantia innominata, Genu der Capsula interna, Globus pallidus, Substantia nigra, cerebral Peduncle, ventrale Begrenzung Fornix	Patienten mit pos. Familienanamnese m 1,00 (SD 0,12), w 0,83 (SD 0,17), Einzelfallpatienten m 0,92 (SD 0,14), w 0,88 (SD 0,08), Kontrollen m 0,92 (SD 0,11), w 0,78 (SD 0,16)	Patienten > Kontrollen (F= 3,53, p 0,03)
Hulshoff Pol H,	44 Patienten mit Schizophrenie (20 mit	24 Kontrollen, Alter und	MRT, keine Angabe zur Segmentierung	Patienten mit schlechtem Outcome 0,91 cm ³ (SD	Patienten mit schlechtem Outcome <

2005	schlechtem Outcome- > 50% der Krankheitsdauer stationär, 24 gutes Outcome- <10% der Krankheitsdauer stationär, kein Klinikaufenthalt im letzten Jahr), Alter und Geschlecht nicht angegeben	Geschlecht nicht angegeben		0,15cm ³), Patienten mit gutem Outcome 0,96 cm ³ (SD 0,12 cm ³), Kontrollen 1,01 cm ³ (SD 0,14 cm ³)	Kontrollen (F=2,37, p=0,022) Patienten mit gutem Outcome < Kontrollen (F= 1,46, p=0,15)
Bernstein HG, 1998	10 Patienten mit Schizophrenie (6w, 4m, 54 Jahre)	13 Patienten (6w, 7m, 54 Jahre)	Postmortem- Studie, NOS-Antiserum	Volumen Ncl. paraventricularis: Kontrollen links 14,7 mm ³ ± 2,9 mm ³ , rechts 14,3 mm ³ ± 3,0 mm ³ Schizophrenie links 14,3 mm ³ ± 2,7 mm ³ , rechts 14,4 mm ³ ± 3,1 mm ³	Patienten mit Schizophrenie = Kontrollen

1.4.3 Affektive Störung

Stephanie Schindler aus unserer Forschungsgruppe gibt einen Überblick über bildgebende Studien in Hinblick auf Volumenveränderungen des Hypothalamus bei affektiven Störungen (Schindler et al. 2012).

Sie unterscheidet dabei indirekte Messungen des Hypothalamus durch Bestimmung der Größe des dritten Ventrikels, volumetrische Untersuchungen des gesamten Hypothalamus und Untersuchungen einzelner hypothalamischer Substrukturen. Es kommen dabei im Rahmen von Postmortem-Studien verschiedene Färbetechniken, zunehmend aber in-vivo MRT und fMRT zur Anwendung. Alle Methoden sind dabei in ihrer Interpretierbarkeit limitiert und weisen Vor- und Nachteile in der Bestimmung der 4 cm³ (Hofman und Swaab 1992) kleinen und inhomogenen Struktur des Hypothalamus auf. So ist die Auflösung bei Mikroskopietechniken zwar höher, jedoch können Schrumpfungartefakte bei der Präparation auftreten. Die Auflösung von MRT-Datensätzen ist durch die Voxelkantenlänge begrenzt, aber im Unterschied zu Postmortem-Studien können Hirnstrukturen im Rahmen von Längsschnittstudien in ihrer Veränderbarkeit beurteilt werden und somit Rückschlüsse auf die Dynamik der Veränderung oder die Wirkung auf Therapien gezogen werden.

Da der Hypothalamus lateral beidseits des anterioren Anteils des dritten Ventrikels liegt, könnte seine Größe, so lautet die Annahme, indirekt über Volumenänderung des anterioren Anteil des dritten Ventrikels ermittelt werden. In drei in-vivo MRT-Studien wurden Patienten mit bipolarer Störung gescannt, wobei die Patientengruppen verglichen mit den Kontrollgruppen eine Vergrößerung des anterioren Teils des dritten Ventrikels aufwiesen (Pearlson et al. 1997; Bhadoria et al. 2003; Cousins et al. 2010).

In drei Postmortem-Studien wurde der Hypothalamus als Ganzes vermessen. Bei einer Untersuchung an acht Patienten mit uni- und bipolarer Störung wurden keine signifikanten Unterschiede im Hypothalamusvolumen festgestellt. Die Patientengruppe mit unipolarer Störung wies signifikant verkleinerte Hypothalamusvolumina der linken Hemisphäre und tendenziell, aber nicht signifikant verkleinerte rechtsseitige Volumina auf (Baumann und Bogerts 2001).

Bielau untersucht 20 Patienten mit uni- und bipolarer Störung und vergleicht sie mit 22 Kontrollen, wobei die Patientengruppe mit unipolarer Störung die größte Volumenminderung im Vergleich mit der Kontrollgruppe aufwies. Die Größenmin-

derung der Hypothalami der Patienten mit unipolarer Störung zeigte einen nicht signifikanten Trend zur Verkleinerung, was mit der kleinen Untersuchungsanzahl von neun Patienten zusammenhängen könnte (Bielau et al. 2005). Bogerts untersucht die Hirnschnitte erneut und zieht insgesamt 23 Kontrollgehirne zum Vergleich, wobei er signifikant verkleinerte Volumina der Hypothalami bei der Depressivengruppe fand. Zusammen mit dem Ncl. accumbens weisen die Strukturen die am stärksten ausgeprägten Pathologien auf und sind verantwortlich für die verminderten Stressresistenz bei depressiven Patienten, denn laut Drevets stellt einerseits der Ncl. accumbens die Schaltstation des intrazerebralen Belohnungszentrums dar, das für motiviertes Verhalten verantwortlich ist (Drevets et al. 2008) und andererseits spielt der Hypothalamus für die Stressverarbeitung eine führende Rolle (Bao et al. 2008; Bogerts 2010).

Es gibt eine Reihe an Studien, die im Rahmen von Postmortem-Studien die Substrukturen des Hypothalamus betrachten. Bao untersucht die Hirnschnitte von acht Patienten mit Depression, fünf Patienten mit bipolarer Störung und 13 Kontrollen, wobei die Neurone des Ncl. paraventricularis mit einem Corticotropin-releasing- Hormon (CRH)-Antikörper angefärbt wurden. Bao ermittelt das Volumen des Ncl. paraventricularis also indirekt über die Auszählung der CRH exprimierenden Neurone. Deren Anzahl zeigt sich in der Patientengruppe vergrößert, wobei keine Unterschiede zwischen uni- und bipolarer Störung bestanden. Der Autor interpretiert die vermehrte Neuronenanzahl als eine Art Rekrutierung CRH produzierender Zellen aufgrund der andauernden Überaktivierung der HPA-Achse im Sinne einer chronischen Stressantwort. Vereinzelt CRH-positive Neurone fanden sich im Ncl. arcuatus und einzelne Fasern im Ncl. supra-chiasmaticus. Es bleibt zu diskutieren, inwiefern das Volumen des Ncl. paraventricularis ausreichend genau durch die Anzahl CRH-Antikörper positiver Neurone abgegrenzt und erfasst werden kann (Bao et al. 2005).

In einer Studie von Purba wurden Arginin-Vasopressin- und Oxytocin-immunoreaktive Neurone des Ncl. paraventricularis angefärbt und deren Verteilung bei acht Patienten mit unipolarer und bipolarer affektiver Störung und acht Kontrollen untersucht. Es konnte eine erhöhte Anzahl an Arginin-Vasopressin- und Oxytocin

freisetzender Neurone im Ncl. paraventricularis bei Patienten mit Depression nachgewiesen werden, wobei keine Unterschiede zwischen den drei Patienten mit unipolarer und den drei Patienten mit bipolarer Störung bestanden. Der Anstieg der Neurotransmitter oder –modulatoren wurde, wie schon oben erwähnt, mit einer Aktivierung der HPA-Achse und einer erhöhten Sekretion des CRH bei affektiver Störung begründet. Volumetrisch wurde die Arginin-Vasopressin- und Oxytocin- immunopositive Zellgruppe bestimmt, indem die angefärbten Schichten von den am weitesten rostral gelegenen bis zu dem am weitesten kaudal gelegenen gezählt wurden. Es wurde dabei, im Unterschied zu Bao, kein Unterschied im Volumen des Ncl.paraventricularis zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe festgestellt (Purba et al. 1996).

Raadsheer bestätigte diese Befunde in seiner Untersuchung an sechs Patienten mit Depression und zehn Kontrollen. Er fand eine vierfach erhöhte Anzahl an CRH freisetzenden Neuronen und eine dreifach erhöhte Anzahl Arginin- Vasopressin- CRH- koexprimierender Neurone bei der Patientengruppe im Vergleich zu den Kontrollen. In der volumetrischen Ermittlung des Ncl. paraventricularis, die als Zwischenschritt zur Berechnung der Gesamtzahl der CRH-Neurone dient, wurden die Schichten, die positiv mit Neutralrot angefärbt waren, zu einem Gesamtvolumen summiert. Das so ermittelte Volumen des Ncl. paraventricularis unterschied sich bei Patienten mit affektiver Störung im Vergleich zu psychiatrisch gesunden Kontrollen, ebenso wie in der Studie von Purba, nicht (Raadsheer et al. 1994a).

Manaye untersucht anhand der Hirnschnitte von elf Patienten mit unipolarer Störung, sieben Patienten mit bipolarer Störung und acht Kontrollen den Ncl. paraventricularis und Ncl. supraopticus. Eine Auszählung der Anzahl der Neuronen in den entsprechenden Kerngebieten ergab eine 50%ige Verminderung im Bereich des Ncl.paraventricularis der Patientengruppe im Vergleich mit den Kontrollen und keine Unterschiede im Ncl. supraopticus. Bei Betrachtung des Volumens des Ncl. paraventricularis ergaben sich keine Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Der Autor weist auf andere Studien hin, die eine Vermehrung von Oxytocin, Arginin-Vasopressin und CRH freisetzender Neurone im Ncl.

paraventricularis festgestellt haben, was nicht im Widerspruch zur in der vorliegenden Studie festgestellten Abnahme der Gesamtneuronenzahl steht. Laut Manaye machen nicht Oxytocin, Arginin-Vasopressin und CRH exprimierende Neurone den Großteil der Zellen des Ncl. paraventricularis aus, sondern parvozelluläre Neurone und Interneurone. Die Interneurone haben eine hemmende Wirkung auf die Hormonsekretion der Neurone (Kovács et al. 2004). Bei einer Abnahme der Interneurone fehlt diese Hemmung, woraus eine vermehrte Aktivität und Anzahl der Oxytocin-, Arginin-Vasopressin und CRH- exprimierenden Neurone resultiert, wie sie bei Bao, Purba und Raadsheer festgestellt wurde (Manaye et al. 2005).

Tabelle 3: Studien zum Hypothalamusvolumen bei Patienten mit Affektiver Störung

	Patienten- gruppe (Geschlecht, Alter)	Kontrollgruppe (Geschlecht, Alter)	Volumetriemethode	Volumina	Unterschied zwischen Patienten- und Kontroll- gruppe (Sig- nifikanzwert)
Bielau H, 2005	20 Patienten mit unipolarer (7w, 2m, 45,8 ± 12,7 Jahre) und bipolarer Störung (5w, 6m, 54,3 ± 11,8 Jahre)	22 Kontrollen (14w, 8m, 49,9 ± 11,6 Jahre)	Postmortem Studie: Seg- mentierung des Hypothala- mus: mediale Begren- zung dritter Ventrikel, laterale Begrenzung Sub- stantia innominata, Calleja- Inseln, Tuberculus olfacto- rius, anteriore Begrenzung mittlerer Punkt der rostro- kaudalen Ausdehnung des Chiasma opticus, posterio- re Begrenzung posteriores Ende der Corpora mamilla- ria, superiore Begrenzung Sulcus hypothalamicus	Gesamthypothala- mus: unipolar: 1276 mm ³ , bipo- lar: 1191 mm ³ , Kontrollen: 1410 mm ³	Patienten mit unipolarer Störung = Kontrollen (p= 0,06) Patienten mit bipolarer Stö- rung < Kontrol- len (p= 0,003)
Bo-	20 Patienten	23 Kontrollen	Postmortem Studie: Seg-	Mittelwert aus	Patienten mit

gerts B, 2010	mit uni- und bipolarer Stö- rung (12w, 8m, 50,5 ± 12,7 Jahre)	(14w, 9m, 49,9 ± 11,6 Jahre)	mentierung des Hypothalamus: mediale Begrenzung dritter Ventrikel, laterale Begrenzung Substantia innominata, Calleja-Inseln, Tuberculus olfactorius, anteriore Begrenzung mittlerer Punkt der rostrokaudalen Ausdehnung des Chiasma opticus, posteriore Begrenzung posteriores Ende der Corpora mamillaria, superiore Begrenzung Sulcus hypothalamicus	rechter und linker Hemisphäre: Männliche Patienten mit uni- und bipolarer Störung 613,9 mm ³ Weibliche Patienten mit uni- und bipolarer Störung 615,1 mm ³ Männliche Kontrollen 765,9 mm ³ Weibliche Kontrollen 664,9 mm ³	uni- und bipolarer Störung < Kontrollen (p=0,001)
Bao AM, 2005	8 Patienten mit unipolarer und 5 Patienten mit bipolarer Störung (4w, 9m, 67,9 ± 9,2 Jahre)	13 Kontrollen (4w, 9m, 66,5 ± 14,0 Jahre)	Postmortem Studie: Begrenzung durch positive Immunreaktion der CRH-Neurone	PVN einer Hemisphäre: Patienten mit uni- und bipolarer Störung 20,88 mm ³ , Kontrollen 13,74 mm ³	Patienten mit uni- und bipolarer Störung > Kontrollen (p=0,022)
Manaye KF,	11 Patienten mit unipolarer (5w, 6m, 45 ± 10 Jahre) und	8 Kontrollen (4w, 4m, 60 ± 26 Jahre)	Postmortem Studie	PVN und SON einer Hemisphäre: Patienten mit unipolarer Stö-	PVN: Patienten mit uni- und bipolarer Störung =

2005	7 Patienten mit bipolarer Störung (2w, 5m, 47 ± 11 Jahre)			rung PVN 5,2 mm ³ , SON 2,7 mm ³ , Patienten mit bipolarer Störung PVN 4,6 mm ³ , SON 2,0 mm ³ , Kontrollen PVN 5,8 mm ³ , 2,0 mm ³	Kontrollen SON: Patienten mit unipolarer Störung > Kontrollen (p<0,05)
Purba JS, 1996	3 Patienten mit unipolarer, 3 Patienten mit bipolarer Störung, 1 Patient mit organischer depressiver Störung, 1 Patient mit unspezifischer Störung (4w, 4m, 61 ± 23 Jahre)	8 Kontrollen (4w, 4m, 60 ± 26 Jahre)	Postmortem Studie, Begrenzung durch positive Immunreaktion der Oxytocin- oder Arginin-Vasopressin- Neurone	PVN einer Hemisphäre: Patienten OXT 3,57 mm ³ , AVP 3,29 mm ³ , Kontrollen OXT 3,89 mm ³ , AVP 2,74 mm ³	Patienten = Kontrollen (OXT p= 0,67, AVP p= 0,29)
Raadsheer FC, 1994	6 Patienten mit unipolarer Störung, 1 Patient mit organischer depressiver Störung, 1 Patient mit unspezifischer Störung (4w, 4m, 61 ± 22 Jahre)	10 Kontrollen (5w, 5m, 66 ± 18 Jahre)	Postmortem Studie, Begrenzung durch Neutralrot-Färbung	PVN einer Hemisphäre Patienten mit unipolarer Störung 10,1 mm ³ , Patient mit organischer depressiver Störung 9,8 mm ³ , Patient mit unspezifischer Störung 9,8 mm ³ , Kontrollen 8,1 mm ³	Patienten = Kontrollen (p= 0,16)

1.4.4 Demenz

Dementielle Erkrankungen sind durch eine verminderte neuronale Aktivität charakterisiert (Swaab und Bao 2011). Die Verminderung des zerebralen Glukosestoffwechsels geht den kognitiven Einschränkungen meist sogar voraus (Herholz et al. 2007).

Die Kerngruppen des Hypothalamus sind bei Patienten mit dementiellen Erkrankungen unterschiedlich betroffen und zeigen sich teils unverändert, teils in ihrer Aktivität gesteigert, wie sich in folgenden Studien zeigt.

Es wurden die Hormone Arginin- Vasopressin und Oxytocin untersucht, die in den magnozellulären Neuronen des Ncl. supraopticus und Ncl. paraventricularis bzw. AVP zusätzlich noch im Ncl. suprachiasmaticus synthetisiert werden. Die Anzahl der AVP-produzierender Neurone im Ncl. paraventricularis steigt mit normaler Alterung an, während sie im Ncl. supraopticus unverändert bleiben (van der Woude et al. 1995). Bei Alzheimer-Patienten kommt es jedoch im Vergleich zu Kontrollen zu keinen Veränderungen des Ncl. supraopticus oder paraventricularis. Auch finden sich keine β -Amyloid-Plaques in den Bereichen der Kerngruppen. Es sind keine Veränderungen in Anzahl oder Aktivität der AVP- oder OT-freisetzenden Neurone feststellbar (van der Woude et al. 1995; Swaab und Bao 2011). Diese Kerngruppen des Hypothalamus sind also von Veränderungen im Rahmen der Alzheimer-Demenz nicht betroffen.

Hingegen zeigen CRH-produzierende Neurone des Ncl. paraventricularis sowohl beim normalen Alterungsprozess, als auch bei Demenz Veränderungen. Es gibt einen alters- und geschlechtsabhängigen Aktivitätsanstieg der HPA-Achse, wobei Frauen mehr Kortisol produzieren als Männer (Heuser et al. 1994). CRH-sezernierende Neurone regulieren die Kortisolfreisetzung und befinden sich, ebenso wie AVP-Neurone, im Ncl. paraventricularis. Wie bereits erwähnt, steigt deren Anzahl bei dementen und gesunden Menschen mit zunehmendem Alter an. Es findet sich jedoch ein deutlich erhöhter CRH-mRNA Gehalt im Ncl. paraventricularis bei Alzheimer-Patienten, die die Plasmakortisollevel bei Patienten erhöhen (Raadsheer et al. 1995). Der Hyerkortisolismus korreliert mit der Schwe-

re der Erkrankung und geht mit einer erhöhten Prävalenz für affektive Störungen einher (Swaab und Bao 2011).

In einer früheren Studie wurde die Kerngruppe des Ncl. suprachiasmaticus in Abhängigkeit vom Alter und bei Patienten mit Alzheimer-Demenz untersucht. Die Arginin-Vasopressin-Neurone von vier Patienten mit Alzheimer-Demenz und 28 Kontrollen wurden postmortem immunhistochemisch dargestellt und durch Addition der betreffenden Schichten zum Gesamtvolumen des Ncl. suprachiasmaticus zusammengefasst. Die Volumina nahmen mit zunehmendem Alter ab, wobei die Probanden der Altersgruppe 0-20 Jahre die größten und die der Altersgruppe 81-100 Jahre die kleinsten Volumina zeigten. Die größte Volumenminderung wiesen die Patientengruppe mit Alzheimer-Demenz auf, deren Ncl. suprachiasmaticus 40% des Volumens der 61-80-Jährigen betrug (Swaab et al. 1985). Die Volumenminderung des Ncl. suprachiasmaticus, die mit einer signifikanten Abnahme der Zellzahl im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Probanden einhergeht, könnte im Zusammenhang mit der Störung des zirkadianen Rhythmus bei Alzheimer-Demenz stehen. Schon in frühen Krankheitsstadien zeigen Patienten ein verändertes Schlafverhalten im Sinne eines frühen Erwachens, nächtlicher Wachphasen, Tagesmüdigkeit und verminderten REM- und non-REM-Schlafphasen (Prinz et al. 1982).

Eine verminderte Zellzahl der Kerngebiete des Ncl. supraopticus und Ncl. paraventricularis, die mit einer kompensatorischen Hypertrophie des Gewebes und daher nicht mit einer Volumenänderung einhergehen, wurden in einer späteren Studie bei Patienten mit Alzheimer-Demenz nachgewiesen. Es wurden postmortem bei neun Betroffenen immunhistochemisch Vasopressin-freisetzende Neurone im Ncl. supraopticus und Ncl. paraventricularis nachgewiesen und mit Kontrollen verglichen. Dabei fand sich in der Patientengruppe ein Zellverlust (63% im SON und 56% im PVN), wobei sich die verbleibenden Zellen vergrößert dargestellt haben (Lacalle et al. 1993). Diese Veränderung steht in Verbindung mit der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, bei der die Peptidproduktion als Aktivitätsparameter interpretiert wird, die kompensatorisch dem Zellverlust entgegenwirkt (Hoogendijk et al. 1985). Degenerative Läsionen, wie sie für Alz-

heimer-Demenz typisch sind, wurden in dem untersuchten Hirnbereich nicht beobachtet.

Goudmits Ergebnisse einer vier Jahre zuvor veröffentlichten Studie stimmen mit denen von Lacalle nur teilweise überein. So konnten ebenfalls keine Volumenunterschiede des Ncl. supraopticus und Ncl. paraventricularis zwischen Patienten mit Alzheimer-Demenz und Kontrollen festgestellt werden. Anders als bei Lacalle war aber auch die Zellzahl bei beiden Untersuchungsgruppen ähnlich, was die Autoren zu dem Schluss bringt, dass die beiden Zellgruppen nur marginal von degenerativen Veränderungen im Rahmen des Altersprozesses oder der Alzheimer-Demenz betroffen sind (Goudsmit et al. 1990).

Raadsheer führt im Rahmen einer Postmortem-Studie eine Untersuchung des Ncl. paraventricularis an je zehn Gehirnen von Alzheimer-Demenz-Patienten und zehn Kontrollen durch (Raadsheer et al. 1994b). Dabei bestimmt er einerseits die absolute Anzahl der CRH- immunoreaktiven Neurone und andererseits das Volumen des Kerngebiets. Es fand sich mit zunehmendem Alter, sowohl bei Alzheimer-Patienten als auch bei Kontrollen, ein Anstieg der absoluten Anzahl der CRH-Neurone. Zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe gab es weder hinsichtlich absoluter Anzahl der CRH-Neurone, noch des Volumens des Ncl. paraventricularis signifikante Unterschiede. Die Vermehrung der CRH-Neurone erfolgt im Rahmen einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Die CRH vermittelte ACTH-Ausschüttung bewirkt eine vermehrte Kortisolfreisetzung, die zu einer Schädigung des Hippokampus führt. Hippokampale Läsionen ihrerseits führen wiederum zu einer Hyperaktivierung der CRH-Neurone, woraus sich eine verstärkende Wirkung der Hirngewebsschädigung ergibt (Herman et al. 1989). Man geht davon aus, dass bei der Alzheimer-Demenz die Überaktivierung der HPA-Achse im Vergleich zu Gleichaltrigen in höherem Maße gesteigert ist. Die Befunde der Studie können die These nicht stützen. Jedoch gilt einschränkend, dass lediglich die Anzahl der CRH-Neurone bzw. das Volumen des Ncl. paraventricularis gemessen und verglichen wurde, und daraus nur begrenzt Aussagen über deren Aktivität getroffen werden können. Eine erhöhte HPA-Aktivierung könnte weiterhin durch die vermehrte Anzahl kolo-

kalisierter AVP-Neurone erfolgen, was den CRH-Effekt potenziert (Gillies et al. 1982), worüber in der Studie ebenfalls keine Feststellungen gemacht wurden.

Die frontotemporale Demenz mit Wesensänderung (Behavioral-variant frontotemporal dementia) ist der häufigste Typ dieser neurodegenerativen Erkrankung des Stirn- und Schläfenlappens. Eine fortschreitende Veränderung der Persönlichkeit und des Sozialverhaltens stehen dabei im Vordergrund (Neary et al. 1998). Über 60 % der Patienten weisen zu Beginn der Erkrankung ein verändertes Essverhalten auf. Bei fortgeschrittenem Verlauf sind mehr als 80% davon betroffen (Piguet et al. 2009). Der Hypothalamus spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Essverhaltens. Dem Ncl. paraventricularis kommt dabei die Funktion einer Steuerung der Schilddrüsenhormonsekretion sowie des Essverhaltens und den Orexin-produzierenden Neuronen des lateralen Hypothalamus die Appetitkontrolle zu (Bear et al. op. 2007 [i.e. 2006]). Piguet untersucht in einer Studie 18 Patienten, die an frontotemporaler Demenz mit Wesensänderung leiden und sich in einem frühen Krankheitsstadium befinden (maximal 24 Monate nach Diagnosestellung) und 16 gesunde Kontrollen mittels strukturellem MRT. Zusätzlich führt er Postmortem-Untersuchungen mit Nissl-Färbung an zwölf Gehirnen von Patienten mit frontotemporaler Demenz mit Wesensänderung und sechs Kontrollen durch. Sowohl in der in-vivo MRT-Untersuchung, als auch postmortem fand sich in der Patientengruppe ein verkleinertes Hypothalamusvolumen im Vergleich zur Kontrollgruppe, wobei die Atrophie im Bereich des posterioren Hypothalamus am deutlichsten war. Die Ausprägung der Atrophie unterschied sich in der Postmortem- und MRT-Studie insofern, dass die Volumenänderung doppelt so stark bei der Postmortem-Studie, also bei den Patienten mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von neun bis zehn Jahren im Vergleich zu den Patienten im MRT mit maximal zweijähriger Erkrankung. Dies lässt auf eine Progredienz der Atrophie des Hypothalamus schließen (Piguet et al. 2011).

Die Knochendichte ist, unabhängig von Geschlecht und Alter, bei Patienten mit Alzheimer-Demenz vermindert, was in Zusammenhang mit einer zerebralen Degeneration und einem vermindertem Hirnvolumen steht (Loskutova et al. 2009).

In einer Studie wurde hinsichtlich einer Atrophie des Hypothalamus bei Patienten mit Alzheimer-Demenz untersucht, inwiefern dieser eine Rolle bei der beschleunigten Abnahme der Knochendichte der Patienten spielt. 63 Patienten mit Alzheimer-Demenz zeigten im strukturellen 3 Tesla-MRT verminderte Hypothalamusvolumina verglichen mit der Kontrollgruppe. Die mittels Röntgen bestimmte Knochendichte war bei dementen Patienten ebenfalls vermindert. Die positive Korrelation könnte durch eine Störung der HPA-Achse mit verminderten GH-Werten und erhöhten CRH-, Kortisol-, FSH- und TSH-Werten sowie durch eine verminderte Sympathikusaktivierung bei Patienten mit Alzheimer-Demenz erklärt werden (Loskutova et al. 2010).

Basierend auf neuropathologischen Studien gibt es einen charakteristischen Verlauf mit Einteilung in sechs Stadien der atrophischen Veränderungen von Hirnstrukturen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (Ohm et al. 1995). Im Frühstadium der Erkrankungen treten demzufolge neurofibrilläre Veränderungen im Bereich des transentorhinalen Kortex auf, bevor im Verlauf das limbische System und im Spätstadium neokortikale Strukturen betroffen sind (Braak und Braak 1991). In einer 1,5 Tesla MRT Studie zeigen sich alle limbischen Strukturen der Patienten mit Alzheimer-Demenz (Hippocampus, Amygdala, anteriorer Thalamus, Hypothalamus, basales Vorderhirn, Area septalis, Fornix, Cingulum, orbitofrontaler und parahippokampaler Kortex) außer dem anteriorem zingulärem Kortex verkleinert, wobei die einzelnen Strukturen unterschiedliche Ausprägungen der Atrophie aufweisen. Hippocampus, parahippokampaler Kortex, posteriorer zingulärer Kortex, mittlerer Amygdala-anteriorer parahippokampaler Kortex und Area septalis zeigen die stärksten atrophischen Veränderungen. So wird die Diagnostik der Alzheimer-Demenz aus der kombinierten Volumenbestimmung der mittleren Amygdala-anterioren parahippokampalen Kortex und der Area septalis vorgeschlagen und mit einer Sensitivität von 93% angegeben (Callen et al. 2001).

Tabelle 4: Studien zum Hypothalamusvolumen bei Patienten mit Demenz

	Patienten- gruppe (Geschlecht, Alter)	Kontrollgruppe (Geschlecht, Alter)	Volumetriemethode	Volumina	Unterschied zwischen Patienten- und Kon- trollgruppe (Signifi- kanzwert)
Piguet, 2011	18 Patienten mit frontotem- poraler De- menz (6w, 12m, 60,2 ± 10,6 Jahre)	16 Kontrollen (10w, 6m, 68,58 ± 2,5 Jahre)	MRT (T1 und T2), manuelle Definierung der Hypothala- musgrenzen in Koro- narebene (Begren- zungen nicht näher beschrieben)	keine Angabe	Patienten < Kontrollen (Reduktion um 15%, p<0,001)
Piguet, 2011	12 Patienten mit frontotem- poraler De- menz (6w, 6m, 74,8 ± 5,2 Jahre und 71,4 ± 6,6 Jahre)	6 Kontrollen (3w, 3m, 71,4 ± 6,6 Jahre)	Postmortem-Studie	keine Angabe	Patienten < Kontrollen (Reduktion um 35%, p=0,055)
Loskutova N, 2010	63 Patienten mit Alzheimer- Demenz (39w, 24m, 74,4 ± 6,5 Jahre)	55 Kontrollen (32w, 23m, 73,2 ± 6,3 Jahre)	3 Tesla MRT Studie, VBM	Patienten mit Alzheimer- Demenz 0,57 cm ³ , Kon- trollen 0,65 cm ³	Patienten mit Alzhei- mer-Demenz < Kontrollen (p<0,001)
Callen DJA, 2001	40 Patienten mit Alzheimer- Demenz (20w, 20m, 69,1 ± 7,3 Jahre)	40 Kontrollen (20w, 20m, 70,4 ± 6,3 Jahre)	1,5 Tesla MRT, manu- elle Segmentierung der Koronarschnitte: anteriore Begrenzung bei Erscheinen des Fornix, mediale und	Patienten mit Alzheimer- Demenz 266,5 ± 54,3 mm ³ (+ Ma- millarkörper-	Patinten mit Alzheimer- Demenz < Kontrollen (Hypothala- mus: p=

			<p>inferiore Begrenzung Hemisphärenrand, superiore Begrenzung superiorste und lateralste Ausdehnung des Fornix, laterale Begrenzung superiorste und lateralste Ausdehnung des Tractus opticus, posteriore Begrenzung Kreuzung der AC,</p> <p>separate Segmentierung der Mamillarkörperchen: drei Koronarschnitte, mediale und inferiore Begrenzung durch Hemisphärenrand, laterale und superiore Begrenzung durch Verbindung der Einkerbungen des Hemisphärenrands</p>	<p>chen $43,1 \pm 9,7 \text{ mm}^3$), Kontrollen $298,6 \pm 43,2 \text{ mm}^3$ (+ Mamillarkörperchen $48,8 \pm 11,2 \text{ mm}^3$)</p>	<p>0,002, Mamillarkörperchen: $p=0,01$)</p>
Raadsheer FC, 1994	10 Patienten mit Alzheimer-Demenz (4w, 6m, $65,7 \pm 5,6$ Jahre)	10 Kontrollen (5w, 5m, $65,7 \pm 6,0$ Jahre)	Postmortem-Studie mit immunzytochemischer Darstellung des Ncl. paraventricularis	Ncl. paraventricularis: Patienten mit Alzheimer-Demenz $8,2 \pm 0,6 \text{ mm}^3$, Kontrollen $8,1 \pm 1,0 \text{ mm}^3$	Ncl. paraventricularis: Patienten mit Alzheimer-Demenz = Kontrollen
Goudsmit E, 1990	8 Patienten mit Alzheimer-Demenz (60-97 Jahre)	13 Kontrollen (60-93 Jahre)	Postmortem-Studie mit immunzytochemischer Darstellung des Ncl. paraventricularis und	Ncl. paraventricularis: Patienten mit Alzheimer-	Ncl. paraventricularis: Patienten mit Alzhei-

			Ncl. supraopticus	Demenz 6,98 ± 0,46 mm ³ , Kontrollen 6,72 ± 0,65 mm ³ , Ncl. supraopticus: Patienten mit Alzheimer-Demenz 4,01 ± 0,44 mm ³ , Kontrollen 3,07 ± 0,26 mm ³	mer-Demenz = Kontrollen, Ncl. supraopticus: Patienten mit Alzheimer-Demenz = Kontrollen
Swaab DF, 1985	4 Patienten mit Alzheimer-Demenz (3w, 1m, 79 ± 5 Jahre)	28 Kontrollen (16w 58 ± 7 Jahre, 12m 46 ± 7 Jahre)	Postmortem-Studie mit immunzytochemischer Darstellung des Ncl. suprachiasmaticus	Ncl. supra-chiasmaticus: Patienten mit Alzheimer-Demenz 0,11 ± 0,02 mm ³ , Kontrollen 0,22 ± 0,02 mm ³	Ncl supra-chiasmaticus: Patienten mit Alzheimer-Demenz < Kontrollen

1.4.5 Borderline- Persönlichkeitsstörung

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung stellt eine Störung der Emotionsregulation und Impulskontrolle dar und ist gekennzeichnet von starken und sich schnell verändernden Stimmungsschwankungen und impulsivem, sich selbstverletzendem Verhalten. Selbstverletzungen und Begleiterkrankungen, wie Posttraumatische Belastungsstörung, Depressive und Angststörung und Substanzmissbrauch sind häufig (Bohus und Schmahl 2007). Das Erleben von psychischem Stress und traumatischen Ereignissen stellen Risikofaktoren für das Auftreten von Borderline-Persönlichkeitsstörungen dar. Missbrauchserfahrungen sind bei Betroffenen oft beschrieben (Zanarini et al. 1997).

In einer Stresssituation wird durch den Hypothalamus CRH ausgeschüttet, was eine ACTH-Sekretion des Hypophysenvorderlappen bewirkt. ACTH stimuliert die Kortisolproduktion in der Nebennierenrinde. Über einen negativen Feedbackmechanismus des Kortisols wird die CRH- und ACTH-Sekretion des Hypothalamus bzw. der Hypophyse gehemmt. Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung weisen aufgrund der physischen und/oder psychischen Belastungen in der Kindheit eine Überaktivierung der HPA-Achse in einer akuten Stresssituation (Simeon et al. 2007) und Funktionsstörungen des Glukokortikoidrezeptors auf (McGowan et al. 2009). Das Basalkortisol, das sowohl im Tagesverlauf, als auch während des morgendlichen Erwachens gemessen wurde, wies bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung erhöhte Werte auf (Lieb et al. 2004). Die Durchführung parasuizidaler Handlungen korreliert positiv mit dem Hypophysenvolumen, was auf eine Überaktivität der HPA-Achse im Rahmen einer verstärkten Stressantwort hinweist (Jovev et al. 2008).

In Studien über bildgebende Verfahren zu neuroanatomischen Korrelaten der gestörten HPA-Achse wurden verminderte Volumina des Hippokampus, des anterioren Gyrus cinguli und teils der Amygdala festgestellt (Wingenfeld et al. 2010). Der Hippokampus spielt eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisprozessen. Wegen der hohen Dichte an Glukokortikoidrezeptoren dieser Hirnregion, scheinen die erhöhten Kortisollevel einen Gewebeuntergang zu bewirken (Bremner 1999). Die in einigen Studien festgestellte Volumenreduktion der Amygdala und des anterioren Gyrus cinguli wird mit oben genannter Symptomatik im Zusammenhang mit der emotionalen Fehlregulation gesehen. Der Hypothalamus, der eine Schnittstelle zwischen Verhaltens- und Hormonregulierung darstellt, wurde bisher nur vereinzelt in seiner Struktur untersucht.

In einer 3 Tesla-MRT Studie wurden mittels Voxel-basierter Morphometrie die mit Kindheitstraumata assoziierten Hirnstrukturen Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala und anteriorer Gyrus cinguli bei 30 Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung untersucht. Es fand sich im Vergleich zu den Kontrollen ein erhöhtes Volumen des Hypothalamus, während das Volumen des Hippokampus vermindert und die Volumina der Amygdala und des anteriorem Gyrus cinguli

unverändert waren. Das Hypothalamusvolumen der Patientinnen korreliert positiv mit den berichteten Kindheitstraumata (Childhood Trauma Questionnaire). Derartige frühe Erfahrungen führen zu Stresssituationen und einer Veränderung der Hirnstrukturen. Wie bei depressiven Patienten könnten infolge des erhöhten Stress und der Aktivierung der HPA-Achse die Anzahl der CRH-Neurone zunehmen, was ein vergrößertes Volumen zur Folge hat (Kuhlmann et al. 2013).

In einer weiteren funktionellen Studie wurde mittels SPECT-Technik die Verfügbarkeit der Serotonintransporter bei acht Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung untersucht und eine erhöhte 5HT-Rezeptorbindung im Hypothalamus festgestellt (Koch et al. 2007). Im Rahmen einer kompensatorischen Up-Regulation der Rezeptoren lässt das auf niedrigere endogene Serotoninlevel bei Borderline-Patienten schließen (Wingenfeld et al. 2010).

Tabelle 5: Studien zum Hypothalamusvolumen bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung

	Patienten- gruppe (Geschlecht, Alter)	Kontroll- gruppe (Geschlecht, Alter)	Volumetrie- methode	Volu- mina	Unterschied zwischen Patienten- und Kon- trollgruppe (Signifi- kanzwert)
Kuhlmann A, 2013	30 Patientinnen mit Borderline- Persönlich- keitsstörung (30w, 23,7 ±4,6 Jahre)	33 Kontrollen (33w, 24,4 ± 4,1 Jahre)	3 Tesla-MRT (T1 und T2), VBM, a priori ROI- Definition	keine Angabe	Linker Hypothalamus: Patienten > Kontrollen (p=0,023) Rechter Hypothalamus mit Childhood Trauma Questionnaire als Kovari- able: Patienten > Kontrol- len (p=0,07)

1.4.6 Pädophilie

Es gibt eine Reihe an Risikofaktoren, die zu einer erhöhten Inzidenz pädophilen Verhaltens führen. Man kann diese in umweltbedingte Risikofaktoren und neurobiologische Faktoren im Sinne hormoneller Veränderungen (Maes et al. 2001) einteilen. Neurologische Entwicklungsstörungen und erworbene organische Störungen können ebenfalls pädophiles Verhalten begünstigen (Schiltz et al. 2007). Diese angeborenen oder erworbenen Störungen finden sich in dem Netzwerk der Hirnregionen, die das Sexualverhalten regulieren. Dazu zählen vor allem frontale und temporale Hirnregionen, die sich bei Sexualstraftätern verkleinert darstellen (Wright P 1990). Funktionelle bildgebende Studien weisen auch auf eine Beteiligung der Amygdala und des Hypothalamus bei der Verarbeitung von sexuellen Stimuli hin (Hamann et al. 2004). Mithilfe eines fMRT wurde die Hirnaktivität von 28 jungen Frauen und Männern hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Betrachtung von Photographien mit sexuellen oder neutralen Motiven dokumentiert. Die Männergruppe zeigte im Vergleich zur Frauengruppe während des Betrachtens derselben Bilder eine stärkere Aktivität im Bereich der Amygdala, vor allem linksseitig, und des Hypothalamus, obwohl die Frauen auf Befragen eine größere sexuelle Aufmerksamkeit angaben. Bei ihnen zeigte sich keine signifikant stärkere Hirnaktivität in den genannten Bereichen. So müssen in diesem Kontext andere, nicht näher bekannte, physiologische und psychologische Faktoren die sexuelle Aufmerksamkeit der Frauen bestimmen (Bradley et al. 2001). Die Amygdala, die eine Schlüsselrolle bei der Verarbeitung von appetitiven und aversiven Reizen spielt, und der Hypothalamus, wichtig für die Reproduktion und mit der Amygdala direkt verbunden, spielen geschlechtsabhängig eine wichtige Rolle in der Verarbeitung sexueller Stimuli (Canli und Gabrieli 2004).

Bei einer Fallstudie, in der acht Männer pädophiles Verhalten im Rahmen von Hirnstörungen entwickelten, wurden somatische Korrelate im Bereichen des Frontallappens, anterioren Temporallappen, Amygdala, Hypothalamus und Nucleus septalis beschrieben, die aufgrund frontotemporaler Demenz, Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson aufgetreten waren. Die Störung des Hypothalamus wird dabei mit dem erhöhten Sexualtrieb von pädophilen Patienten in Verbindung gebracht (Mendez und Shapira 2011).

In einer 1,5 Tesla-MRT-Studie mit relativ großer Patientenzahl (65 pädophile Patienten mit oder ohne Begehen sexueller Straftaten) fanden sich verkleinerte Parietal- und Temporallappenvolumina, aber keine Unterschiede der subkortikalen grauen Substanz (Cantor et al. 2008).

Im Unterschied dazu konnte Schiffer 2004 Unterschiede der grauen Substanz von pädophilen Patienten im 1,5 Tesla MRT feststellen. In der Gruppe pädophiler Patienten waren verminderte Volumina grauer Substanz im Bereich des ventralen Striatums bis hin zum Ncl. accumbens, der orbitofrontalen Rinde, des Zerebellums und Teilen des limbischen Gyrus (Zingulum und Parahippocampus) nachweisbar. Volumenunterschiede der weißen Substanz oder des Liquorraums waren hingegen nicht feststellbar. Der Autor schränkt ein, dass der Hypothalamus zu klein wäre um Volumenänderungen mit der angewandten Methode detektieren zu können (Schiffer et al. 2007).

Schiltz untersucht in einer 1,5 Tesla- MRT- Studie mit 15 pädophilen Patienten, die wegen sexuellen Missbrauchs an Kindern verurteilt wurden, Hirnstrukturen, die allgemein hin mit sexueller Entwicklung assoziiert werden. Er konnte dabei eine Vergrößerung des rechten Temporalhorns des Seitenventrikels feststellen. Frühere Studien bestätigen diesen Befund (Hucker, 1986, 1988). Diese Struktur grenzt medial an die Amygdala. Das Amygdalavolumen bei pädophilen Patienten ist signifikant vermindert, vor allem der rechten Hemisphäre. Mittels Voxelbasierter Morphometrie wurde ein Mangel an grauer Substanz des Hypothalamus, des Basal nucleus der stria terminalis (BNST) und der Substantia innominata und der rechtsseitigen septalen Region festgestellt (Schiltz et al. 2007). Die vor allem rechtsseitig nachgewiesenen Befunde stimmen mit Untersuchungen von zwei pädophilen Patienten überein, bei denen es aufgrund einer frontotemporalen Demenz im ersten Fall und einer bilateralen hippocampalen Sklerose im zweiten Fall zu einem neuen Auftreten von pädophilen Neigungen und einem gesteigerten sexuellen Interesses kam. Mittels 18- Fluorodeoxyglukose-PET waren gesteigerte Stoffwechsel der rechten Temporallappen nachweisbar (Mendez et al. 2000).

Im Rahmen einer Studie mit funktionellem MRT, in der 13 pädophile Patienten erotische, emotionale und neutrale Bilder betrachten sollten, zeigten sich abnormale Aktivitätsmuster des Hypothalamus und kortikaler Strukturen, wie die des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex und des dorsomedialen präfrontalen Kortex. Pädophile Patienten wiesen weniger starke Aufmerksamkeitsanstiege bei der Betrachtung erotischer Bilder von Erwachsenen als Kontrollen auf, was als ein vermindertes sexuelles Interesse an Erwachsenen interpretiert werden kann (Walter et al. 2007).

Tabelle 6: Studie zum Hypothalamusvolumen bei Patienten mit Pädophilie

	Patientengruppe (Geschlecht, Alter)	Kontroll- gruppe (Geschlecht, Alter)	Volumetriemethode	Volu- mina	Unterschied zwischen Patienten- und Kon- trollgruppe (Signifi- kanzwert)
Schlitz K, 2007	15 Patienten mit Pädophilie (m, 40 ± 8,9 Jahre)	15 Proban- den (m, 37,3 ± 6,5 Jahre)	1,5 Tesla MRT (T1, VBM: ROI umfasst Hypothalamus, und Substantia innominata)	keine Angabe	Patienten < Kontrollen

1.4.7 Adipositas

Nach Einteilung der WHO spricht man ab einem BMI von 30 kg/m² von Adipositas, wobei drei Schweregrade unterschieden werden: Grad 1 30-34,9 kg/m², Grad 2 35-39,9 kg/m² und Grad 3 (Adipositas permagna) > 40kg/m² (WHO 2000).

Es gibt verschiedene Modelle, die den Zusammenhang von Essverhalten und der Entwicklung von Übergewicht zu klären versuchen. Eine Annahme ist, dass eine gesteigerte Aktivität in Hirnarealen, die eine Rolle in Erwartungshaltung, Gefühl, Erinnerung, und sensorischer und motorischer Verarbeitung spielen und eine verminderte Aktivität in Hirnarealen, die für die Regulierung des Sättigungsge-

fühls und kognitiver Kontrolle und Aufmerksamkeit, verantwortlich sind, zu einem Essverhalten führen, was Übergewicht begünstigt. Dieses vereinfachte Konzept stammt aus einem Artikel von Carnell und Kollegen (Carnell et al. 2012), in dem die Ergebnisse von verschiedenen bildgebenden Untersuchungen von über- und normalgewichtigen Probanden zusammengefasst werden.

Allgemein soll auch in diesem Abschnitt vor allem auf bildgebende Studien, die die Funktion des Hypothalamus untersuchen, eingegangen werden, während biochemische und andere Untersuchungen nur am Rande Erwähnung finden sollen.

Es finden sich in der Literatur einige wenige Studien mit funktionellem MRT und eine DTI-MRT-Studie, in denen die Aktivität, respektive die Diffusionseigenschaften der kleinen Hirnstruktur beurteilt und verglichen werden. Zum einen ist eine f-MRT-Studie von Matsuda (Matsuda et al. 1999) zu nennen, in der der Hypothalamus 50 Minuten vor, während und nach der Aufnahme von einer Glukoselösung untersucht wird. Schlanke Männer zeigen im funktionellen MRT eine verminderte Aktivität, also eine hemmende Antwort im Bereich des Hypothalamus, während übergewichtige Probanden dies nicht aufweisen.

In einer weiteren f-MRT-Studie, in der eine Glukoselösung verabreicht wird, kann eine dosisabhängige Minderung des BOLD fMRT-Signals im Bereich des Hypothalamus bei normalgewichtigen Probanden festgestellt werden (Smeets et al. 2005).

Diese Ergebnisse können in einer anderen ähnlich angelegten Studie jedoch nicht bestätigt werden (Purnell et al. 2011). Die Autoren begründen dies mit der funktionellen Inhomogenität des Hypothalamus. Während der laterale Anteil das Hungergefühl reguliert, ist der ventromediale Anteil für die Regulierung des Sättigungsgefühls verantwortlich (Suzuki et al. 2010).

In einer großen japanischen MRT-Studie aus dem Jahr 2008 wurden 1428 Probanden mittels 0,5T-MRT hinsichtlich Korrelationen zwischen globalen und regio-

nenalen Volumina und BMI untersucht (Taki et al. 2008). Dabei fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen BMI und Volumen der grauen Substanz bei männlichen Probanden. Bei Frauen gab es keine signifikanten Volumenunterschiede. Mittels VBM konnten dann bei den männlichen Probanden verminderte oder vermehrte Volumina in den einzelnen Hirnregionen bestimmt werden (signifikante negative Korrelation mit BMI zeigten bilaterale mediale Temporallappen, anteriore Lappen des Zerebellums, Okzipitallappen, Frontallappen, Prekuneus und Mittelhirn und positive Korrelation mit BMI zeigten bilaterale inferiorer Gyrus frontalis, posteriorer Lappen des Zerebellums, Frontallappen, Temporallappen, Thalami, Ncl. caudatum). Der Hypothalamus als Hirnstruktur wurde nicht bestimmt. Als Ursache für die Volumenänderungen wurden ischämische Effekte, eingehend mit einer Gewebeatrophie oder auch erhöhte Kortisollevel, die zu einer Volumenabnahme führen, beschrieben. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede begründen die Autoren mit einer unterschiedlichen Fettverteilung bei Männern und Frauen.

Weitere MRT-Studien stellen Volumenunterschiede verschiedener Hirnregionen von über- und normalgewichtigen Probanden heraus, jedoch wird in keiner der Hypothalamus volumetrisch bestimmt (Walther et al. 2010; Pannacciulli et al. 2006).

Kurth und Kollegen vergleichen 1,5T-MRT-Aufnahmen von 115 Probanden (54m, 61w, 42 übergewichtig) mittels VBM. Dabei fand sich eine negative Korrelation zwischen BMI bzw. Hüftumfang und der grauen Substanz des Hypothalamus. Der Frontal- und Temporallappen, sowie das Zerebellum wiesen diese negative Korrelation ebenfalls auf, jedoch war das globale Maximum im Bereich des Hypothalamus am größten (Kurth et al. 2012).

In einer weiteren Studie werden mittels Diffusionstensor-Bildgebung einzelne Hirnregionen von über- und normalgewichtigen Probanden untersucht und verglichen. Die Autoren bestimmen, ausgehend von der Annahme, dass Übergewicht mit einer veränderten Flüssigkeitsverteilung (übergewichtige Probanden haben einen höheren Anteil an extrazellulärer Flüssigkeit als intrazellulär (Stookey et al.

2007)) einhergeht, die Diffusionskoeffizienten in Hirnregionen, die Hunger- und Sättigungsgefühl regulieren sollen, unter anderem im Hypothalamus. Hier zeigt sich, dass die Diffusionskoeffizienten bei übergewichtigen Probanden im Vergleich zu normalgewichtigen signifikant erhöht sind (Alkan et al. 2008). Erhöhte Diffusionskoeffizienten entsprechen einem erhöhten Verhältnis von extrazellulärem zu intrazellulärem Flüssigkeitsvolumen, was den Eigenschaften nach einem Ödem ähnlich sein könnte. Diese Gewebeödeme könnten durch strukturelle Veränderungen und mikrostrukturelle Läsionen bedingt sein, die, wie folgend erwähnt, aufgrund von niedriggradigen Entzündungsreaktionen entstehen.

Der Hypothalamus spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Glukosestoffwechsels und des peripheren Fettstoffwechsels. Die dem zugrunde liegenden Vorgänge werden vor allem von drei Hormonen beeinflusst: zum einen Leptin, das in den weißen Fettzellen produziert wird, zum anderen Insulin, welches in den beta-Zellen des Pankreas gebildet wird. Bei übergewichtigen Patienten sind die Level beider Hormone erhöht (Williams 2012). Zu den Zielorganen, die durch Insulin beeinflusst werden, gehört neben Leber, Muskel und Fettgewebe auch der Hypothalamus (Obici et al. 2003). Leptin wirkt ebenso wie Insulin auf den peripheren Glukosestoffwechsel (Berglund et al. 2012). Ghrelin, ein im Magen produziertes Hormon, hingegen stimuliert durch Bindung an einen speziellen Rezeptor des Hypothalamus die Nahrungsaufnahme und infolge dessen die Gewichtszunahme (Nogueiras et al. 2010).

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass eine Überernährung, und hier insbesondere eine fettreiche Ernährung, zu einer niedriggradigen Entzündungsreaktion im Bereich des Hypothalamus führt (Thaler et al. 2010). Diese geht mit vermehrter Entstehung oxidativen Stress` und Stress im ER einher, was über die Störung der Insulin- und Leptin-Signalwege zur Entstehung von Übergewicht führt. Es kommt also aufgrund fettreicher Ernährung kurzfristig zu einem Gewebeschaden des Hypothalamus, wodurch längerfristig Umbauvorgängen des Gewebes zu beobachten sind (Lee et al. 2012). Diese werden als Gliose bezeichnet und beeinträchtigen wiederum Struktur und Funktion des Hypothalamus (Williams 2012).

Die Gliose als Umbauvorgang des Hypothalamus hat die Arbeitsgruppe um Thaler 2013 in einer retrospektiven Untersuchung von T2-MRT-Aufnahmen bildmorphologisch beschrieben und verglichen. Im Bereich des mediobasalen Hypothalamus fand sich eine signifikant erhöhte T2-Signalintensität bei übergewichtigen im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden (Thaler et al. 2012).

In einer DTI- MRT- Studie von Cazes (Cazes et al. 2011) wurden 44 übergewichtige und 19 normalgewichtige Probanden untersucht. Weiterhin wurde der Fibrinogengehalt im Plasma als Entzündungsmarker bestimmt. Es zeigten sich unter den übergewichtigen Probanden erhöhte Entzündungswerte im Sinne einer niedriggradigen Entzündung. Eine Entzündung des Hypothalamus führt zu einer Störung des Stoffwechselgleichgewichts, was wiederum die Entstehung von Übergewicht begünstigen könnte. Erhöhte Fibrinogenlevel gehen mit verkleinerten Volumina des lateralen orbitofrontalen Kortex einher. Weder direkte volumetrische Messungen des Hypothalamus, noch dessen Bestimmung mittels einer ROI wurden von der Arbeitsgruppe durchgeführt.

1.4.8 Zusammenfassung

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse der Studien zu strukturellen Veränderungen des gesamten Hypothalamus oder einzelner Kerngruppen bei neuropsychiatrischen zusammen.

Tabelle 7: Studien zum Hypothalamusvolumen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen

Neuropsychiatrische Erkrankung	Volumenänderung des Gesamthypothalamus (bzw. einer Kerngruppe)	Bildgebende Methode	Studie
Narkolepsie	unverändert	1,5 T MRT	Scherfler 2012
			Brenneis 2005
	Overeem 2003		
Narkolepsie	verkleinert	1,5 T MRT	Kaufmann 2002
			Joo 2009
	Buskova 2006		
Narkolepsie	verkleinert	3 T MRT	Draganski 2002
			Kim 2009
Schizophrenie	vergrößert	3 T MRT	Tognin 2012
		1,5 T MRT	Goldstein 2006
	unverändert (Ncl. paraventricularis)	1,5 T MRT	Klomp 2012
		Postmortem	Bernstein 1998
	verkleinert	1,5 T MRT	Koolschijn 2008
		Hulshoff 2005	
Affektive Störungen	vergrößert (Ncl. paraventricularis)	Postmortem	Bao 2005
	(Ncl. supraopticus)	Postmortem	Manaye 2005

	unverändert (Ncl. paraventricularis)	Postmortem	Bielau 2005 unipolare Störung
		Postmortem	Manaye 2005 Purba 1996 Raadsheer 1994
	Verkleinert	Postmortem	Bielau 2005 bipolare Störung Bogerts 2010
Demenz	unverändert (Ncl. paraventricularis)	Postmortem	Raadsheer 1994 Goudsmit 1990
	(Ncl. supraopticus)	Postmortem	Goudsmit 1990
	Verkleinert (Ncl. suprachiasmaticus)	MRT	Piguet 2011 Loskutova 2010 Callen 2001
		Postmortem	Piguet 2011
		Postmortem	Swaab 1985
Borderline- Persönlichkeitsstörung	vergrößert	3 T MRT	Kuhlmann 2013
Pädophilie	verkleinert	1,5 T MRT	Schiltz 2007

2 Fragestellung: Ist eine Subpartialisierung des Hypothalamus in-vivo mit struktureller Bildgebung möglich?

Mithilfe des strukturellen 3 Tesla- MRT konnten in den T1- und T2-Aufnahmen Landmarken identifiziert werden, die es möglich machen, den Hypothalamus als Ganzes abzugrenzen und volumetrisch zu bestimmen. Die Landmarken waren dabei, mit Ausnahme des dritten Ventrikels, Strukturen weißer Substanz, von denen sich der Hypothalamus als Struktur grauer Substanz abgehoben hat. Substrukturen im Sinne von Kerngebieten waren in den T1- oder T2- MRT - Aufnahmen nicht erkennbar.

Solano-Castiella hat in einer Studie die Amygdala, die sich ebenfalls als undifferenzierte Struktur grauer Substanz im MRT darstellt, mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung in-vivo segmentiert (Solano-Castiella et al. 2010). Es wurden mittels 3-Tesla-MRT zum einen T1-Aufnahmen und zum anderen koregistrierte, diffusionsgewichtete Aufnahmen von 15 gesunden Probanden angefertigt. Mit Hilfe der Software FSL der Universität Oxford wurde für jeden Probanden eine individuelle Maske der Amygdala entsprechend den Vorgaben des Atlas von Duvernoy markiert (Duvernoy und Bourguin 1999). Es wurden charakteristische Landmarken als Begrenzungen verwendet, wobei im Zweifelsfall ob der Zugehörigkeit der Voxel eher konservativ entschieden wurde, um nicht zur Amygdala gehörendes Gewebe sicher ausschließen zu können. Für die Substrukturierung wurde anschließend jedem Voxel ein Diffusionstensor zugewiesen, der die Hauptrichtung der Wassermoleküldiffusion angibt. Die Hauptfaserrichtung wird durch den Eigenvektor definiert. Durch die RGB- Kodierung, bei der die Farben Rot, Grün und Blau für die Hauptrichtungen im dreidimensionalen Raum stehen, können im MRT-Bild die Faserverläufe, wie zum Beispiel die des Corpus callosum oder des Tractus opticus, veranschaulicht und nachvollzogen werden. Aus den Hauptvektoren der Voxel werden für jede Hemisphäre eines jeden Probanden Ähnlichkeitsmatrizes berechnet und der k-means-Clusteralgorithmus angewendet. Die Konsistenz der so erhaltenen Cluster wurde mittels Cramers V geprüft (Cramér 1999), wobei für die Clusteranzahl zwei die höchste Intersubjekt Konstistenz errechnet wurde. Weiterhin wurden die Daten mit durch Myelinfärbung sichtbar

gemachte dunklere Faserstrukturen von Postmortem-Hirnschnitten verglichen. Es könnte ein mediales Faserband mit lateral-medialer Ausrichtung dem berechneten medialen Cluster und ein eher vertikales Band in dorso-ventraler Ausrichtung dem lateralen Cluster zugeordnet werden. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung findet bisher hauptsächlich in der Darstellung von Faserverbindungen aus weißer Substanz Anwendung (beispielsweise bei Lemaire et al. 2011). In grauer Substanz ist im Vergleich zu weißer die Anisotropie des Gewebes weniger stark ausgeprägt (Jaermann et al. 2008). Solano-Castiella konnte dennoch unter Anwendung hochauflösender MRT-Technik, gut entwickelter Clusterverfahren und statistischer Methoden eine Substrukturierung der Amygdala durchführen, die der Mikroanatomie hinlänglich gerecht geworden zu sein scheint (Solano-Castiella et al. 2010).

Es gilt zu prüfen, ob das Verfahren auch für den Hypothalamus anwendbar ist, um eine mikroanatomisch valide Subpartialisierung durchzuführen.

Um eine sinnvolle Clusteranzahl zu bestimmen, werden die Einteilungsprinzipien des Hypothalamus, die durch Untersuchung von Postmortem-Hirnschnitten entwickelt wurden, genauer betrachtet.

Eine erste zytoarchitektonische Einteilung des Hypothalamus geht auf Brockhaus 1942 zurück (Brockhaus 1942). Dieser unterteilte den Hypothalamus in Unterregionen, die später durch die Weiterentwicklung der Untersuchungsmethoden verfeinert werden konnten. So begründeten Braak und Braak die Nissl-Zell-Färbung und konnten durch die Auswertung und Unterscheidung der Lipofuscinablagerungen in den Gewebeschnitten eine genauere Einteilung des Hypothalamus vornehmen (Braak und Braak 1987, 1992). Der Hypothalamus wird dabei entsprechend der Myelinisierung der Nervenfasern von anterior nach posterior in drei Querzonen unterteilt, namentlich in chiasmatische (auch preoptische oder anteriore), tuberale (auch mediane oder Tuber cinereum) und mamilläre (auch posteriore) Region (Saper 2004; Braak und Braak 1987; Hofman und Swaab 1992). Die chiasmatische Region, am weitesten rostral gelegen zwischen der Lamina terminalis und der vorderen Grenze des Recessus infundibularis, zeich-

net sich durch einen moderaten Myelinisierungsgrad aus. Die weiter posterior befindliche tubercle Region zwischen dem Recessus infundibularis und dem Fornix beinhaltet schwach myelinisierte Neurone, während sich schließlich die mamilläre Region zwischen dem Fornix und der kaudalen Grenze der Mamillarkörperchen stark myelinisiert zeigt (Toni et al. 2004).

Funktionell, in Hinblick auf seine Physiologie, lässt sich der Hypothalamus in zwei Kompartimente, den anterioren und posterioren Hypothalamus, einteilen. Die chiasmatische Region entspricht dem anterioren Anteil, der die Homöostase durch Regulierung der Hormonsekretion der Hypophyse, Aktivierung des Parasympathikus und Kontrolle über den Schlaf-Wach-Rhythmus vorausbestimmt („predictive homeostasis“). Die tubercle und mamilläre Region werden hingegen dem posterioren Hypothalamus zugeordnet, der eher reaktiv die Homöostase („reactive homeostasis“) durch Sympathikusaktivierung und Regulation des Wachheitszustands und der Stimmungslage bestimmt (Toni et al. 2004).

Le Gros Clark und Swanson unterteilen den Hypothalamus entlang anteroposteriorer Richtung auf Basis der embryologischen Entwicklung und Zytoarchitektur in vier Regionen. In derartiger Ausprägung liegen sie bereits bei einem vier Monate alten Feten vor. Von rostral nach posterior wird die supraoptische Region mit Ncl. supraopticus und Ncl. paraventricularis, der Pars infundibularis mit den Ncl. dorsomedialis und ventromedialis und weiter lateral das laterale hypothalamische Areal, der Pars retroinfundibularis mit dem Ncl. hypothalamicus posterior und schließlich der Pars mamillaris mit den Ncl. mamillaria medialis und lateralis und dem Ncl. intercalatus unterschieden (Clark 1936; Björklund 1987).

Bei der Segmentierung des Hypothalamus wurde die Einteilung in vier Regionen (preoptische, anteriore, tubercle und mamilläre Region) in ähnlicher Weise durchgeführt (*Tabelle 10*).

Von medial nach lateral können rechter und linker Hypothalamus in je eine periventriculäre, mediale und laterale Region eingeteilt werden, denen die verschiedenen Kerngebiete zugeordnet werden (Saper 2004). Der Fornix und der Tractus

mamillothalamicus bestimmen als anatomische Landmarken die drei Regionen. Die Grenze zwischen der periventriculären und medialen Region sind beim Menschen schwach ausgeprägt, wobei diese beim Fötus noch eher nachweisbar sind im Vergleich zum Erwachsenen (Toni et al. 2004). Funktionell lassen sich den drei Regionen folgende Aufgaben zuordnen: die periventriculäre Region spielt eine Rolle bei der Regulation der Sekretion der Hypophyse, die mediale Region bei homöostatischen Funktionen, wie Schlaf-Wach-Rhythmus, Hunger, Durst, Körpertemperatur und Sexualverhalten und die laterale Region bei Aufmerksamkeits- und Verhaltensaktivierung um eine effiziente homöostatische Reaktion der periventriculären und medialen Region zu ermöglichen (Toni et al. 2004).

Tabelle 8: Regionen des Hypothalamus mit zugeordneten Kerngebieten

	Periventriculäre Region	Mediale Region	Laterale Region
Preoptische Region	Ncl. preopticus (periventricularis)	Ncl. preopticus (medialis)	Ncl. preopticus lateralis
Anteriore Region	Ncl. paraventricularis Ncl. suprachiasmaticus	Ncl. hypothalamicus anterior	Area hypothalamicus lateralis Ncl. supraopticus
Tuberale Region	Ncl. infundibularis Ncl. arcuatus	Ncl. dorsomedialis Ncl. ventromedialis	Area hypothalamica lateralis
Mamilläre Region		Ncl. hypothalamicus posterior Ncl. mamillarius medialis und lateralis	Area hypothalamicus lateralis

Lemaire prägt den Begriff der „Konnektotropie“. Der Neologismus beschreibt die Einteilung des Hypothalamus in Kompartimente auf Grundlage der Faserverbindungen, bestehend aus weißer Substanz, die die Kerngebiete mit externen

Hirnstrukturen verbindet. Mit Traktografie, einem Verfahren, das den Verlauf von Nervenfaserbündeln rekonstruiert und auf der Diffusions-Tensor-Bildgebung basiert, wurden sechs Kompartimente entsprechend ihrer Konnektivitäten bestimmt: das preoptische, anteroventrale, laterale und posteriore Kompartiment haben Verbindungen zum Kortex, wobei das anteroventrale zum großen Teil dem prefrontalen Kortex und das preoptische dem tiefen anterioren Kortex zuzuordnen ist. Das anterodorsale Kompartiment schließlich ist gekennzeichnet durch Faserverbindungen zum medialen Thalamus und zur grauen Substanz der Mittellinie. Das supraoptische Kompartiment weist wenige Faserverbindungen auf (Lemaire et al. 2011).

Schließlich gilt es, eine Clusteranzahl für die Parzellierung, die nach der Segmentierung stattfinden soll, festzulegen. Die Minimalanzahl wären zwei Cluster, die sich an der funktionellen Unterteilung in anterioren und posterioren Hypothalamus orientieren könnten (Toni et al. 2004). Einer Clusteranzahl von drei könnte der anterior-posterioren oder der medial-lateralen Einteilung entsprechen (Saper 2004) oder aber von vier, die der älteren Einteilung nach Le Gros Clark (Clark 1936). Lemaire schlägt, wie bereits ausgeführt, sechs Cluster vor. Aus der Kombination der Gliederung in Längs- und Querzonen ergeben sich 9 Cluster, in der sich die hypothalamischen Kerngebiete wie in Tabelle 8 gezeigt, einordnen lassen. Bei vier Regionen in anterior-posteriorer Richtung würden in Kombination zwölf Cluster vorliegen.

Saper und Le Gros Clark nehmen eine frei festgelegte Einteilung des Hypothalamus anhand externer Strukturen vor. Die Einteilung in Querzonen erfolgt anhand umgebenden Hirnstrukturen, wie dem Chiasma opticum, Hypophysenstiel und Mamillarkörperchen, ebenso die Längseinteilung nach den Strukturen des Limbischen Systems, der Adenohypophyse und den Basalganglien.

Dem gegenüber stehen Studien, die eine Substrukturierung des Hypothalamus anhand der Differenzierung der Zellgruppen während der embryonalen und fetalen Entwicklung durchführen. Diese Vorgehensweise lässt letztlich Schlüsse

auf ähnliche Faserverbindungen zu externen Hirnstrukturen und physiologische Funktionen der Regionen zu.

Crosby und Woodburnes untersuchten die Zytoarchitektur des erwachsenen Gehirns und nahmen basierend auf ontogenetischen Beobachtungen eine Einteilung des Hypothalamus in mediolateraler Richtung in drei Cluster („midline, core, lateral zones“) vor (Crosby EC und Woodburne RT 1939).

Altmann und Bayer haben diese Dreiteilung des Hypothalamus 1986 mithilfe der H3-Thymidin-Autoradiographie an einer Ratte gezeigt. Den sich aus drei Anlagen entwickelten Substrukturen konnten sie physiologische und zytoarchitektonische Eigenschaften zuordnen. Die Neurone der „laterale zone“ entwickeln sich zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft. Kerngruppen dieses Bereichs sind in der Mehrzahl durch intrahypothalamische Verbindungen und Faserbündel, wie dem medialen Vorderhirnbündel und dem Fornix mit anderen Hirnstrukturen verbunden und spielen eine Rolle bei der Regulierung der Aufmerksamkeit und autonomer Funktionen, wie Hunger und Sexualverhalten. Zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft entwickeln sich die Neurone der „core zone“. Die Kerngruppen dieser Region erhalten afferente Fasern der Amygdala und des Septums. Sie regulieren autonome Funktionen zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Körpers. Am spätesten entwickeln sich die Neurone der „midline zone“, deren Zellgruppen direkt mit der Retina, der Hypophyse, autonomen Zentren des Hirnstamms und dem Rückenmark verbunden sind. Sie regulieren die zirkadiane Rhythmik, sowie neuroendokrine und autonome Funktionen (Altman und Bayer 1986).

Koutcherov belegt die ontogenetisch basierte Dreiteilung mit immunhistochemischen Verfahren (Koutcherov et al. 2002; Koutcherov et al. 2003). In Tabelle 9 sind die drei Regionen mit den zugehörigen Kerngruppen, ihren Entstehungszeitpunkten, den immunhistochemischen Markern (Cb= Calbindin-D 28K, FAL= 1,3-Fucosyl-N-Acetyl-Lactosamin Epitop, Cr= Calretinin, GAP 43= Grow associated Protein, NPH= Peurophysin, NPY= Neuropeptid Y, Pv= Parvalbumin, SYN= Synaptophysin) und ihren physiologischer Funktionen nach Koutcherov aufgeführt.

Tabelle 9: Ontogenetisch basierte Einteilung des Hypothalamus in mediolateraler Richtung: midline, core, lateral zone (nach Altman und Bayer, Koutcherov)

	Kerngruppen	Entstehungszeitpunkt	Immunhistochemische Darstellung	Faserverbindungen	Funktion
midline zone	Ncl. supra-chiasmaticus	23. SSW	GAP 43, AVP, Cb		Zirkadiane Rhythmik
	Ncl. arcuatus	13. SSW	Cb, NPY, NPH	Ncl. ventromedialis, lateraler Hypothalamus, Ncl. parabrachialis, Rückenmark	Regulation von autonomen Funktionen, Hunger und Homöostase, Pathophysiologie von Adipositas und Diabetes mellitus
	Ncl. paraventricularis	10. SSW (gleiche Anlage wie SO)	Cb, NPH		Endokrine und autonome Funktionen zur Aufrechterhaltung der Homöostase
	Ncl. supraopticus	10. SSW (gleiche Anlage wie Pa)	NPH		
core zone	Ncl. preopticus medialis	9. SSW	Pv, Cb		Sexualverhalten, Aufrechterhaltung der Homöostase

	Ncl. ventromedialis	10. SSW (gleiche Anlage wie DM)	Cb, Cr, FAL	Amygdala über Stria terminalis	Regulation von Sexualverhalten, Appetit, Stoffwechsel, Pathophysiologie der Asipositas
	Ncl. dorsomedialis	9.-10. SSW (gleiche Anlage wie VMH)			Aufrechterhaltung der Homöostase, Kontrolle von Hunger, Stoffwechsel, Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Stressantwort
	Mamillarkörperchen : Ncl. mamillarius medialis et lateralis	10. SSW	Nissl	Ncl. thalamicus anterior über Tractus mamillothalamicus Ncl. tegmentalis ventralis et lateralis über Tractus mamillo-tegmentalis	
	Ncl. supra-mamillarius	16. SSW (nach 18.SSW und im erwachsenen Hypothalamus nicht mehr nachweisbar)			Stoffwechselfunktion
lateral zone	Area hypothalamica lateralis	9. SSW	Pv, GAP43		Autonome Prozesse kardiovaskulärer Regulation, Hunger, Durst, Stoffwechselprozesse

	Posterior Hypothalamus	9. SSW	Pv, GAP 43, FAL		
	Ncl. tuberalis lateralis	15.-18. SSW	GAP 43 negativ innerhalb GAP 43 positiven LH, Cb, SYN		Körpertemperatur, Hunger, Energieumsatz, Pathophysiologie von Homöostasesstörungen, Chorea Huntington, Depression
	Ncl. perifornicalis	Entwicklung aus LH Neuronen	Cb, Cr	Rückenmark	Regulation von kardiovaskulären Funktionen, Hunger, Schlaf

Nennenswert an dieser Stelle ist auch die Einteilung von Carpenter, die auf der Blutversorgung des Hypothalamus beruht (Carpenter MB 1991). Danach können drei Regionen unterschieden werden: die anteriore (chiasmatische) Region, die von der Lamina terminalis bis zum Infundibulum reicht und von den Arteriae cerebri anterior et communicans anterior versorgt wird. Die mediane (tuberale) Region, die bis zur anterioren Column des Fornix reicht, wird von der Arteria communicans posterior versorgt. Und schließlich die posteriore (mamilläre) Region, die sich bis zu den Mamillarkörperchen erstreckt und von den Arteriae communicans posterior, cerebri posterior und basilaris versorgt wird (Malone HR 2013).

Young und Stanton unterteilen den Hypothalamus basierend auf einer 3D-Rekonstruktion in drei gut erkennbare Cluster: einen anterolateralen, medialen und posteroperiventrikulären Cluster. Die Cluster orientieren sich an den drei embryologischen Anlagen in Form von Wölbungen, die im parasagittalen Schnittbild des kindlichen Rattenhypothalamus sichtbar sind. So entwickelt sich der Hy-

pothalamus der Nagetiere aus drei sogenannten Neuromeren, die durch bestimmte Markerproteine charakterisiert werden (Puelles und Rubenstein 1993). Um zu prüfen, ob derartige Einteilung auch für den menschlichen Hypothalamus gilt, vergleichen die Autoren aus knapp 200 Koronarschnitten dreidimensional-rekonstruierte Hypothalami von einer Ratte und einem Menschen. Aus der Beurteilung der Größe und Lage von 15 definierten Kerngebieten lässt sich einerseits ein hoher Grad an Homologie der Struktur des Hypothalamus zwischen Ratte und Mensch konstatieren, andererseits ist festzustellen, dass bestimmte Zellgruppen im menschlichen Hypothalamus im Verhältnis zum Gesamthypothalamus kleiner sind als in dem der Ratte (Young und Stanton 1994).

Die durch Crosby und Woodburne etablierte Einteilung des Hypothalamus in drei Regionen, die zunächst durch Untersuchungen am Tiermodell durch Altman und Bayer bestätigt und von Young und Stanton anhand einer 3D-Rekonstruktion dargestellt wurde, konnte durch Koutcherov mittels immunhistochemischer Darstellung auch an fetalen menschlichen Gehirnen verifiziert werden. Sie soll der vorliegenden Arbeit als Grundlage dienen.

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

Es wurden die MRT-Datensätze von zehn gesunden Probanden (5 Frauen, Alter $24,5 \pm 5,7$ Jahre; 5 Männer, Alter $26,4 \pm 2,5$ Jahre) ausgewertet. Diese wurden zufällig aus der institutseigenen Datenbank des Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig ausgewählt und umfassen jeweils koregistrierte T1-, T2- und diffusionsgewichtete fraktionale Anisotropie (FA)-modulierte Aufnahmen. Alle gesunden Probanden, die zum Untersuchungszeitpunkt weder an neurologischen noch psychiatrischen Erkrankungen litten, wurden ausführlich über den Ablauf und die Risiken der Untersuchung aufgeklärt und haben sich schriftlich dazu einverstanden erklärt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Leipzig geprüft und genehmigt.

Tabelle 10: Alter und Geschlecht der zehn Probanden

Geschlecht	Frauen	Männer
Alter zum Untersuchungszeitpunkt (in Jahren)	23,3	30,8
	34,3	25,8
	20,8	24,6
	23,7	25,6
	20,3	25,1
Durchschnittliches Alter \pm SD (in Jahren)	24,5 \pm 5,7	26,4 \pm 2,5

3.2 Bilderfassung und -bearbeitung

Die Magnetresonanztomografiedatensätze wurden mit Hilfe eines 3 Tesla-Siemens TrioTim und einer 12 Kanal Kopfspule („12 channel Head Matrix Coil“) nach einem einheitlichen Sequenzprotokoll aufgenommen. Kontinuierliche 1mm dicke Koronarschichten des gesamten Hirns wurden unter Anwendung einer 3D MP-RAGE (dreidimensionale Magnetization Prepared RApid Gradient Echo)-Sequenz (Mugler und Brookeman 1990) mit selektiver Wasseranregung und lineare Phasenkodierung bei folgenden Parameter erhalten: Inversionszeit („inversion time“, TI) = 650 ms, Wiederholungszeit der gesamten Sequenz („repetition time“, TR) = 1300ms; Echozeit („echo time“, TE) = 3,93 ms, Flipwinkel =10°; Bandbreite = 130 Hz/ Pixel (insgesamt 67 kHz); Matrix = 256 x 240; FOV (Field Of View) = 256 x 240 mm²; Schichtdicke = 192 mm; 128 Schichten ; 95% Schnittauflösung; Sagittale Orientierung; 3-dimensionale Auflösung = 1mm x 1mm x 1mm; 2 Durchläufe. Zur Vermeidung von Verzerrungen wurde die Wiederholungsberechnung in der Leserichtung (Kopf- Fuß) durchgeführt.

Es wurden ebenfalls strukturelle T2-gewichtete Aufnahmen mit dergleichen räumlichen Bildauflösung mit einer 3D-Turbo Spin Echo Sequenz mit veränderlichem Flipwinkeltakt (Alsop 1997; Le Roux und Hinks 1993) und einer Wiederholungszeit („time of repetition“, TR) = 3200ms und einer Echozeit TE = 447 ms aufgenommen und mittels Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA) mit dem Beschleunigungsfaktor („acceleration factor“) 2 rekonstruiert (Griswold et al. 2002).

Schließlich wurden diffusionsgewichtete Aufnahmen mit einer Twice-refocused Spin Echo (TRSE) Echo Planar Imaging (EPI)- Sequenz (Reese et al. 2003) mit einer Echozeit TE = 100ms, Wiederholungszeit TR= 12s, Matrix 128 x 128, FOV = 220 x 220 mm², GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2, 60 diffusionskodierte Gradientrichtungen und einem *b*-Wert von 1,000s/mm² aufgenommen.

Sieben Aufnahmen ohne Diffusionswichtung (*b* ~ 0) gelten als anatomische Referenz um die Bewegungen der Patienten abzugleichen und zu korrigieren. Eine Aufnahme zu Beginn der Sequenz und jede weitere nach jeweils zehn diffusionsgewichteten Aufnahmen werden angefertigt. Die kontinuierliche Bemessung auf 72 lückenlose axiale Schnitte von 1,7 mm Schichtdicke umfasst das gesamte Gehirn. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, werden drei Durchgänge desselben Protokolls gemittelt. Es ergibt sich eine Gesamtdauer der kernspintomographischen Untersuchung von 45 Minuten.

Die gewonnen Datensätze wurden in den stereotaktischen Raum nach Talairach übertragen (Talairach und Tournoux 1988). Mittels Rigid-Body Transformation wurden die Bewegungen der Probanden anhand der Aufnahmen ohne Diffusionswichtung korrigiert (Jenkinson et al. 2002). Die Bewegungskorrektur der 180 diffusionsgewichteten Aufnahmen wurde zusätzlich mit der T1 Anatomie abgeglichen. Die Gradientrichtungen wurden unter Berücksichtigung der Rotationsparameter korrigiert. Es erfolgte eine Anpassung der Voxelgröße auf 1 x 1 x 1 mm³ durch Interpolierung und die Mittelung der drei korrespondierenden Gradientrichtungen. Schließlich wurde jedem Voxel ein Diffusionstensor mit dazu berechneter Diffusionshaupttrichtung und Fraktioneller Anisotropie zugeordnet.

3.3 Segmentierung des Hypothalamus - Definition der ROI's („region of interest“)

Um die Zielregionen („regions of interest“, ROI) zu bestimmen, wurde das Programm FSL View 3.1 (FMRIB Software Library, University of Oxford, UK, 2006) (Jenkinson et al. 2012) verwendet. Dieses ermöglicht eine wahlweise Simultan- oder Einzeldarstellung der T1-, T2- und diffusionsgewichteten fraktionelle Anisotropie („fractional anisotropy“, FA) modulierten MRT-Bilder in koronarer, sagittaler und horizontaler Ebene. In den 1mm dicken Koronarschnitten können manuell Voxel markiert und auf diese Weise Masken erstellt werden. In einem zweiten Schritt lassen sich deren Größe (Voxelanzahl) und die Lage zweier oder mehrerer Masken zueinander berechnen („percential overlap“).

Um die im MRT abgebildeten Strukturen vergleich- und beurteilbar zu machen, wurden allgemeine Versuchsbedingungen und Programmeinstellungen festgelegt und bei jedem Einzeichnungsvorgang beibehalten. Im abgedunkelten Raum wurden die MRT-Bilder auf der linken Bildschirmhälfte im Singleview mit einem 400-fachen Zoom und auf der rechten Hälfte im OrthoView (koronar, sagittal, horizontal) mit 200-fachem Zoom dargestellt. Die Helligkeit im T1- und T2-Bild, welche sich mit dem verwendeten Programm variieren lässt, betrug 255 Einheiten.

Da es sich beim Hypothalamus um eine Kernansammlung von 17 Kernen (Nieuwenhuys et al. 2008) und von seinem Gesamtvolumen her kleine Hirnstruktur von nur durchschnittlich 3600 mm³ (Stephan et al. 1981) handelt, wurde ein Algorithmus festgelegt, der es mit hoher Reliabilität ermöglicht, den Hypothalamus von gut wieder auffindbaren anatomischen Landmarken abzugrenzen. Diesem Algorithmus zur Erstellung der Masken liegt die Arbeit von Goldstein (Goldstein et al. 2007) zugrunde, in der in Koronarebene die begrenzenden anatomischen Strukturen genau beschrieben werden.

Zusätzlich wurde vergleichend der „Atlas of the Human Brain“ von Jürgen K. Mai und Georg Paxinos von 2008 (Mai et al. 2008) hinzugezogen, dessen dargestellte Koronarschichten jedoch zwischen 1,3 und 1,5 mm variieren, sodass ein unmittelbarer Vergleich der Schnitte erschwert wird und interpoliert werden muss.

Die Anatomen gliedern den Hypothalamus in rostral-kaudaler Richtung in eine präoptische, anteriore, tuberale und posteriore Region. Diesen vier teilt Goldstein die entsprechenden superioren, inferioren, medialen und lateralen Begrenzungen zu (Tabelle 1), welche verglichen und unter Zuhilfenahme des Mai-Atlas teils überarbeitet und spezifiziert wurden.

Tabelle 11: Subregionen des Hypothalamus und deren anatomische Landmarken

	Superior	Inferior	Medial	Lateral
Präoptischer Hypothalamus	Commissura anterior	Chiasma opticum	dritter Ventrikel	laterale Kante des Chiasma opticum
Anteriorer Hypothalamus	Fornix und Knie des Capsula interna	Tractus opticus und Hypophysenstiel	dritter Ventrikel	lateral Rand des Tractus opticus und Knie der Capsula interna
Tuberale Hypothalamus	Posteriorer Schenkel der Capsula interna	Hemisphärenrand	dritter Ventrikel	Posteriorer Bogen der Capsula interna
Posteriorer Hypothalamus, Mammillarkörperchen	medialste superiorste Ausdehnung der Capsula interna und Fasern weißer Substanz (Tractus mamillothalamicus)	Hemisphärenrand	Mittellinie der Hemisphären	Pedunculus cerebri

Der rechte und linke Hypothalamus wurden zeitlich getrennt und nacheinander mittels einer Maske umschrieben.

Zunächst wird eine Einteilung in die in Tabelle 11 genannten vier Regionen von rostral nach kaudal wie folgt vorgenommen. Im T1-MRT-Bild bildet die hellste und breiteste Ausdehnung der gut zu erkennenden Commissura anterior die rostrale Grenze des präoptischen Hypothalamus, was der ersten Koronarschicht entspricht. Das Foramen interventrikularis, die Verbindung des dritten Ventrikels mit den Seitenventrikeln, definiert die Koronarschicht, ab der in kaudaler Richtung der anteriore Hypothalamus folgt. Die Nuclei thalami anteroventralis/ anteromedialis, also der anteriore Thalamus werden in der horizontalen Schichtebene markiert und auf die koronare Schichtebene projiziert. Sie stellen die rostrale Grenze des posterioren Hypothalamus dar. Schließlich bilden die Mammillarkörper, welche im T2-Bild als sehr helle Voxel gut von der grauen Umgebung zu unterscheiden sind, die kaudale Grenze des Hypothalamus und definieren die letzte Koronarschicht der zu markierenden ROI.

Diesen Algorithmus bei allen zehn Probanden in gleicher Weise angewandt, ergibt sich eine anteroposteriore Ausdehnung des Hypothalamus von 13- 16 mm.

Nachdem die anteroposteriorer Ausdehnungen der vier Regionen des Hypothalamus definiert sind, werden anschließend deren superiore, inferiore, mediale und laterale Begrenzungen in den Koronarschichten anhand reliabler anatomischer Landmarken bestimmt.

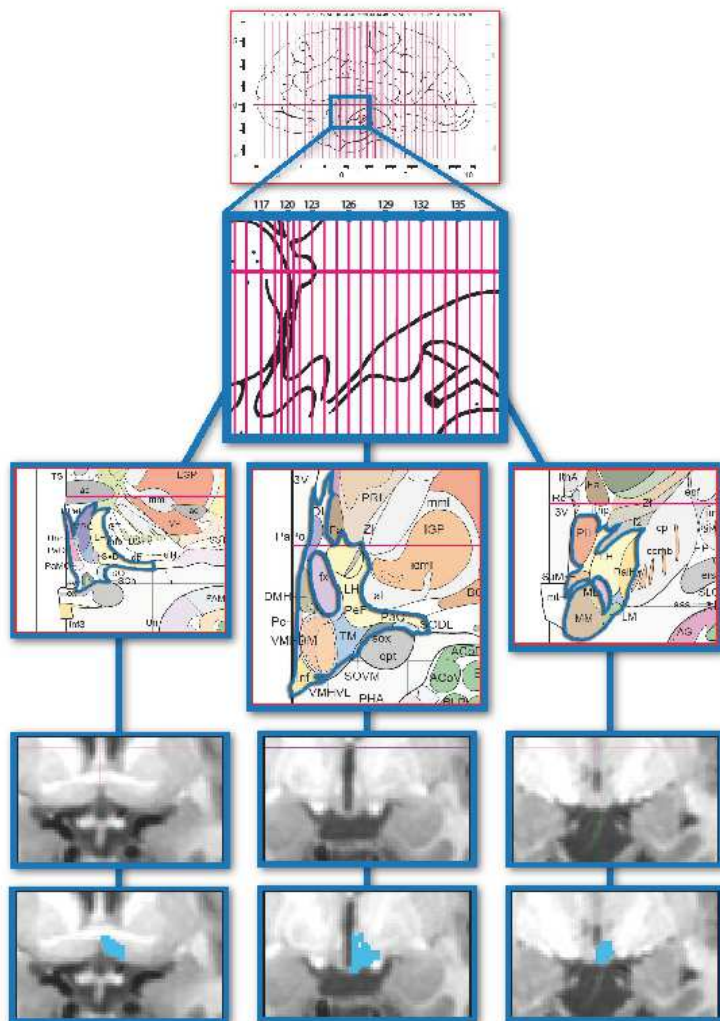


Abbildung 1:

In den einzelnen Koronarschichten werden die Grenzen des Hypothalamus anhand der anatomischen Landmarken, die im T1-gewichteten MRT-Bild sichtbar sind, mithilfe einer Maske eingezeichnet: von links nach rechts: präoptischer Hypothalamus in Höhe Fornix, tuberaler Hypothalamus mit Capsula interna, mamillärer Hypothalamus mit Mamillarkörperchen.

3.3.1 Präoptischer Hypothalamus

Die superiore Grenze des präoptischen Hypothalamus stellt die Commissura anterior dar, welche sich im T1-Bild als helle und gut abgrenzbare Struktur abbildet. So werden im T1-Bild alle nicht-weißen Voxel, inferior der Commissura anterior befindlich, als zum Hypothalamus-gehörig markiert. Die inferiore Grenze stellt das Chiasma opticum, welches ebenfalls im T1-Bild einer weißen, scharf begrenzten Struktur entspricht. Der paarige präoptische Hypothalamus wird medial vom dritten Ventrikel, welcher sich im T2-Bild weiß abbildet und durch die Koregistrierung der T1- und T2-Bilder auf die ROI im T1-Bild übertragen werden kann,

getrennt. Als laterale Ausdehnung des präoptischen Hypothalamus wird die laterale Kante des Chiasma opticum definiert.

3.3.2 Anteriorer Hypothalamus

Die Capsula interna, genauer ihr Knie wird in allen nachfolgenden Koronarschichten als superiore Landmarke verwendet. Sie stellt sich im T1-Bild als gut abgrenzbares, bogenförmiges, weißes Band dar. In der vierten Koronarschicht wird deren Unterseite und ab der fünften Schicht deren medialste Ausdehnung als das am weitesten superior gelegene Voxel definiert.

Die inferiore Begrenzung bildet wie beim präoptischen Hypothalamus der Tractus opticus bzw. weiter kaudal der Hypophysenstiel. Im T2-Bild lässt sich der dritte Ventrikel wiederum als mediale Grenze gut identifizieren und übertragen. Die laterale Grenze bildet die laterale Kante des Tractus opticus bzw. ab der vierten Koronarschicht das Knie der Capsula interna.

3.3.3 Tuberaler Hypothalamus

Wie beim anterioren Hypothalamus wird die superiore Begrenzung des tuberalen Hypothalamus mit Hilfe der am weitesten Ausdehnung der Capsula interna nach medial definiert. Nach inferior lässt sich der Hypothalamus im T2-Bild deutlich erkennbar vom Hirnrand abgrenzen, ebenso wie der dritte Ventrikel nach medial. Die laterale Grenze stellt beim tuberalen Hypothalamus der posteriore Schenkel der Capsula interna, welcher einer weißen Struktur im T1-Bild entspricht, dar.

3.3.4 Posteriorer Hypothalamus, Mamillarkörperchen

Der am weitesten kaudal gelegene Anteil des Hypothalamus, der posteriore Hypothalamus einschließlich der Mamillarkörperchen, wird ebenfalls nach superior von der Capsula interna bzw. von nicht näher bezeichneten Fasern weißer Substanz begrenzt, von denen sich der Hypothalamus als homogene graue Voxelsammlung unterscheiden lässt. Die inferiore Grenze stellt wiederum der Hirnrand dar. Nach medial bildet die Mittellinie der Hemisphären die Trennung des paarigen Hypothalamus. Der Pedunculus cerebri bzw. die Substantia nigra zeigt sich

als dunkelgraue streifenförmige Struktur im T1-Bild, die von lateral an den Hypothalamus heranragt und dessen laterale Begrenzung markiert.

Die Grenzen wurden wie beschrieben in der koronaren Schichtebene definiert und die ROI entsprechend markiert. Im OrthoView des FSL View 3.1-Programmes wird die Maske mit einem Zoomfaktor von 500 auf die sagittale und horizontale Schichtebene projiziert und nochmals überarbeitet. So können in den zwei zusätzlichen Ebenen Nachbarvoxel anhand ihrer Graustufen verglichen und gegebenenfalls als zum Hypothalamus-gehörig oder nicht markiert werden, welche in der Koronarebene nicht erkannt wurden. Im Zweifelsfall bei unklar zuzuordnenden Grautönen wurde der entsprechende Voxel stets als nicht zum Hypothalamus gehörig gewertet, was einer konservativen Voxelbestimmung entspricht.

Zur Prüfung der Intrauntersucher-Reliabilität wurde die Markierung der ROIs nach Hemisphären getrennt in einem zweiten Durchlauf durchgeführt und miteinander verglichen. Zur Prüfung der Test-Retest-Reliabilität wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson des Volumens des ersten Messdurchlaufs gegenüber des zweiten ermittelt. In Hinblick auf Volumenunterschiede zwischen linker und rechter Hemisphäre wurde ein t-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt.

Da der Untersucher einen Übungseffekt beim Erkennen und Zuordnen der anatomischen Landmarken bei den Messungen erfährt, wurden die Daten des zweiten Messdurchlaufs als genauer gewertet und in der folgenden Auswertung verwendet.

3.4 Parzellierung und Clusteranalyse

Die Hypothalamusmasken werden auf die koregistrierten diffusionsgewichteten Bilder übertragen. Um eine Clusteranalyse des Hypothalamus auf Grundlage der Richtungsinformationen, die im Diffusions-Tensor-Bild enthalten sind, durchzuführen, wurde zunächst eine Ähnlichkeitsmatrix der Hauptfaserrichtungen aller Voxel aller Probanden (Solano-Castiella et al. 2010) berechnet. Diese Ähnlichkeitsmatrix wurde unter Anwendung des k -means Algorithmus in drei Regionen

geclustert. Die Richtungsinformation der Hypothalamusmaske der rechten und linken Hemisphäre wurde unter Annahme einer gedachten Symmetrieachse entlang der sagittalen Mittelebene zusammengefasst. Für die Berechnung, in die alle Voxel der ROI's aller zehn Probanden in Summe eingingen, wurden die Daten der rechten Hemisphäre gespiegelt. In einer Ähnlichkeitsberechnung der Diffusionsvektoren wurde der Winkel der Hauptdiffusionsrichtung aller Voxelpaare der gesamten Datensätze aller Probanden berechnet. Dieser Winkel (zwischen 0 und $\pi/2$) wurde in einer Matrix abgebildet, auf deren Grundlage die *k*-means Clusteranalyse durchgeführt.

Die Anzahl der Cluster ergab sich aus der oben beschriebenen mikroanatomischen Einteilung und der begrenzten Auflösung der Diffusions-Tensor-Bildgebung. Schließlich stellten wir die Cluster im 3-dimensionalen Raum dar und verglichen die topographische Lage der Cluster der zehn Probanden untereinander und mit den bekannten Kerngebieten und Subregionen, die in der Literatur beschrieben sind um die Regionen neuroanatomisch zu überprüfen.

4 Ergebnisse: Mit qualitativen Analysen konnte gezeigt werden, dass eine Subpartialisierung des Hypothalamus möglich ist.

4.1 Segmentierung des Hypothalamus

Mithilfe des entwickelten Algorithmus konnte im Rahmen dieser Arbeit die Segmentierung des Hypothalamus mit hoher Intra-rater-Reliabilität erfolgreich durchgeführt werden (*Tabelle 12*). In der statistischen Auswertung der gemeinsamen Segmentierungssitzungen zweier Untersucher (S.S. und F.P.) wurde der Korrelationskoeffizient *r* nach Pearson des Volumens des ersten Messdurchlaufs gegenüber des zweiten für die linke Hemisphäre mit 0,86 und für die rechte Hemisphäre mit 0,85 bestimmt. Die jeweils eingezeichneten Masken waren zum großen Teil deckungsgleich bei einem Voxel Overlap von 89,5 % auf der linken und 93,3 % auf der rechten Hemisphärenseite. Die Intraklassenkorrelation von erstem zu zweitem Messdurchlauf betrug 0,917 für die linke und 0,858 für die rechte Hemisphäre, was eine große Urteils Konkordanz, also eine geringe Varianz zwischen den beiden Durchläufen der Maskendefinition, belegt.

Tabelle 12: Statistische Angaben zur Interraterreliabilität

	Mittleres Volumen in mm³ (n = 10)	Standardabweichung in mm³
Test (1.Messdurchlauf), linke Hemisphäre	607,3	66,18
Test (1.Messdurchlauf), rechte Hemisphäre	621,7	78,21
Retest (2.Messdurchlauf), linke Hemisphäre	642,0	66,01
Retest (2.Messdurchlauf), rechte Hemisphäre	610,9	69,52
Voxel overlap (Test-Retest), linke Hemisphäre	559,0	60,90
Voxel overlap (Test-Retest), rechte Hemisphäre	575,3	70,06

Bei dem Vergleich der durch die Segmentierung erhaltenen Volumina ergaben sich geschlechts- und seitenspezifische Unterschiede.

Männliche Probanden hatten ein signifikant größeres linksseitiges Hypothalamusvolumen als weibliche (Männer: $652,80 \pm 50,10 \text{ mm}^3$, Frauen: $561,80 \pm 6,58 \text{ mm}^3$). Das Hypothalamusvolumen der rechten Hemisphäre zeigte keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Signifikante Seitenunterschiede der Volumina der rechten und linken Hemisphäre wurden unter Anwendung des t-Test für gepaarte Stichproben lediglich im zweiten Messdurchlauf festgestellt ($p = 0,002$). Wurden allerdings nur die Voxel verglichen, die nach der Voxel Overlap Berechnung des ersten und zweiten Messdurchlaufs blieben, konnten keine signifikanten Volumenunterschiede der beiden Hemisphären konstatiert werden ($p = 0,203$) (Tabelle 12 und 13).

Tabelle 13: Unterschiede zwischen Hypothalamusvolumen der linken und rechten Hemisphäre

	Mittlere Volumendifferenz in mm ³ (n= 10)	T	p
Test, linke vs. rechte Hemisphäre	-14,4	-0,93	0,379
Retest, linke vs. rechts Hemisphäre	31,1	4,44	0,002
Voxel Overlap, linke vs. rechte Hemisphäre	-16,3	-1,37	0,203

4.2 Substrukturen/ Cluster

Nach Anwendung des Segmentierungsalgorithmus ergab sich eine anteroposteriore Ausdehnung des Hypothalamus von 13- 16 Koronarschichten, was bei einer Voxelkantenlänge von 1 mm 13-16 mm entspricht. Die definierten Masken der einzelnen Koronarschnitten sind in Abbildung 2 zu sehen. Sie zeigt beispielhaft an einem Probanden Masken in der T1-gewichteten und darunter in der FA-modulierten diffusionsgewichteten Aufnahme. Die unterste Reihe zeigt die errechneten, farbigen Cluster, die wiederum ins T1-Bild übertragen wurden.

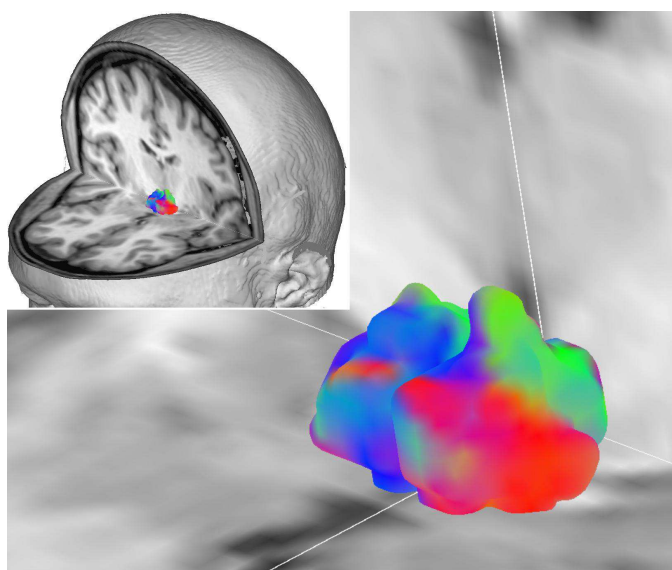


Abbildung 2: Blick von rostral-dorsal links. Hauptdiffusionsrichtung (rot: medial-lateral, grün: rostral-kaudal, blau: dorsal-ventral) der äußeren Voxel auf einem 3-dimensional rekonstruierten paarigen Hypothalamus (Schönknecht et al. 2013)

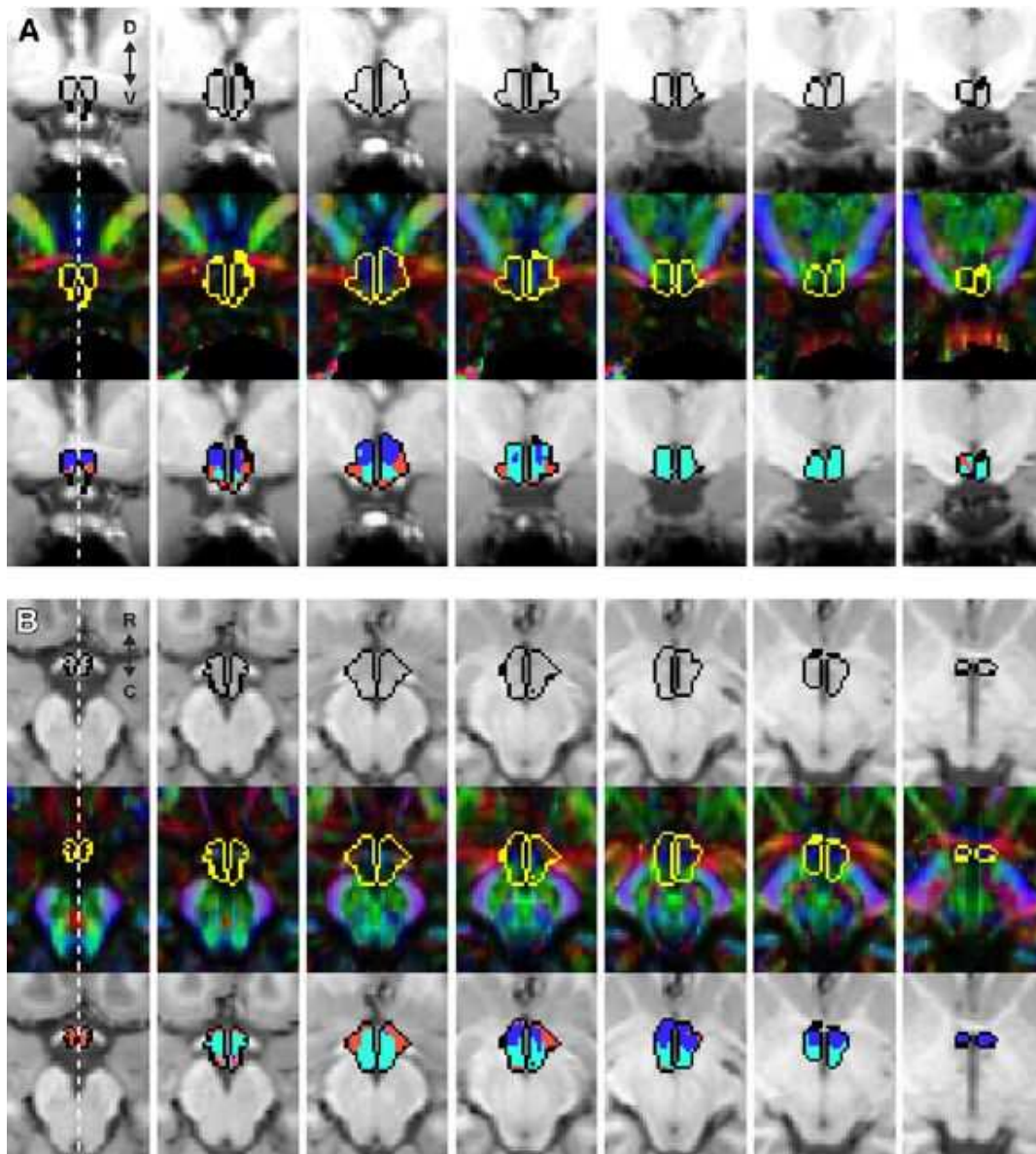


Abbildung 3: Umrandungen der Hypothalamusmasken in (A) Koronar- und (B) Horizontal (B) ebene in T1 -und difussionsgewichteten MRT Aufnahmen (Schönknecht et al. 2013)

Die Abbildungen 2 bis 4 sind mithilfe des Fibernavigators gezeigte und teils 3-dimensional rekonstruierte Darstellungen des Hypothalamus und entstammen aus unserer Publikation von 2013 im European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, welches als Anlage 1 dieser Arbeit angefügt ist (Schönknecht et al. 2013).

Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass eine auf Diffusions- Tensor- Bildgebung basierte Substrukturierung des Hypothalamus möglich ist. In jeder segmentierten Hypothalamusmaske der zehn Probanden fanden sich konsistent drei Cluster. Abbildung 4 stellt sechs geclusterte 3 dimensional rekonstruierte Hypothalami dar. Es zeigen sich bei allen zehn Probanden übereinstimmend ein anteriorer Cluster (blau) mit dorsoventraler Hauptdiffusionsrichtung, ein posteromedialer Cluster (grün) mit rostrokaudaler Hauptdiffusionsrichtung und ein lateraler Cluster (rot) mit mediolateraler Hauptdiffusionsrichtung.

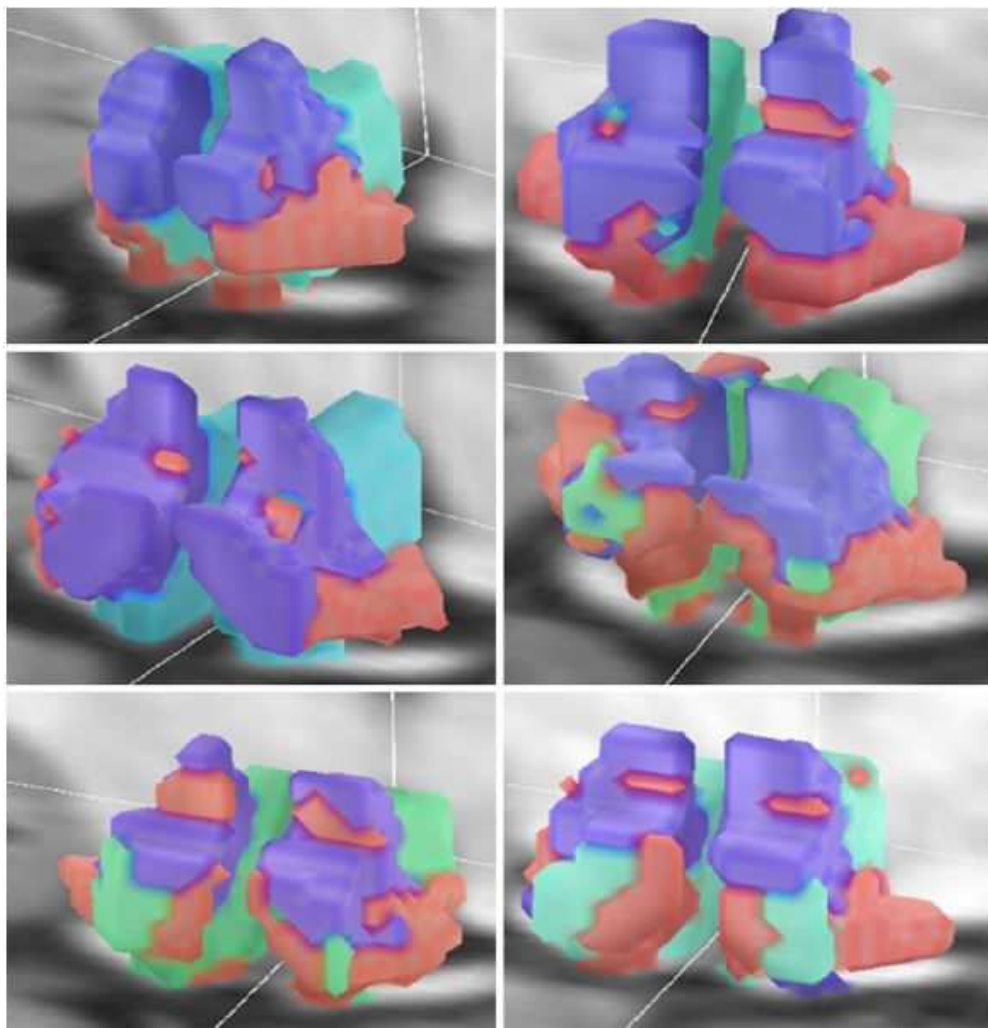


Abbildung 4: Blick von rostral-dorsal links auf die 3 D-Rekonstruktion der geclusterten Hypothalami von sechs Probanden: anteriorer Cluster mit dorsoventraler (blau), posteromedialer Cluster mit rostrokaudaler (grün) und lateraler Cluster mit mediolateraler (rot) Hauptdiffusionsrichtung (Schönknecht et al. 2013)

5 Diskussion de Ergebnisse

5.1 Neuroanatomie des Hypothalamus

5.1.1 Kerngruppen des Hypothalamus

Wie in Tabelle 8 dargestellt, lassen sich den vier Quer- und drei Längszonen des Hypothalamus Kerngruppen zuordnen. Die genaue Kenntnis über topografische Beziehungen der Kerngruppen untereinander und zu den bekannten Landmarken sind wichtig, um diese schließlich den erhaltenen Clustern zuzuteilen.

- **Ncl. suprachiasmaticus (SCN)**

Der SCN ist eine etwa 0,25 mm³ kleine Struktur, die sich in der periventriculären Längs- und anterioren Querzone an der Vorder-Seitenwand des dritten Ventrikels kranial des Chiasma opticum befindet. Bei Männern hat die Kerngruppe eine eher kugelige Gestalt, während sie bei Frauen eine eher längliche Form besitzt. Trotz der unterschiedlichen Form, sind die Zellanzahl und das Volumen bei beiden Geschlechtern gleich (Swaab et al. 1993). Der SCN erhält über das Chiasma opticum Afferenzen aus der Retina, über die die endogene zirkadiane Rhythmik dem Hell-/Dunkelwechsel angepasst wird. Die, durch den SCN bewirkte rhythmische Melatonin-Freisetzung im Corpus pineale, beeinflusst wiederum vegetative und verhaltensorientierte Funktionen des Gesamtorganismus (Samandari und Mai 2009). Die Zellanzahl und das Volumen des SCN selbst scheinen mit der umweltbedingten Lichtexposition zu variieren (Swaab et al. 1993). Bei einer Läsion des SCN kommt es zu einer Störung des zirkadianen Rhythmus. Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, die oft ein gestörtes Schlafverhalten aufweisen, zeigen sowohl die Retina, der Nervus opticus als auch der SCN degenerative Veränderungen im Sinne einer Abnahme Vasopressin freisetzender Neurone und des Gesamtvolumens (Swaab et al. 1985). Des Weiteren scheint der SCN eine Rolle bei der Pathophysiologie der Narkolepsie und Schizophrenie zu spielen.

- **Ncl. supraopticus (SON) und Ncl. paraventricularis (PVN)**

SON und PVN gehören zur anterioren Querzone, der PVN zur medialen und der SON zur lateralen Längszone des Hypothalamus. Der SON beginnt dort, wo sich

aus dem Chiasma opticum der Tractus opticus entwickelt. Er folgt dann dessen Verlauf bis zu den mittleren Gebieten des Tuber cinereum. Der PVN liegt unter der Seitenwand des Ventrikels (Samandari und Mai 2009). Die großen neurosekretorischen Zellen des SON und PVN produzieren die Hormone Oxytocin und Vasopressin, die zur Neurohypophyse transportiert und an das Gefäßsystem freigegeben werden. Der SON ist etwa 3 mm³ groß und wird in einen dorsolateralen, dorsomedialen und ventromedialen Anteil gegliedert. Etwa 90% der Neurone exprimieren Vasopressin und etwa 10% Oxytocin. Der PVN ist mit 6 mm³ etwa doppelt so groß, wobei etwa die Hälfte der Neurone Vasopressin und die andere Hälfte Oxytocin produzieren (Goudsmit et al. 1990). Die Kerne und ihre Einzelverbindungen (Tractus supraoptico-hypophyseus und Tractus paraventriculo-hypophyseus) werden als magnozellularäres hypothalamisch-neurohypophysäres System zusammengefasst. Neben seiner Verbindung zur Neurohypophyse besitzt der Ncl. paraventricularis zwei weitere funktionell wichtige Verbindungen. Zum einen projizieren parvozelluläre Neurone zur Eminentia mediana (Infundibulum), wo über die Freisetzung von CRH die ACTH-Sekretion der Adenohypophyse und damit die Stressantwort des Körpers reguliert wird (Swaab et al. 1993). Zum anderen besteht eine Verbindung zum Hirnstamm und Rückenmark, worüber der Hypothalamus Einfluss auf tiefer gelegene vegetative Zentren nimmt (Samandari und Mai 2009). Pathophysiologisch spielen die beiden Kerngebiete unter anderem bei der affektiven Störung eine Rolle.

- Ncl.ventromedialis (VMN) und Ncl. dorsomedialis (DMN)

Ncl. ventromedialis und dorsomedialis befinden sich in der tuberalen Quer- und medialen Längszone des Hypothalamus. Der birnenförmige VMN hat verschiedene geschlechtsspezifische Funktionen, wie die Regulierung des Hungergefühls, des Sexualverhaltens und der Gonadotropinsekretion. Neben vielen Verbindungen zu umgebenden Hirnstrukturen gibt es eine große Faserverbindung zu den magnozellularären Neuronen des basalen Vorderhirns. Der DMN stellt sich als schwach differenzierte Zellgruppe mit wenig organisierten mittelgroßen Neuronen dar, die an den anterioren und superioren Polen des VMN sitzt (Swaab et al. 1993). Eine Abgrenzung erfolgt durch Bestimmung von benachbarten Strukturen.

Durch Präparation mit Acetyl-Cholinesterase lässt sich der DMN gut darstellen (Koutcherov et al. 2002).

- Area hypothalamica anterior (AHA)

Die AHA umfasst den Ncl. anterior hypothalami und die sogenannte präoptische Region am Übergang zur Area septi. Das nicht gut abgegrenzte Areal füllt das Feld zwischen dem SCN und den neurosekretorischen Kernen der SON und PVN aus (Samandari und Mai 2009).

- Area hypothalamica lateralis (AHL)

Als AHL wird die Region im Grenzbereich zwischen Hypothalamus und Telencephalon bezeichnet (Samandari und Mai 2009). Sie befindet sich in der lateralen Längszone des Hypothalamus und wird vom mittleren Vorderhirnbündel (MFB) durchzogen.

- Ncl. infundibularis (INF)

In der periventriculären Zone schließt sich kaudal an den SCN der INF an. Er umgibt ringförmig den Trichtereingang zur Hypophyse. Seine Zellen bilden eine Vorwölbung auf der Ventralseite des Hypothalamus, das sogenannte Tuber cinereum (Samandari und Mai 2009). Der Ncl. infundibularis hat eine hufeisenförmige Gestalt und besitzt Faserverbindungen zum Infundibulum und zur Hypophyse. Botenstoffe, wie Somatostatin, Neuropeptid-Y und Neurotensin werden über den Tractus tuberoinfundibularis in das Gefäßsystem der Hypophyse entlassen (Braak und Braak 1992). Der Ncl. infundibularis zeigt morphologische Veränderungen bei post-menopausalen Probandinnen (Swaab 1998; Swaab et al. 1993).

- Area hypothalamica posterior (AHP)

Die periventriculäre Längs- und mamilläre Querzone ist nicht deutlich differenziert und setzt sich kaudalwärts in das zentrale Höhlengrau des Mittelhirns fort. Es wird an seiner lateralen Begrenzung durch die langen dunkel anfärbbaren Neurone der Area hypothalamica lateralis infiltriert (Saper 2004). Locker gruppierte Fasern der periventriculären Zone konvergieren in Richtung des zentralen Höh-

lengraus des Mittelhirns und bilden den Faszikulus longitudinalis dorsalis (Samandari und Mai 2009).

- Mamillarkörperchen

Die Mamillarkörperchen befinden sich in der medialen Längzone der mamillären Region. Sie gleichen erbsengroßen sphärischen Körpern, die von stark markhaltigen Fasern umgeben sind und einen wichtigen Bestandteil des limbischen Systems darstellen. Läsionen der Mamillarkörperchen führen zur Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion (Samandari und Mai 2009). Weiterhin scheinen sie eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der affektiven Störungen zu spielen.

5.1.2 Faserverbindungen des Hypothalamus

Die Kerngruppen des Hypothalamus sind über eine Vielzahl an Faserverbindungen untereinander und mit umgebenden Strukturen funktioneller Systeme verbunden (siehe Tabelle 12). Die genaue Kenntnis über Ursprung, Verlauf und Zielregion der Faserbündel ist für die Interpretation der Hypothalamuscluster mit ihren unterschiedlichen Faserverlaufsrichtungen von großer Wichtigkeit und soll an dieser Stelle überblicksweise dargestellt werden.

Der Hypothalamus stellt einen wichtigen Teil des limbischen Systems dar, das für die Emotionsverarbeitung und –regulation verantwortlich ist. Hippokampus, Amygdala, Area septalis als Teile des Telenzephalons und Ncl. parabrachialis, Ncl. solitarius, Raphe Kerne, mesenzephalales zentrales Höhlengrau und „laterales Paracore“ des Mesenzephalons sind weitere wichtige Strukturen. Mit diesen ist der Hypothalamus durch Faserbündel verbunden, wovon die wichtigsten das hypothalamisch-hypophysäres System, das mediale Vorderhirnbündel, Faszikulus longitudinalis dorsalis, Tractus mamillothalamicus und Fornix sind (Saper 2004).

- hypothalamisch-hypophysäres System

Beim hypothalamisch-hypophysären System unterscheidet man das magnozellige hypothalamisch-neurohypophysäre System, das den Ncl. paraventricularis und Ncl. supraopticus mit der Neurohypophyse verbindet und das parvozelluläre

hypothalamisch-adenohypophysäre System, das die Verbindung zwischen dem Ncl. infundibularis und dem Kapillarnetz im Infundibulum darstellt (Samandari und Mai 2009).

- mediales Vorderhirnbündel

Das mediale Vorderhirnbündel verläuft in der lateralen Zone des Hypothalamus und besteht aus vielen dünnen Fasern auf- und absteigender Bahnen, die meist nicht myelinisiert sind und mit den hypothalamischen Zellgruppen diffus verbunden sind. Der Hypothalamus hat über das mediale Vorderhirnbündel nach rostral Verbindungen zum Paläokortex und orbitofrontalen Kortex, sowie zur Area septi mit der Hippocampusformation, der Amygdala und dem Striatum. Kaudal setzt sich das mediale Vorderhirnbündel in das dorsolaterale Fasersystem des Hirnstamms und des Rückenmarks fort (Samandari und Mai 2009).

- Faszikulus longitudinalis dorsalis

Der Faszikulus longitudinalis dorsalis stellt das periventrikuläre Fasersystem dar und beinhaltet meist unmyelinisierte afferente Fasern des Hirnstamms. Es verläuft in der periventrikulären Längszone des dorsalen Anteils des Hypothalamus durch die Einengung des dritten Ventrikels nach kaudal zur Medulla oblongata des Hirnstamms (Schönknecht et al. 2013; Samandari und Mai 2009).

- Fornix

Der Fornix ist ein großes bogenförmiges, stark myelinisiertes Faserbündel, das seinen Ursprung in der Hippocampusformation hat. Es verläuft zwischen lateraler und medialer Zone des Hypothalamus und strahlt von lateral in das Mamillarkörperchen ein (Schönknecht et al. 2013; Saper 2004).

- Tractus mamillothalamicus

An der Medialseite verlassen die Fornixfasern das Mamillarkörperchen als Tractus mamillothalamicus und erreichen nach Umschaltung im Ncl. anterior des Thalamus wieder die Hippocampusformation. Er beinhaltet also efferente Fasern der

Mamillarkörperchen und verläuft, wie der Name schon sagt, zum Ncl. thalamicus anterior (Saper 2004; Nieuwenhuys et al. 2008).

Weiterhin gibt es intrinsische hypothalamische Verbindungen, die die Kerngebiete des Hypothalamus untereinander verbinden, wobei der mediale Hypothalamus die meisten intrinsischen Verbindungen hat, während der laterale Hypothalamus eher der Ursprung langer auf- oder absteigender Bahnen ist und direkte und indirekte Faserverbindungen zum Kortex besitzt (Saper 2004). Dabei verlaufen neuronale Fasern indirekt über das periventriculäre System und den Ncl. dorsomedialis thalami zum präfrontalen Kortex und über den Ncl. anterior thalami zum Gyrus cinguli. Eine direkte Faserbindung des Hypothalamus besteht zum präfrontalen Kortex (Samandari und Mai 2009).

5.1.3 Zusammenfassung der Faserverbindungen der Kerngruppen

Tabelle 14 ordnet den oben genannten einzelnen Kerngruppen des Hypothalamus die efferenten und afferenten Faserbeziehungen zu. Sie basiert auf den Übersichten von Nieuwenhuys (Nieuwenhuys et al. 2008) und wurde der Veröffentlichung unserer Forschungsgruppe entnommen (Schönknecht et al. 2013).

Tabelle 14: Efferente und Afferente Fasern der hypothalamischen Kerngruppen

	Efferenzen zu	Afferenzen von
Ncl. preopticus medialis	Ncl. septalis lateralis	Ncl. septalis lateralis
	Thalamus	Amygdala
	Zona incerta	Zentrales Höhlengrau
	Periaquäduktales Grau	Dorsaler Raphe Kern
	Area tegmentalis ventralis	Noradrenerge Stammhirn Zellgruppe
	Dorsaler Raphe Kern	
	Mesenzephalisches lokomotorisches Zentrum	

Ncl. preopticus lateralis	Ncl. striae diagonalis Dorsaler Raphe Kern	Hippokampaler subicularer Kortex Nucleus striae terminalis Dorsaler Raphe Kern
Ncl. paraventricularis	Neurohypophyse Ncl. parabachialis Dorsaler vagaler Komplex Locus coeruleus Ventrolaterale Formatio reticularis Rückenmark	Nucleus striae terminalis Ncl. parabachialis Noradrenerge Stammhirn Zellgruppe Adrenerge Stammhirn Zellgruppe Ncl. tractus solitarii Ventrolaterale Formatio reticularis
Ncl. suprachiasmaticus	-	Retina Dorsaler Raphe Kern Ncl. spinalis des Nervus trigeminus
Ncl. hypothalamicus anterior	Ncl. septalis lateralis Thalamus Ventrolaterale Formatio reticularis	Neokortex Ncl. septalis lateralis Amygdala Periaquäduktales Grau Dorsaler Raphe Kern
Area hypothalamica lateralis	Neokortex Ncl. septalis medialis Amygdala Ncl. striae diagonalis Substantia innominata	Neokortex Hippokampaler subicularer Kortex Amygdala Nucleus striae terminalis Ncl. accumbens

	<p>Thalamus</p> <p>Zentrales Höhlengrau</p> <p>Ncl. parabrachialis</p> <p>Dorsaler vagaler Komplex</p> <p>Dorsaler Raphe Kern</p> <p>Formatio reticularis</p> <p>Ventrolaterale Formatio reticularis</p> <p>Rückenmark</p>	<p>Zentrales Höhlengrau</p> <p>Ncl. parabrachialis</p> <p>Dorsaler Raphe Kern</p> <p>Noradrenerge Stammhirn Zellgruppe</p> <p>Ncl. solitarius</p> <p>Ncl. spinalis des Nervus trigeminus</p>
Ncl. supraopticus	<p>Neurohypophyse</p>	<p>Nucleus striae terminalis</p> <p>Noradrenerge Stammhirn Zellgruppe</p> <p>Adrenerge Stammhirn Zellgruppe</p> <p>Ventrolaterale Formatio reticularis</p>
Ncl. infundibularis	<p>Eminentia mediana</p>	-
Ncl. dorso-medialis	<p>Zentrales Höhlengrau</p> <p>Area tegmentalis ventralis</p> <p>Locus coeruleus</p> <p>Rückenmark</p>	<p>Nucleus striae terminalis</p> <p>Zentrales Höhlengrau</p> <p>Ncl. parabrachialis</p> <p>Ncl. solitarius</p> <p>Ncl. spinalis des Nervus trigeminus</p>
Ncl. ventro-medialis	<p>Ncl. septalis lateralis</p> <p>Amygdala</p> <p>Nucleus striae terminalis</p> <p>Substantia innominata</p>	<p>Neokortex</p> <p>Ncl. septalis lateralis</p> <p>Amygdala</p> <p>Zentrales Höhlengrau</p>

	Thalamus Zona incerta Zentrales Höhlengrau Mesenzephalie retikuläre Formation	Ncl. parabrachialis
Ncl. hypothalamicus posterior	Neokortex Hippokampus Dorsaler vagaler Komplex Dorsaler Raphe Kern Ventrolaterale Formatio reticularis	Neokortex Zentrales Höhlengrau Ncl. parabrachialis Noradrenerge Stammhirn Zellgruppe Ncl. spinalis des Nervus trigeminus

5.2 Interpretation der einzelnen Cluster

Die Anwendung des Clusteralgorithmus auf die segmentierten Hypothalamusmasken ergaben drei konsistente Cluster: einen anterioren, einen posteromedialen und einen lateralen Cluster. Jeder dieser drei zeichnet sich durch eine unterschiedliche Faserverlaufsrichtung aus, die auf Grundlage der unterschiedlichen Anisotropiewerte der koregistrierten Diffusions-Tensor-Datensätze berechnet wurde. Es gilt die Annahme, dass Strukturen gleicher oder ähnlicher Faserverlaufsrichtungen organisatorische bzw. funktionelle Einheiten darstellen. Im Folgenden soll herausgestellt werden, welche Aussagen sich über die funktionellen und strukturellen Eigenschaften der erhaltenen Kompartimente treffen lassen und inwiefern Ähnlichkeiten und Unterschiede zu bekannten Einteilungsordnungen bestehen. Generell erfolgt die Zuordnung der Kerngruppe auf Grundlage eines Vergleichs der Hypothalamusmaske und der erhaltenen Cluster mit der Literatur, insbesondere mit Neuroanatomieatlanten, neuroanatomischen Postmortem- und in-vivo-Studien. Definitive Aussagen und eine Validierung der im Folgenden gemachten Annahmen lassen sich nur mit mittels histologischen Untersuchungen erbringen. Diese stehen bislang aus.

5.2.1 Anteriore Substruktur

Die Hauptdiffusionsrichtung der anteriore Substruktur verläuft dorsoventral, d.h. der Cluster stellt sich RGB-kodiert blau dar. Sie schließt den wie in den Abbildung 5 dargestellt, den Ncl. paraventricularis, Ncl. hypothalamicus anterior, Ncl. hypothalamicus dorsomedialis und teilweise die Area hypothalamica lateralis ein.

Der Ncl. paraventricularis hat die in Tabelle 14 aufgeführten afferenten und efferenten Faserverbindungen. Mit der Neurohypophyse ist er über den Tractus paraventriculo-hypophyseus verbunden. Sie liegt ventral des Ncl. paraventricularis, die Faserrichtung deckt sich also mit der in der Clusteranalyse berechneten Hauptdiffusionsrichtung. Weiterhin erhält er afferente Fasern vom Nucleus Striae terminalis. Dieser liegt dorsal zum Ncl. paraventricularis gelegen (Mai et al. 2008). Die Stria terminalis für sich betrachtet ist ein kleines Faserbündel, welches vom Ncl. striae terminalis bogenförmig in ähnlichem Verlauf wie der Fornix zur Amygdala verläuft. Der Fornix selbst, der den Ncl. paraventricularis von dorsolateral einkerbt (Koutcherov et al. 2000) beschreibt in dieser Region ein absteigendes Faserbündel mit einer dorsoventralen Hauptdiffusionsrichtung. Allgemein haben Faserzüge, die aus weißer Substanz bestehen, höhere Anisotropiewerte als die Kerngruppen des Hypothalamus, die aus grauer Substanz bestehen (Jaermann et al. 2008). Somit wäre es möglich, dass die Cluster in erster Linie durch die Richtung der Faserverbindungen, die sie durchziehen, in einem stärkerem Maße bestimmt werden als durch die Verbindungen, die die einzelnen Kerngruppen zu umliegenden Strukturen haben. Diese sind wie Tabelle 14 zeigt, sehr vielfältig und eher diffus verzweigt und sollen nur beispielhaft aufgeführt werden.

Der Ncl. paraventricularis hat, wie in Tabelle 14 ersichtlich, efferente und afferente Verbindungen zur Formatio reticularis und zum Rückenmark selbst. Die Formatio reticularis besteht aus einem Netz von Nervenzellen, die vom Mittelhirn bis zur Medulla oblongata reichen und befindet sich ebenso wie das Rückenmark und das Stammhirn ventral des Ncl. paraventricularis gelegen, dessen dorsoventrale Verbindungsrichtung die Hauptdiffusionsrichtung des Clusters belegt.

Neben dem Ncl. paraventricularis beinhaltet der anteriore Cluster den Ncl. hypothalamicus anterior. Dieser hat efferente Faserverbindungen zum Ncl. septalis lateralis und Thalamus, der sich dorsolateral des Hypothalamus befindet und zur Formatio reticularis, die sich ventral gelegen befindet (Mai et al. 2008) und damit der Hauptdiffusionsrichtung des Clusters entsprechen. Er erhält Afferenzen vom Neokortex, Ncl. septalis lateralis, Amygdala, dorsalem Raphe Kern und dem Periaquäduktalem Grau, welches den Aquäduktus mesencephali umgibt und eher ventral des Hypothalamus zu finden ist.

Der Ncl. dorsomedialis, der ebenfalls im anterioren Cluster lokalisiert ist, hat efferente Beziehungen zum zentralen Höhlengrau, Area tegmentalis ventralis, Locus coeruleus und Rückenmark. Afferente Fasern erhält er vom Nucleus striae terminalis und vom zentralen Höhlengrau, außerdem vom Ncl. parabrachialis, Ncl. tractus solitarii und Ncl. spinalis des Nervus trigeminus, die alle drei im Bereich der Pons zu finden sind. Die meisten dieser Strukturen, mit Ausnahme des Ncl. stria terminalis, liegen eher ventral des Hypothalamus gelegen und die Verbindungsrichtungen sind übereinstimmend mit der des Clusters.

Schließlich ist dem anterioren Cluster noch die Area hypothalamica lateralis zuzuordnen. Sie hat wie Tabelle 14 zeigt diffuse efferente und afferente Verbindungen zu vielen Hirnstrukturen, die sich schwer zu einer Hauptfaserrichtung zusammenfassen lassen. Die Area hypothalamica lateralis wird weiterhin durchzogen vom mittleren Vorderhirnbündel. Dieses hat in seinem eher kaudal-rostral orientierten Verlauf vom orbitofrontalen Kortex zum Hippocampus, Amygdala und Striatum und weiter zum Hirnstamm und Rückenmark sehr zerstreut Faserverbindungen zum Hypothalamus (Samandari und Mai 2009).

5.2.2 Posteromediale Substruktur

Der posteromediale Cluster hat eine rostro-kaudale Hauptdiffusionsrichtung und stellt sich RGB-farbkodiert grün dar. Übertragen auf ein neuroanatomisches System der Kerngruppen schließt er den Ncl. suprachiasmaticus, Ncl. infundibularis, Ncl. ventromedialis, Ncl. hypothalamicus posterior und Ncl. mamillarius medialis et lateralis ein. Faserbündel mit rostro-kaudaler Verlaufsrichtung dieser Region

sind das mediale Vorderhirnbündel und der Faszikulus longitudinalis dorsalis. Das mediale Vorderhirnbündel erstreckt sich, wie schon beschrieben, vom orbitofrontalen Kortex zum Hippocampus, Amygdala und Striatum und weiter zum Hirnstamm und Rückenmark. Es folgt also rostral, im Bereich des Clusters, einem rostrokaudalen und weiter kaudal einem dorsoventralen Verlauf. Somit entspricht die Clusterhauptdiffusionsrichtung dem Verlauf des medialen Vorderhirnbündels. Der Faszikulus longitudinalis dorsalis zieht von den Mamillarkörperchen zur Medulla oblongata des Hirnstamms und beschreibt ebenfalls zunächst, im Bereich des Hypothalamus, einen rostrokaudalen und im Bereich des Hirnstamms einen dorsoventralen Verlauf.

Die Kerngruppen des posteromedialen Clusters (Ncl. suprachiasmaticus, Ncl. infundibularis, Ncl. ventromedialis, Ncl. hypothalamicus posterior, Ncl. mamillarius medialis et lateralis) mit ihren afferenten und efferenten Faserverbindungen sollen nur auszugsweise genannt werden. Der Ncl. suprachiasmaticus erhält zum Abgleich der zirkadianen Rhythmik Afferenzen der Retina, die Informationen zu Lichtverhältnissen übermittelt. Die Retina befindet sich rostral gelegen und deren Verbindung entspricht der rostrokaudalen Hauptdiffusionsrichtung des Clusters. Der Ncl. infundibularis hat über den Tractus tuberoinfundibularis Faserverbindungen zum Infundibulum und zur Hypophyse. Diese haben einen eher dorsoventralen Faserverlauf, was nicht der Hauptfaserrichtung des Clusters entspricht. Da die Faserverbindung aber kleiner und weniger ausgeprägt ist als beispielsweise das mediale Vorderhirnbündel oder der Faszikulus longitudinalis dorsalis, überdecken deren hohe Anisotropiewerte wahrscheinlich die der Verbindungen des Ncl. infundibularis zur Hypophyse.

5.2.3 Laterale Substruktur

Der laterale Cluster schließlich wird durch eine mediolateraler Hauptdiffusionsrichtung charakterisiert und stellt sich in der farbkodierten Aufnahme rot dar. Das Areal umfasst die Kerngruppen Ncl. ventromedialis, Ncl. supraopticus und teilweise die Area hypothalamica lateralis und die Faserbündel Commissurae supraopticae sowie das sublentikuläre System (sublenticular system).

Die supraoptischen Kommissuren sind drei dünne Faserbündel, die sich dorsal des Chiasma opticum an der anterioren Wand des dritten Ventrikels befinden. Die Decussatio supraoptica dorsalis pars dorsalis (Ganser) verbindet die periventriculäre graue Substanz mit der subthalamischen Region. Die Faserrichtung erstreckt sich demzufolge von medial nach lateral. Die Decussatio supraoptica dorsalis pars ventralis (Meynert) verbindet die subthalamischen Nuclei, das Corpus geniculatum laterale, das Tektum und den Globus pallidus. Die Commissura supraoptica ventralis (Gudden) vermischen sich mit optischen Fasern des Chiasma opticum und ziehen zum Corpus geniculatum mediale und Tektum (Jenkins 2000; Hippus und Steinberg 2007), was ebenfalls einer mediolateralen Verlaufsrichtung entspricht und mit der Hauptdiffusionsrichtung des Clusters übereinstimmt. Das sublentikuläre System oder die sublentikular erweiterte Amygdala (SLEA) beinhaltet amygdaloide und sublentikuläre Kerne sowie den Nucleus accumbens. Es liegt ventromedial des Globus pallidus und kaudal der Commissura anterior und setzt sich in den lateralen Teil des Bed nucleus der stria terminalis fort, worüber es mit der Substantia nigra verbunden ist (Fudge und Haber 2001). Im Neuroanatomieatlas nachvollzogen, könnten die Faserverbindungen in mediolateraler Richtung verlaufen, was zusammen genommen der Hauptdiffusionsrichtung dieses Clusters entsprechen würde (Mai et al. 2008).

Wie in Tabelle 14 ersichtlich, haben die Kerngruppen des Ncl. ventromedialis, des Ncl. supraopticus und der Area hypothalamica vielfältige efferente und afferente Faserverbindungen zu verschiedensten Hirnregionen, deren einzelne, meist diffuse Verläufe nur schwer aufzuschlüsseln sind. Die Amygdala und der Thalamus haben beide jeweils Faserverbindungen zum Ncl. ventromedialis und zur Area hypothalamica. Da sich sowohl die Amygdala, als auch der Thalamus, wie in den Horizontalschnitten im Neuroanatomieatlas von Mai ersichtlich, eher lateral der Kerngebiete des Hypothalamus befinden, werden die Fasern in mediolateraler Richtung verlaufen, was der Hauptdiffusionsrichtung dieses lateralen Clusters entspricht (Mai et al. 2008).

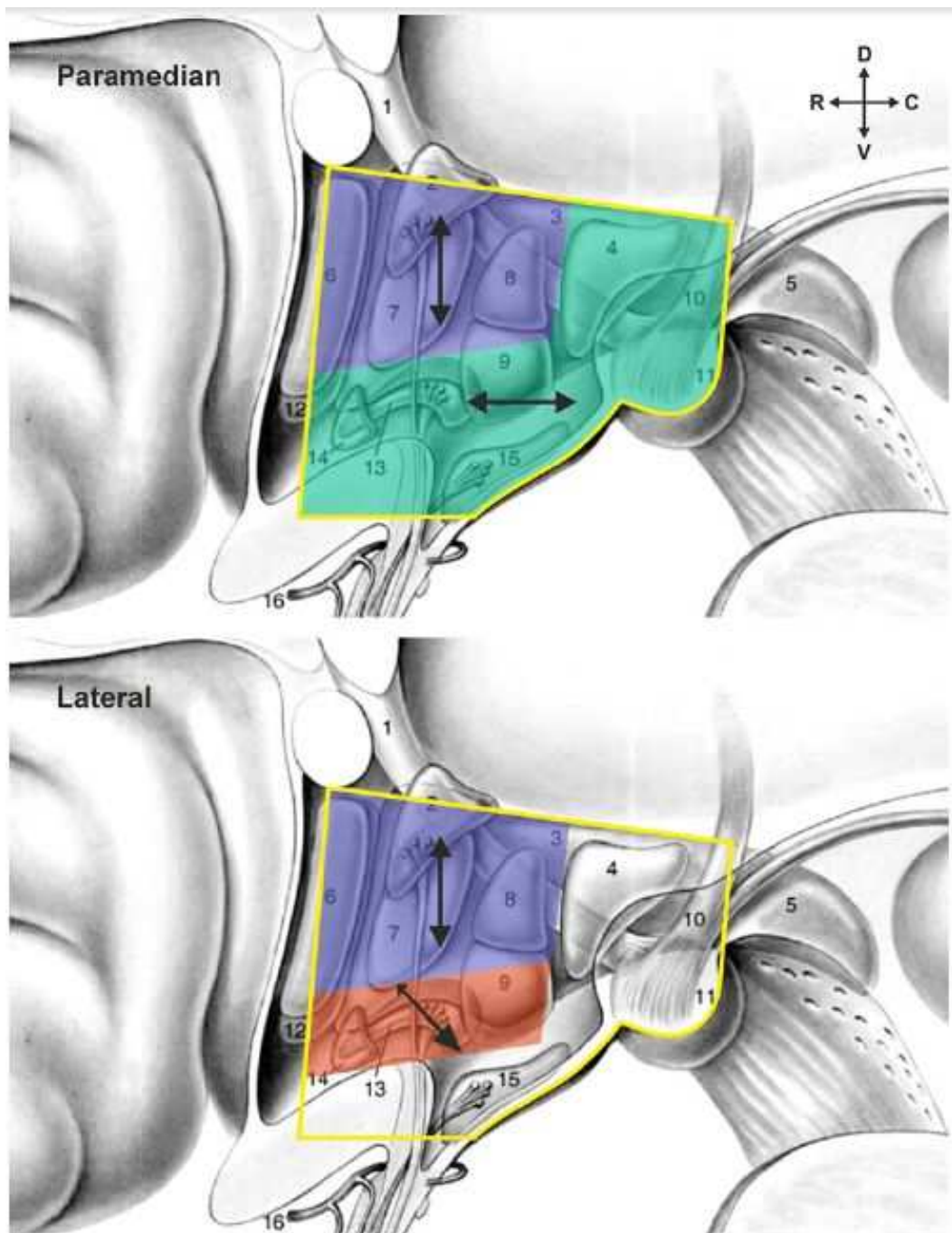


Abbildung 5 aus Schönknecht et al. 2013: Grenzen der erhaltenen drei Cluster auf anatomische Darstellung der hypothalamischen Kerngruppen (reproduziert aus Nieuwenhuys S.292 Abbildung 10.1, Nieuwenhuys et al. 2008) projiziert. Paramedianer und lateraler Schnitt in Sagittalebene (1= Fornix, 2= Ncl. paraventricularis, 3= Area hypothalamica lateralis, 4= Ncl. hypothalamicus posterior, 5= Area tegmentalis ventralis, 6= Ncl. preopticus medialis, 7= Ncl. hypothalamicus anterior, 8= Ncl. dorsomedialis, 9= Ncl. ventromedi-

alis, 10= Fasciculus mamillaris princeps, 11= Mamillarkörperchen, 12= Ncl. preopticus lateralis, 13= Ncl. supraopticus, 14= Ncl. suprachiasmaticus, 15= Ncl. infundibularis, 16= Arteria hypophysialis superior)

5.3 Topografische Beziehung der drei Cluster untereinander

5.3.1 Ähnlichkeiten der Cluster der zehn Probanden

Young und Stanton führten die Einteilung von Crosby und Woodburne sowie Altman und Bayer fort und bestimmten die Einteilung in einen anterolateralen, medialen und posteroperiventrikularen Cluster, die Koutcherov schließlich mit immunhistochemischen Techniken bestätigte und ontogenetisch begründete. Der topografische Vergleich der erhaltenen Cluster mit der Literatur ergibt insofern plausible anatomische Entsprechungen, dass es sich ebenso um eine konsistente Dreiteilung des Hypothalamus handelt. Sie sind konsistent mit den in Postmortem-Studien dokumentierten Gewebefaserorientierungen (Koutcherov et al. 2000; Mai et al. 2008; Nieuwenhuys et al. 2008). Dies konnte an allen zehn Probanden übereinstimmend gezeigt werden. Den einzelnen Clustern können dabei konsistent Kerngruppen zugeordnet werden, da sie charakterischerweise die verschiedenen hypothalamischen Regionen mit den darin enthaltenen gut beschriebenen Kerngruppen einnehmen.

Einzelne Zellgruppen konnten dabei mit der zu groben Auflösung der Diffusions-Tensor-Bildgebung nicht dargestellt werden. Mit einer verbesserten Auflösung der magnetresonanztomographischen Bilder, einer genauen Koregistrierung der diffusionsgewichteten Aufnahmen und einem noch weiter verbesserten Clusteralgorithmus ist es denkbar, dass in Zukunft auch die einzelnen kleinen diffus vernetzten Kerngebiete mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung in-vivo dargestellt werden können.

5.3.2 Unterschiede der Cluster der zehn Probanden

Wie in Abbildung 4 zu sehen ist, sind die drei Hypothalamuscluster nicht bei allen zehn Probanden in Form, Größe und topographischer Beziehung zueinander identisch. Bei der Betrachtung der einzelnen Arbeitsschritte ergeben sich zunächst bei der Hypothalamussegmentierung Variationen der anatomischen

Landmarken, die zu verschiedenen Hypothalamusmasken führen. Es ist denkbar, dass die Landmarken in den MRT-Aufnahmen nicht immer gleich gut durch den Untersucher zu erkennen sind. Die MRT-Aufnahmen sind qualitativ sehr hochwertig, unterliegen jedoch auch Bewegungsartefakten oder Verzerrungen, die bei der Aufnahme und Bearbeitung entstehen. Auch ist die Voxelgröße von einem Millimeter Kantenlänge bei einer so kleinen Struktur wie der des Hypothalamus insofern einflussnehmend, dass bei der ROI-Definition mitunter die erste Koronarschicht, bei der beispielsweise die Commissura anterior sichtbar ist, markiert wird. Bei einer anteroposterioren Ausdehnung des Hypothalamus von nur 13-16 mm, haben also durch die verhältnismäßig große Voxelgröße schon kleine veränderte topographische und absolute Definitionen der Landmarken Verschiebungen der aus der Maske resultierenden Cluster zur Folge. Im zweiten Arbeitsschritt der Koregistrierung der FA- modulierten diffusionsgewichteten Bilder und der anschließenden Durchführung der Clusteranalyse mithilfe des *k*-means- Algorithmus können auch Voxelverschiebungen aufgrund von Verzerrungen und nicht absoluter Deckungsgleichheit der Aufnahmen entstehen.

Nicht zuletzt ist davon auszugehen, dass natürliche anatomische Unterschiede des Hypothalamus bei den zehn untersuchten gesunden Probanden bestehen. Wir untersuchten je fünf weibliche und fünf männliche Probanden, wobei die jüngste zum Untersuchungszeitpunkt 20 und die älteste 34 Jahre alt war. Es sind funktionelle und morphologische Veränderungen einzelner Kerngebiete des Hypothalamus bei Männern und Frauen (Makris et al. 2013; Swaab et al. 2003) und in Abhängigkeit von Lebensalter festgestellt wurden (Zhou und Swaab 1999). Der Ncl. intermediatus, eine Zellansammlung, die sich zwischen Ncl. paraventricularis und Ncl. supraopticus befindet, zeigt beispielsweise einen Geschlechtsdimorphismus und ist bei erwachsenen Männern doppelt so groß wie bei Frauen gleichen Alters (Swaab 1995). Trotz der physiologischen Varianz, der Prozess- und Untersucher-bedingten Fehler, die zu volumetrischen und topographischen Clusterunterschieden führen, konnten drei durch Voxel Overlap nachgewiesene, robuste und konsistente Cluster bestimmt werden.

5.4 Verbesserung der Hypothalamusmaske

Eine Substrukturierung von Hirnregionen wurde bereits anhand der Amygdala gezeigt (Solano-Castiella et al. 2010). Im Unterschied zur Amygdala war die Segmentierung des Hypothalamus aufgrund der geringen Größe und Inhomogenität der Struktur schwieriger. Genaueste neuroanatomische Kenntnisse waren dafür Voraussetzung. Mit Hilfe eines Segmentierungsalgorithmus, der charakteristische anatomische Landmarken berücksichtigt, wurde Masken erstellt, die wiederum bezüglich ihrer Reliabilität geprüft wurden.

Es wurden nur zwei Segmentierungen durch zwei Untersucher gemeinsam durchgeführt. Obwohl, wie erwartet keine Seitenunterschiede festgestellt wurden, waren die ROI der ersten und zweiten Durchführung nur relativ wenig deckungsgleich (rechte Hemisphäre: $r=0,6$; $p<0,05$; linke Hemisphäre: $r=0,8$; $p<0,01$).

Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Teile des Hypothalamus bei der Maskenerstellung nicht miterfasst worden sind. Die Robustheit der erhaltenen Cluster wurde jedoch durch Berechnung des Voxel-Overlap dargestellt, sodass kleine Unterschiede in der Erstellung der Hypothalamusmaske keinen großen Einfluss auf die Parzellierung in Substrukturen haben sollten.

Da die Hypothalamusmaske auf Grundlage der Bewertung von Graustufen erstellt wird, kann es zu Fehlern bei der manuellen ROI-Definierung kommen. Diese wurden durch die Beibehaltung gleicher Beleuchtungsbedingungen und durch die vorher festgelegte konservative Herangehensweise (im Zweifelsfall gehört das Voxel nicht zum Hypothalamus) versucht zu minimieren. Um die Segmentierung des Hypothalamus weiter zu verbessern und die Interraterreliabilität zu erhöhen, könnte ein Programm erstellt werden, was vollautomatisch die Voxelgraustufen erkennt und die ROI festlegt. Dieses Verfahren wird durch ein Mitglied unserer Forschungsgruppe aktuell entwickelt und erprobt. Im Weiteren wird die Segmentierung des Hypothalamus auch an 7 Tesla-MRT Aufnahmen versuchsweise durchgeführt. Durch die größere Feldstärke erhofft man sich eine höhere Auflösung und dadurch eine genauere ROI-Definierung.

6 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

In-vivo Darstellung hypothalamischer Substrukturen mit Hilfe von Diffusions- Tensor- Bildgebung

eingereicht von: Friederike Petzold

angefertigt in: Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Department für Psychische Gesundheit

Universitätsklinikum Leipzig AöR

betreut von: Prof. Dr. med. Peter Schönknecht

Januar 2014

Der Hypothalamus besteht aus einer Ansammlung vieler Kerngebiete und bildet zusammengenommen eine kleine Struktur des Zwischenhirns, die vielfältige Aufgaben erfüllt. So spielt der Hypothalamus unter anderem eine Rolle bei der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus, des Sexualverhaltens, der Stimmungslage, autonomer und Stoffwechsel-Funktionen. Veränderungen einzelnen oder mehrerer spezifischer Kerngruppen sind bei neuropsychiatrischen und -endokrinen Erkrankungen, wie Narkolepsie, Schizophrenie, affektiver Störung, Demenz, Borderline-Persönlichkeitsstörung, Pädophilie oder Adipositas zu beobachten. Die Substrukturierung und Darstellung der einzelnen Kerngruppen gelang bisher nur in Postmortem-Studien mittels immunhistochemischen Verfahren. Im Rahmen dieser Studie konnte mit Hilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung eine in-vivo Substrukturierung des Hypothalamus konsistent bei zehn gesunden Probanden vorgenommen werden. Dabei wurden T1-gewichtete und FA-modulierte diffusions-gewichtete Aufnahmen mit Hilfe eines 3 Tesla-MRT zusammen aufgenommen. Im T1-Bild wurde der Hypothalamus anhand charakteristischer anatomischer Landmarken und unter Zuhilfenahme detaillierter Anatomieatlanten durch zwei Untersucher gemeinsam segmentiert. Der angewandte

Algorithmus wurde ob seiner Reliabilität erfolgreich geprüft. Die so erstellten Masken wurden auf die koregistrierten diffusionsgewichteten Aufnahmen übertragen und die Ähnlichkeit der Hauptdiffusionsrichtung aller Voxelpaare der Hypothalamusmasken berechnet. Die Anwendung des *k*-means Clusteralgorithmus auf die Ähnlichkeitsmatrix ergab bei allen zehn Probanden konsistent drei Cluster. Diese waren im Vergleich der beiden Hemisphären annähernd spiegelbildlich und zeichneten sich jeweils durch eine bestimmte vorwiegende Faserverlaufsrichtung aus. Die Parzellierung ergab übereinstimmend bei allen zehn Probanden einen anterioren Cluster mit dorsoventraler Hauptdiffusionsrichtung, einen posteromedialen Cluster mit rostrokaudaler Hauptdiffusionsrichtung und einen lateralen Cluster mit mediolateraler Hauptdiffusionsrichtung. Der topografische Vergleich der erhaltenen Cluster mit Postmortem-Studien der Literatur ergab vergleichbare und anatomisch plausible Korrelate. Es steht eine histologische Validierung der Befunde aus. Erst dann können die auf Grundlage der Diffusions-Tensor-Bildgebung erhaltenen Cluster des Hypothalamus mit Bestimmtheit interpretiert werden. Nach aktuellem Stand konnte mit unserer Studie erstmals eine Substrukturierung des Hypothalamus in-vivo mit Hilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung durchgeführt werden. Bei Untersuchung einer ausreichend großen Patientengruppe könnten mit der von uns entwickelten Methode pathophysiologische Zusammenhänge genauer eruiert werden und zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie, Therapie und des Krankheitsverlaufs neuropsychiatrischer und –endokriner Störungen beitragen.

7 Literaturverzeichnis

Obesity. Preventing and managing the global epidemic ; report of a WHO Consultation ; [1999, Geneva] (2000). Geneva: World Health Organization (WHO technical report series, 894).

Alexander, Andrew L.; Lee, Jee Eun; Lazar, Mariana; Field, Aaron S. (2007): Diffusion tensor imaging of the brain. In: *Neurotherapeutics* 4 (3), S. 316–329.

Alkan A.; Sahin I.; Keskin L.; Cikim A.S.; Karakas H.M.; Sigirci A.; Erdem G. (2008): Diffusion-weighted imaging features of brain in obesity. In: *Magn Reson Imaging*. 26(4), S. 446-450.

Alsop, David C. (1997): The sensitivity of low flip angle RARE imaging. In: *Magn. Reson. Med.* 37 (2), S. 176–184.

Altman, J.; Bayer, S. A. (1986): The development of the rat hypothalamus. In: *Adv Anat Embryol Cell Biol* 100, S. 1–178.

Alzheimer A (1897): Beiträge zum Pathologischen Anatomie der Hirnrinde und zur anatomischen Grundlage der Psychosen. In: *Mtschr Psychiat Neurol* (2), S. 82–120.

Bacher, Johann (2008): Clusteranalyse. Anwendungsorientierte Einführung. 3. Aufl. München: Oldenbourg, R.

Bao, Ai-Min; Hestiantoro, Andon; van Someren, Eus J. W.; Swaab, Dick F.; Zhou, Jiang-Ning (2005): Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptor-alpha in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders. In: *Brain* 128 (Pt 6), S. 1301–1313.

Bao, A-M; Meynen, G.; Swaab, D. F. (2008): The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. In: *Brain Res Rev* 57 (2), S. 531–553.

Baroncini, Marc; Jissendi, Patrice; Balland, Eglantine; Besson, Pierre; Pruvo, Jean-Pierre; Francke, Jean-Paul et al. (2012): MRI atlas of the human hypothalamus. In: *Neuroimage* 59 (1), S. 168–180.

- Basser, P. J.; Pierpaoli, C. (1996): Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. In: *J Magn Reson B* 111 (3), S. 209–219.
- Bassetti, C.; Aldrich, M. S. (1996): Narcolepsy. In: *Neurol Clin* 14 (3), S. 545–571.
- Baumann, B.; Bogerts, B. (2001): Neuroanatomical studies on bipolar disorder. In: *Br J Psychiatry* 178 (Suppl 41), S. S142-7.
- Baumann, Christian R.; Bassetti, Claudio L. (2005): Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. In: *Lancet Neurol* 4 (10), S. 673–682.
- Baumann, Christian R.; Bassetti, Claudio L.; Valko, Philipp O.; Haybaeck, Johannes; Keller, Morten; Clark, Erika et al. (2009): Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury. In: *Ann. Neurol.* 66 (4), S. 555–559.
- Bear, Mark F.; Connors, Barry W.; Paradiso, Michael A. (op. 2007 [i.e. 2006]): Neuroscience. Exploring the brain. 3. Aufl. Philadelphia (Pa), Baltimore (Md.): Lippincott Williams & Wilkins.
- Berglund E.D.; Vianna C.R.; Donato J. Jr; Kim M.H.; Chuang J.C.; Lee C.E.; Lauzon D.A.; Lin P.; Brule L.J.; Scott M.M.; Coppari R.; Elmquist J.K. (2012): Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice. In: *J Clin Invest.* 122(3), S. 1000-1009
- Bernstein, H. G.; Heinemann, A.; Krell, D.; Dobrowolny, H.; Bielau, H.; Keilhoff, G.; Bogerts, B. (2005): Hypothalamic nitric oxide synthase in affective disorder: focus on the suprachiasmatic nucleus. In: *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 51 (3), S. 279–284.
- Bernstein, H. G.; Jirikowski, G. F.; Heinemann, A.; Baumann, B.; Hornstein, C.; Danos, P. et al. (2000): Low and infrequent expression of nitric oxide synthase/NADPH-diaphorase in neurons of the human supraoptic nucleus: a histochemical study. In: *J. Chem. Neuroanat.* 20 (2), S. 177–183.
- Bernstein, H. G.; Stanarius, A.; Baumann, B.; Henning, H.; Krell, D.; Danos, P. et al. (1998): Nitric oxide synthase-containing neurons in the human hypothalamus: reduced number of immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of depressive patients and schizophrenics. In: *Neuroscience* 83 (3), S. 867–875.

Bernstein, Hans-Gert; Bogerts, Bernhard; Keilhoff, Gerburg (2005): The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. In: *Schizophr. Res.* 78 (1), S. 69–86.

Bernstein, Hans-Gert; Heinemann, Arndt; Steiner, Johann; Bogerts, Bernhard (2010): Schizophrenia, sleep disturbances and the suprachiasmatic nucleus: reduced nitric oxide synthase may matter. In: *Med. Hypotheses* 74 (2), S. 397–398.

Bersani, Giuseppe; Mameli, Monica; Garavini, Alessandra; Pancheri, Paolo; Nordio, Maurizio (2003): Reduction of night/day difference in melatonin blood levels as a possible disease-related index in schizophrenia. In: *Neuro Endocrinol. Lett.* 24 (3-4), S. 181–184.

Bhadoria, Rano; Watson, David; Danson, Paul; Ferrier, Ian Nicol; McAllister, Victor I.; Moore, Peter Brian (2003): Enlargement of the Third Ventricle in affective disorders. In: *Indian J Psychiatry* 45 (3), S. 147–150.

Bhat, G.; Mahesh, V. B.; Aguan, K.; Brann, D. W. (1996): Evidence that brain nitric oxide synthase is the major nitric oxide synthase isoform in the hypothalamus of the adult female rat and that nitric oxide potently regulates hypothalamic cGMP levels. In: *Neuroendocrinology* 64 (2), S. 93–102.

Bielau, Hendrik; Trübner, Kurt; Krell, Dieter; Agelink, Marcus W.; Bernstein, Hans-Gert; Stauch, Renate et al. (2005): Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders A postmortem study. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255 (6), S. 401–412.

Björklund, Anders (1987): Handbook of Chemical Neuroanatomy. Hypothalamus 1-124. In: *Handbook of Chemical Neuroanatomy*.

Bleuler E (1911): *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke.

Bock, Hans Hermann (1974): *Automatische Klassifikation. Theoret. u. prakt. Methoden z. Gruppierung u. Strukturierung von Daten (Cluster-Analyse)*. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht (Studia mathematica, 24).

- Bogerts, B. (1999): The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl 4, S. 2–13.
- Bogerts, B. (2010): Gibt es geschlechtsspezifische neuropathologische Korrelate der Depression? In: *J Neurol Neurochir Psychiatr* (11), S. 29–35.
- Bohus, M.; Schmahl, C. (2007): Psychopathologie und Therapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung. In: *Nervenarzt* 78 (9), S. 1069–1081.
- Braak, H.; Braak, E. (1987): The hypothalamus of the human adult: chiasmatic region. In: *Anat. Embryol.* 175 (3), S. 315–330.
- Braak, H.; Braak, E. (1991): Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. In: *Acta Neuropathol.* 82 (4), S. 239–259.
- Braak, H.; Braak, E. (1992): Anatomy of the human hypothalamus (chiasmatic and tuberal region). In: *Prog. Brain Res.* 93, S. 3-14; discussion 14-6.
- Bradley, M. M.; Codispoti, M.; Sabatinelli, D.; Lang, P. J. (2001): Emotion and motivation II: sex differences in picture processing. In: *Emotion* 1 (3), S. 300–319.
- Bremner, J. D. (1999): Does stress damage the brain? In: *Biol. Psychiatry* 45 (7), S. 797–805.
- Brenneis, Christian; Brandauer, Elisabeth; Frauscher, Birgit; Schocke, Michael; Trieb, Thomas; Poewe, Werner; Högl, Birgit (2005): Voxel-based morphometry in narcolepsy. In: *Sleep Med.* 6 (6), S. 531–536.
- Briess, D.; Cotter, D.; Doshi, R.; Everall, I. (1998): Mamillary body abnormalities in schizophrenia. In: *Lancet* 352 (9130), S. 789–790.
- Brockhaus, H. (1942): Beitrag zur normalen Anatomie des Hypothalamus und der Zona incerta beim Menschen. In: *J Psychol Neurol* (51), S. 96–196.
- Buskova, J.; Vaneckova, M.; Sonka, K.; Seidl, Z.; Nevsimalova, S. (2006): Reduced hypothalamic gray matter in narcolepsy with cataplexy. In: *Neuro Endocrinol. Lett.* 27 (6), S. 769–772.

- Callen, D.J.A; Black, S.E; Gao, F.; Caldwell, C.B; Szalai, J.P (2001): Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. In: *Neurology* 57 (9), S. 1669–1674.
- Canli, Turhan; Gabrieli, John D. E. (2004): Imaging gender differences in sexual arousal. In: *Nat. Neurosci.* 7 (4), S. 325–326.
- Cantor, James M.; Kabani, Noor; Christensen, Bruce K.; Zipursky, Robert B.; Barbaree, Howard E.; Dickey, Robert et al. (2008): Cerebral white matter deficiencies in pedophilic men. In: *J Psychiatr Res* 42 (3), S. 167–183.
- Carnell, S.; Gibson, C.; Benson, L.; Ochner, C. N.; Geliebter, A. (2012): Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. In: *Obes Rev* 13 (1), S. 43–56.
- Carpenter MB (1991): *Core Text of Neuroanatomy*. 4. Aufl. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Cazettes F.; Cohen J.I.; Yau P.L.; Talbot H.; Convit A. (2011): Obesity-mediated inflammation may damage the brain circuit that regulates food intake. In: *Brain Res.* 1373, S. 101-109.
- Chenevert, T. L.; Brunberg, J. A.; Pipe, J. G. (1990): Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. In: *Radiology* 177 (2), S. 401–405.
- Clark, W. E. (1936): The Topography and Homologies of the Hypothalamic Nuclei in Man. In: *J. Anat.* 70 (Pt 2), S. 203-214.3.
- Cousins, David A.; Moore, P. Brian; Watson, Stuart; Harrison, Lucy; Ferrier, I. Nicol; Young, Allan H.; Lloyd, Adrian J. (2010): Pituitary volume and third ventricle width in euthymic patients with bipolar disorder. In: *Psychoneuroendocrinology* 35 (7), S. 1074–1081.
- Craddock, Nick; Owen, Michael J. (2005): The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. In: *Br J Psychiatry* 186, S. 364–366.
- Cramér, Harald (1999): *Mathematical methods of statistics*. Princeton: Princeton University Press (Princeton paperbacks).

- Crosby EC; Woodburne RT (1939): The comparative anatomy of the preoptic area and the hypothalamus. In: *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* (20), S. 52–169.
- Dang-Vu, Thien Thanh (2012): Structural changes in the narcoleptic brain and their possible relevance for clinical severity. In: *Sleep Med.* 13 (7), S. 775–776.
- Dewan, M. J.; Pandurangi, A. K.; Lee, S. H.; Ramachandran, T.; Levy, B.; Boucher, M. et al. (1983): Central brain morphology in chronic schizophrenic patients: a controlled CT study. In: *Biol. Psychiatry* 18 (10), S. 1133–1140.
- Draganski, B.; Geisler, P.; Hajak, G.; Schuierer, G.; Bogdahn, U.; Winkler, J.; May, A. (2002): Hypothalamic gray matter changes in narcoleptic patients. In: *Nat. Med.* 8 (11), S. 1186–1188.
- Drevets, Wayne C.; Price, Joseph L.; Furey, Maura L. (2008): Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. In: *Brain Struct Funct* 213 (1-2), S. 93–118.
- Duvernoy, Henri M.; Bourgouin, P. (1999): The human brain. Surface, three-dimensional sectional anatomy with MRI, and blood supply. 2. Aufl. Wien, New York: Springer.
- Fudge, J. L.; Haber, S. N. (2001): Bed nucleus of the stria terminalis and extended amygdala inputs to dopamine subpopulations in primates. In: *Neuroscience* 104 (3), S. 807–827.
- Gillies, G. E.; Linton, E. A.; Lowry, P. J. (1982): Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. In: *Nature* 299 (5881), S. 355–357.
- Goldstein, Jill M.; Seidman, Larry J.; Makris, Nikos; Ahern, Todd; O'Brien, Liam M.; Caviness, Verne S. et al. (2007): Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. In: *Biol. Psychiatry* 61 (8), S. 935–945.
- Goudsmit, E.; Hofman, M. A.; Fliers, E.; Swaab, D. F. (1990): The supraoptic and paraventricular nuclei of the human hypothalamus in relation to sex, age and Alzheimer's disease. In: *Neurobiol. Aging* 11 (5), S. 529–536.

- Griswold, Mark A.; Jakob, Peter M.; Heidemann, Robin M.; Nittka, Mathias; Jellus, Vladimir; Wang, Jianmin et al. (2002): Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). In: *Magn Reson Med* 47 (6), S. 1202–1210.
- Hamann, Stephan; Herman, Rebecca A.; Nolan, Carla L.; Wallen, Kim (2004): Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli. In: *Nat. Neurosci.* 7 (4), S. 411–416.
- Haug JC (1982): Pneumoencephalographic evidence of brain atrophy in acute and chronic schizophrenic patients. In: *Acta Psychiatr Nervenkr* (231), S. 519–526.
- Herholz, K.; Carter, S. F.; Jones, M. (2007): Positron emission tomography imaging in dementia. In: *Br J Radiol* 80 Spec No 2, S. S160-7.
- Herman, J. P.; Schäfer, M. K.; Young, E. A.; Thompson, R.; Douglass, J.; Akil, H.; Watson, S. J. (1989): Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. In: *J. Neurosci.* 9 (9), S. 3072–3082.
- Heuser, I. J.; Gotthardt, U.; Schweiger, U.; Schmider, J.; Lammers, C. H.; Dettling, M.; Holsboer, F. (1994): Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. In: *Neurobiol. Aging* 15 (2), S. 227–231.
- Hippius, Hanns; Steinberg, Reinhard (Hg.) (2007): Bernhard von Gudden. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Hofman, M. A.; Swaab, D. F. (1992): The human hypothalamus: comparative morphometry and photoperiodic influences. In: *Prog. Brain Res.* 93, S. 133-47; discussion 148-9.
- Holsboer, F.; Barden, N. (1996): Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. In: *Endocr. Rev.* 17 (2), S. 187–205.
- Hoogendijk, J. E.; Fliers, E.; Swaab, D. F.; Verwer, R. W. (1985): Activation of vasopressin neurons in the human supraoptic and paraventricular nucleus in senescence and senile dementia. In: *J. Neurol. Sci.* 69 (3), S. 291–299.

Hulshoff Pol, Hilleke E. (Hg.) (2005): Hypothalamus volume in schizophrenia using magnetic resonance brain imaging. International Congress on Schizophrenia Research. Savannah, Georgia, USA (13. Neuroimage, Structural).

Ikemoto, S.; Panksepp, J. (1999): The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. In: *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31 (1), S. 6–41.

Jaermann, T.; Zanche, N. de; Staempfli, P.; Pruessmann, K. P.; Valavanis, A.; Boesiger, P.; Kollias, S. S. (2008): Preliminary experience with visualization of intracortical fibers by focused high-resolution diffusion tensor imaging. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 29 (1), S. 146–150.

Jenkinson, Mark; Bannister, Peter; Brady, Michael; Smith, Stephen (2002): Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. In: *Neuroimage* 17 (2), S. 825–841.

Jenkinson, Mark; Beckmann, Christian F.; Behrens, Timothy E. J.; Woolrich, Mark W.; Smith, Stephen M. (2012): FSL. In: *Neuroimage* 62 (2), S. 782–790.

Jenkins, J. Randy (2000): Atlas of neuroradiologic embryology, anatomy, and variants. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Johnson, Philip L.; Molosh, Andrei; Fitz, Stephanie D.; Truitt, William A.; Shekhar, Anantha (2012): Orexin, stress, and anxiety/panic states. In: *Prog. Brain Res.* 198, S. 133–161.

Joo, Eun Yeon; Hong, Seung Bong; Tae, Woo Suk; Kim, Jee Hyun; Han, Sun Jung; Cho, Yong Won et al. (2005): Cerebral perfusion abnormality in narcolepsy with cataplexy. In: *Neuroimage* 28 (2), S. 410–416.

Joo, Eun Yeon; Tae, Woo Suk; Kim, Jee Hyun; Kim, Byung Tae; Hong, Seung Bong (2004): Glucose hypometabolism of hypothalamus and thalamus in narcolepsy. In: *Ann. Neurol.* 56 (3), S. 437–440.

Joo, Eun Yeon; Tae, Woo Suk; Kim, Sung Tae; Hong, Seung Bong (2009): Gray matter concentration abnormality in brains of narcolepsy patients. In: *Korean J Radiol* 10 (6), S. 552–558.

- Jovev, Martina; Garner, Belinda; Phillips, Lisa; Velakoulis, Dennis; Wood, Stephen J.; Jackson, Henry J. et al. (2008): An MRI study of pituitary volume and parasuicidal behavior in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. In: *Psychiatry Res* 162 (3), S. 273–277.
- Katz, G.; Durst, R.; Zislin, J.; Knobler, H.; Knobler, H. Y. (2000): [Jet lag causing or exacerbating psychiatric disorders]. In: *Harefuah* 138 (10), S. 809-12, 912.
- Kaufmann, Christian; Schuld, Andreas; Pollmächer, Thomas; Auer, Dorothee P. (2002): Reduced cortical gray matter in narcolepsy: preliminary findings with voxel-based morphometry. In: *Neurology* 58 (12), S. 1852–1855.
- Keyser, A. (1979): Handbook of the hypothalamus. Anatomy of the hypothalamus. New York: Dekker.
- Kim, S. J.; Lyoo, I. K.; Lee, Y. S.; Lee, J-Y; Yoon, S. J.; Kim, J. E. et al. (2009): Gray matter deficits in young adults with narcolepsy. In: *Acta Neurol. Scand.* 119 (1), S. 61–67.
- Klomp, Anne; Koolschijn, P. Cédric M. P.; Hulshoff Pol, Hilleke E.; Kahn, René S.; van Haren, Neeltje E. M. (2012): Hypothalamus and pituitary volume in schizophrenia: a structural MRI study. In: *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 15 (2), S. 281–288.
- Koch, Walter; Schaaff, Nadine; Pöpperl, Gabriele; Mulert, Christoph; Juckel, Georg; Reicherzer, Markus et al. (2007): [I-123] ADAM and SPECT in patients with borderline personality disorder and healthy control subjects. In: *J Psychiatry Neurosci* 32 (4), S. 234–240.
- Koolschijn, P. Cédric M. P.; van Haren, Neeltje E. M.; Hulshoff Pol, Hilleke E.; Kahn, René S. (2008): Hypothalamus volume in twin pairs discordant for schizophrenia. In: *Eur Neuropsychopharmacol* 18 (4), S. 312–315.
- Koutcherov, Y.; Mai, J. K.; Ashwell, K. W.; Paxinos, G. (2000): Organization of the human paraventricular hypothalamic nucleus. In: *J. Comp. Neurol.* 423 (2), S. 299–318.

- Koutcherov, Yuri; Mai, Jürgen K.; Ashwell, Ken W.S; Paxinos, George (2002): Organization of human hypothalamus in fetal development. In: *J. Comp. Neurol.* 446 (4), S. 301–324.
- Koutcherov, Yuri; Mai, Jürgen K.; Paxinos, George (2003): Hypothalamus of the human fetus. In: *J. Chem. Neuroanat.* 26 (4), S. 253–270.
- Kovács, K. J.; Miklós, I. H.; Bali, B. (2004): GABAergic mechanisms constraining the activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1018, S. 466–476.
- Kuhlmann, Andrea; Bertsch, Katja; Schmidinger, Ilinca; Thomann, Philipp A.; Herpertz, Sabine C. (2013): Morphometric differences in central stress-regulating structures between women with and without borderline personality disorder. In: *J Psychiatry Neurosci* 38 (2), S. 129–137.
- Kurth, Florian; Levitt, Jennifer G.; Phillips, Owen R.; Luders, Eileen; Woods, Roger P.; Mazziotta, John C. et al. (2012): Relationships between gray matter, body mass index, and waist circumference in healthy adults. In: *Hum Brain Mapp.*
- Lacalle, S. de; Iraizoz, I.; Gonzalo, L. M. (1993): Cell loss in supraoptic and paraventricular nucleus in Alzheimer's disease. In: *Brain Res.* 609 (1-2), S. 154–158.
- Le Roux, P.; Hinks, R. S. (1993): Stabilization of echo amplitudes in FSE sequences. In: *Magn Reson Med* 30 (2), S. 183–190.
- Lee, Edward B.; Ahima, Rexford S. (2012): Alteration of hypothalamic cellular dynamics in obesity. In: *J. Clin. Invest.* 122 (1), S. 22–25.
- Lemaire, Jean-Jacques; Frew, Andrew J.; McArthur, David; Gorgulho, Alessandra A.; Alger, Jeffrey R.; Salomon, Noriko et al. (2011): White matter connectivity of human hypothalamus. In: *Brain Res.* 1371, S. 43–64.
- Lesch, A.; Bogerts, B. (1984): The diencephalon in schizophrenia: evidence for reduced thickness of the periventricular grey matter. In: *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 234 (4), S. 212–219.
- Lieb, Klaus; Rexhausen, Jost E.; Kahl, Kai G.; Schweiger, Ulrich; Philippsen, Alexandra; Hellhammer, Dirk H.; Bohus, Martin (2004): Increased diurnal salivary

cortisol in women with borderline personality disorder. In: *J Psychiatr Res* 38 (6), S. 559–565.

Loskutova, Natalia; Honea, Robyn A.; Brooks, William M.; Burns, Jeffrey M. (2010): Reduced limbic and hypothalamic volumes correlate with bone density in early Alzheimer's disease. In: *J. Alzheimers Dis.* 20 (1), S. 313–322.

Loskutova, Natalia; Honea, Robyn A.; Vidoni, Eric D.; Brooks, William M.; Burns, Jeffrey M. (2009): Bone density and brain atrophy in early Alzheimer's disease. In: *J. Alzheimers Dis.* 18 (4), S. 777–785.

Lumeng, Carey N.; Saltiel, Alan R. (2011): Inflammatory links between obesity and metabolic disease. In: *J. Clin. Invest.* 121 (6), S. 2111–2117.

Maes, M.; Vos, N. de; van Hunsel, F.; van West, D.; Westenberg, H.; Cosyns, P.; Neels, H. (2001): Pedophilia is accompanied by increased plasma concentrations of catecholamines, in particular epinephrine. In: *Psychiatry Res* 103 (1), S. 43–49.

Mai, J. K.; Berger, K.; Sofroniew, M. V. (1993): Morphometric evaluation of neurophysin-immunoreactivity in the human brain: pronounced inter-individual variability and evidence for altered staining patterns in schizophrenia. In: *J Hirnforsch* 34 (2), S. 133–154.

Mai, Jürgen K.; Paxinos, George; Voss, Thomas (2008): Atlas of the human brain. 3. Aufl. New York, London: Academic Press.

Makris, Nikos; Swaab, Dick F.; van der Kouwe, Andre; Abbs, Brandon; Boriel, Denise; Handa, Robert J. et al. (2013): Volumetric parcellation methodology of the human hypothalamus in neuroimaging: normative data and sex differences. In: *Neuroimage* 69, S. 1–10.

Malone HR (2013): Hypothalamus Anatomy. Microscopic Anatomy. Unter Mitarbeit von Bruce JN. Hg. v. Gest TR. Medscape Reference. Online verfügbar unter <http://emedicine.medscape.com/article/1949061>, zuletzt aktualisiert am 28.01.2013, zuletzt geprüft am 25.04.2013.

Manaye, Kebreten F.; Lei, D-Liang; Tizabi, Yousef; Dávila-García, Martha I.; Mouton, Peter R.; Kelly, Peter H. (2005): Selective neuron loss in the

- paraventricular nucleus of hypothalamus in patients suffering from major depression and bipolar disorder. In: *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 64 (3), S. 224–229.
- Mark, L. P.; Daniels, D. L.; Naidich, T. P. (1993): The fornix. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 14 (6), S. 1355–1358.
- Markham, Julie A. (2012): Sex steroids and schizophrenia. In: *Rev Endocr Metab Disord* 13 (3), S. 187–207.
- Matsuda, M.; Liu, Y.; Mahankali, S.; Pu, Y.; Mahankali, A.; Wang, J. et al. (1999): Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. In: *Diabetes* 48 (9), S. 1801–1806.
- McGowan, Patrick O.; Sasaki, Aya; D'Alessio, Ana C.; Dymov, Sergiy; Labonté, Benoit; Szyf, Moshe et al. (2009): Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. In: *Nat. Neurosci.* 12 (3), S. 342–348.
- Mendez, M. F.; Chow, T.; Ringman, J.; Twitchell, G.; Hinkin, C. H. (2000): Pedophilia and temporal lobe disturbances. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12 (1), S. 71–76.
- Mendez, Mario; Shapira, Jill S. (2011): Pedophilic behavior from brain disease. In: *J Sex Med* 8 (4), S. 1092–1100.
- Menzler, K.; Belke, M.; Unger, M. M.; Ohletz, T.; Keil, B.; Heverhagen, J. T. et al. (2012): DTI reveals hypothalamic and brainstem white matter lesions in patients with idiopathic narcolepsy. In: *Sleep Med.* 13 (6), S. 736–742.
- Miller, M. J.; Mark, L. P.; Yetkin, F. Z.; Ho, K. C.; Haughton, V. M.; Estkowski, L.; Wong, E. (1994): Imaging white matter tracts and nuclei of the hypothalamus: an MR-anatomic comparative study. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 15 (1), S. 117–121.
- Mori, S. (2007): Introduction to diffusion tensor imaging. 1. Aufl. Amsterdam, Boston: Elsevier.
- Mugler, J. P.; Brookeman, J. R. (1990): Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). In: *Magn Reson Med* 15 (1), S. 152–157.

- Neary, D.; Snowden, J. S.; Gustafson, L.; Passant, U.; Stuss, D.; Black, S. et al. (1998): Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. In: *Neurology* 51 (6), S. 1546–1554.
- Nieuwenhuys, Rudolf; Voogd, J.; Huijzen, Chr van (2008): The human central nervous system. 4. Aufl. New York: Springer.
- Nishino, S.; Okuro, M.; Kotorii, N.; Anegawa, E.; Ishimaru, Y.; Matsumura, M.; Kanbayashi, T. (2010): Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. In: *Acta Physiol (Oxf)* 198 (3), S. 209–222.
- Nogueiras R.; Williams L.M.; Dieguez C. (2010): Ghrelin: new molecular pathways modulating appetite and adiposity. In: *Obes Facts*. 3(5), S. 285-292.
- Obici S.; Feng Z.; Arduini A.; Conti R.; Rossetti L. (2003): Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. In: *Nat Med*. 9(6), S. 756-761.
- Ohm, T. G.; Müller, H.; Braak, H.; Bohl, J. (1995): Close-meshed prevalence rates of different stages as a tool to uncover the rate of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. In: *Neuroscience* 64 (1), S. 209–217.
- Overeem, S.; Mignot, E.; van Dijk, J. G.; Lammers, G. J. (2001): Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. In: *J Clin Neurophysiol* 18 (2), S. 78–105.
- Overeem, Sebastiaan; Steens, Stefan C. A.; Good, Catriona D.; Ferrari, Michel D.; Mignot, Emmanuel; Frackowiak, Richard S. J. et al. (2003): Voxel-based morphometry in hypocretin-deficient narcolepsy. In: *Sleep* 26 (1), S. 44–46.
- Pajevic, S.; Pierpaoli, C. (1999): Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. In: *Magn Reson Med* 42 (3), S. 526–540.
- Pannacciulli N.; Del Parigi A.; Chen K.; Le D.S.; Reiman E.M.; Tataranni P.A. (2006): Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. In: *Neuroimage*. 31(4), S. 1419-1425.
- Pariante, Carmine M.; Dazzan, Paola; Danese, Andrea; Morgan, Kevin D.; Brudaglio, Flora; Morgan, Craig et al. (2005): Increased pituitary volume in

- antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESop first-onset psychosis study. In: *Neuropsychopharmacology* 30 (10), S. 1923–1931.
- Pariante, Carmine M.; Vassilopoulou, Konstantina; Velakoulis, Dennis; Phillips, Lisa; Soulsby, Bridget; Wood, Stephen J. et al. (2004): Pituitary volume in psychosis. In: *Br J Psychiatry* 185, S. 5–10.
- Pearlson, G. D.; Barta, P. E.; Powers, R. E.; Menon, R. R.; Richards, S. S.; Aylward, E. H. et al. (1997): Ziskind-Somerfeld Research Award 1996. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. In: *Biol. Psychiatry* 41 (1), S. 1–14.
- Peralta, Victor; Cuesta, Manuel J. (2011): Eugen Bleuler and the schizophrenias: 100 years after. In: *Schizophr Bull* 37 (6), S. 1118–1120.
- Peyron, C.; Faraco, J.; Rogers, W.; Ripley, B.; Overeem, S.; Charnay, Y. et al. (2000): A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. In: *Nat. Med.* 6 (9), S. 991–997.
- Piguet, O.; Hornberger, M.; Shelley, B. P.; Kipps, C. M.; Hodges, J. R. (2009): Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia. In: *Neurology* 72 (8), S. 732–737.
- Piguet, Olivier; Petersén, Asa; Yin Ka Lam, Bonnie; Gabery, Sanaz; Murphy, Karen; Hodges, John R.; Halliday, Glenda M. (2011): Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. In: *Ann. Neurol.* 69 (2), S. 312–319.
- Prinz, P. N.; Vitaliano, P. P.; Vitiello, M. V.; Bokan, J.; Raskind, M.; Peskind, E.; Gerber, C. (1982): Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. In: *Neurobiol. Aging* 3 (4), S. 361–370.
- Puelles, L.; Rubenstein, J. L. (1993): Expression patterns of homeobox and other putative regulatory genes in the embryonic mouse forebrain suggest a neuromeric organization. In: *Trends Neurosci.* 16 (11), S. 472–479.
- Purba, J. S.; Hoogendijk, W. J.; Hofman, M. A.; Swaab, D. F. (1996): Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular

nucleus of the hypothalamus in depression. In: *Arch. Gen. Psychiatry* 53 (2), S. 137–143.

Purnell J.Q.; Klopfenstein B.A.; , Stevens A.A.; Havel P.J.; Adams S.H.; Dunn T.N.; Krisky C.; Rooney W.D. (2011): Brain functional magnetic resonance imaging response to glucose and fructose infusions in humans. In: *Diabetes Obes Metab.* 13(3), S. 229-234.

Raadsheer, F. C.; Hoogendijk, W. J.; Stam, F. C.; Tilders, F. J.; Swaab, D. F. (1994): Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. In: *Neuroendocrinology* 60 (4), S. 436–444.

Raadsheer, F. C.; Oorschot, D. E.; Verwer, R. W.; Tilders, F. J.; Swaab, D. F. (1994): Age-related increase in the total number of corticotropin-releasing hormone neurons in the human paraventricular nucleus in controls and Alzheimer's disease: comparison of the disector with an unfolding method. In: *J. Comp. Neurol.* 339 (3), S. 447–457.

Raadsheer, F. C.; van Heerikhuizen, J. J.; Lucassen, P. J.; Hoogendijk, W. J.; Tilders, F. J.; Swaab, D. F. (1995): Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. In: *Am J Psychiatry* 152 (9), S. 1372–1376.

Reese, T. G.; Heid, O.; Weisskoff, R. M.; Wedeen, V. J. (2003): Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. In: *Magn Reson Med* 49 (1), S. 177–182.

Reiss, Allan L.; Hoeft, Fumiko; Tenforde, Adam S.; Chen, Wynne; Mobbs, Dean; Mignot, Emmanuel J. (2008): Anomalous hypothalamic responses to humor in cataplexy. In: *PLoS ONE* 3 (5), S. e2225.

Samandari, Farhang; Mai, Jürgen K. (2009): Curriculum funktionelle Anatomie für Zahnmediziner. 2. Aufl. Berlin, Chicago, London, Kopenhagen, Paris, Mailand, Barcelona, Istanbul, São Paulo, Neu-Delhi, Moskau, Prag, Warschau: Quintessenz.

- Saper, Clifford B. (2004): The human nervous system. Hypothalamus 513-550. Unter Mitarbeit von Georg Paxinos und J. K. Mai. 2. Aufl. Amsterdam, Boston: Elsevier Academic Press.
- Scherfler, Christoph; Frauscher, Birgit; Schocke, Michael; Nocker, Michael; Gschliesser, Viola; Ehrmann, Laura et al. (2012): White and gray matter abnormalities in narcolepsy with cataplexy. In: *Sleep* 35 (3), S. 345–351.
- Schiffer, Boris; Peschel, Thomas; Paul, Thomas; Gizewski, Elke; Forsting, Michael; Leygraf, Norbert et al. (2007): Structural brain abnormalities in the frontostriatal system and cerebellum in pedophilia. In: *J Psychiatr Res* 41 (9), S. 753–762.
- Schiltz, Kolja; Witzel, Joachim; Northoff, Georg; Zierhut, Kathrin; Gubka, Udo; Fellmann, Hermann et al. (2007): Brain pathology in pedophilic offenders: evidence of volume reduction in the right amygdala and related diencephalic structures. In: *Arch. Gen. Psychiatry* 64 (6), S. 737–746.
- Schindler, Stephanie; Geyer, Stefan; Strauß, Maria; Anwander, Alfred; Hegerl, Ulrich; Turner, Robert; Schönknecht, Peter (2012): Structural studies of the hypothalamus and its nuclei in mood disorders. In: *Psychiatry Res* 201 (1), S. 1–9.
- Schönknecht, Peter; Anwander, Alfred; Petzold, Friederike; Schindler, Stephanie; Knösche, Thomas R.; Möller, Harald E. et al. (2013): Diffusion imaging-based subdivision of the human hypothalamus: a magnetic resonance study with clinical implications. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.
- Schvarcz, J. R.; Driollet, R.; Rios, E.; Betti, O. (1972): Stereotactic hypothalamotomy for behaviour disorders. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 35 (3), S. 356–359.
- Schwartz, Sophie; Ponz, Aurélie; Poryazova, Rositsa; Werth, Esther; Boesiger, Peter; Khatami, Ramin; Bassetti, Claudio L. (2008): Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. In: *Brain* 131 (Pt 2), S. 514–522.

- Siever, Larry J.; Davis, Kenneth L. (2004): The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. In: *Am J Psychiatry* 161 (3), S. 398–413.
- Simeon, Daphne; Knutelska, Margaret; Smith, Lisa; Baker, Bryann R.; Hollander, Eric (2007): A preliminary study of cortisol and norepinephrine reactivity to psychosocial stress in borderline personality disorder with high and low dissociation. In: *Psychiatry Res* 149 (1-3), S. 177–184.
- Smeets P.; de Graaf C.; Stafleu A.; van Osch M.J.; van der Grond J (2005): Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. In: *Am J Clin Nutr.* 82 (5), S. 1011-1016.
- Smoluchowski, M. von (1906): Zur kinetischen Theorie der Brownschen Molekularbewegung und der Suspensionen. In: *Ann. Phys.* 326 (14), S. 756–780.
- Solano-Castiella, Eugenia; Anwander, Alfred; Lohmann, Gabriele; Weiss, Marcel; Docherty, Carol; Geyer, Stefan et al. (2010): Diffusion tensor imaging segments the human amygdala in vivo. In: *Neuroimage* 49 (4), S. 2958–2965.
- Stephan, H.; Frahm, H.; Baron, G. (1981): New and revised data on volumes of brain structures in insectivores and primates. In: *Folia Primatol.* 35 (1), S. 1–29.
- Stookey J.D.; Barclay D.; Arieff A.; Popkin B.M. (2007): The altered fluid distribution in obesity may reflect plasma hypertonicity. In: *Eur J Clin Nutr.* 61(2), S. 190-199.
- Suzuki K.; Simpson K.A.; Minnion J.S.; Shillito J.C.; Bloom S.R. (2010): The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. In: *Endocr J.* 57(5), S. 359-372.
- Swaab, D. F. (1995): Ageing of the human hypothalamus. In: *Horm. Res.* 43 (1-3), S. 8–11.
- Swaab, D. F. (1998): The human hypothalamo-neurohypophysial system in health and disease. In: *Prog. Brain Res.* 119, S. 577–618.
- Swaab, D. F.; Fliers, E.; Partiman, T. S. (1985): The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. In: *Brain Res.* 342 (1), S. 37–44.

- Swaab, D. F.; Hofman, M. A.; Lucassen, P. J.; Purba, J. S.; Raadsheer, F. C.; van de Nes, J. A. (1993): Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. In: *Anat. Embryol.* 187 (4), S. 317–330.
- Swaab, Dick F.; Bao, Ai-Min (2011): (Re-)activation of neurons in aging and dementia: lessons from the hypothalamus. In: *Exp. Gerontol.* 46 (2-3), S. 178–184.
- Swaab, Dick F.; Chung, Wilson C. J.; Kruijver, Frank P. M.; Hofman, Michel A.; Hestiantoro, Andon (2003): Sex differences in the hypothalamus in the different stages of human life. In: *Neurobiol. Aging* 24 Suppl 1, S. S1-16; discussion S17-9.
- Sziklas, V.; Petrides, M. (1998): Memory and the region of the mammillary bodies. In: *Prog. Neurobiol.* 54 (1), S. 55–70.
- Takahashi, Tsutomu; Kido, Mikio; Nakamura, Kazue; Furuichi, Atsushi; Zhou, Shi-Yu; Kawasaki, Yasuhiro et al. (2012): Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. In: *Psychiatry Res* 202 (1), S. 84–87.
- Takahashi, Tsutomu; Suzuki, Michio; Velakoulis, Dennis; Lorenzetti, Valentina; Soulsby, Bridget; Zhou, Shi-Yu et al. (2009): Increased pituitary volume in schizophrenia spectrum disorders. In: *Schizophr. Res.* 108 (1-3), S. 114–121.
- Takahashi, Tsutomu; Zhou, Shi-Yu; Nakamura, Kazue; Tanino, Ryoichiro; Furuichi, Atsushi; Kido, Mikio et al. (2011): Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. In: *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35 (1), S. 177–183.
- Taki Y.; Kinomura S.; Sato K.; Inoue K.; Goto R.; Okada K.; Uchida S.; Kawashima R.; Fukuda H. (2008): Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals. In: *Obesity (Silver Spring)* 16(1), S. 119-124.

- Talairach, Jean; Tournoux, Pierre (1988): Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to medical cerebral imaging. Stuttgart [etc.]: Thieme.
- Thaler, Joshua P.; Yi, Chun-Xia; Schur, Ellen A.; Guyenet, Stephan J.; Hwang, Bang H.; Dietrich, Marcelo O. et al. (2012): Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. In: *J. Clin. Invest.* 122 (1), S. 153–162.
- Thaler, Joshua P.; Schwartz M.W. (2010): Minireview: Inflammation and obesity pathogenesis: the hypothalamus heats up. In: *Endocrinology.* 151(9), S. 4109–4115.
- Thannickal, Thomas C.; Nienhuis, Robert; Siegel, Jerome M. (2009): Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. In: *Sleep* 32 (8), S. 993–998.
- Toni, R.; Malaguti, A.; Benfenati, F.; Martini, L. (2004): The human hypothalamus: a morpho-functional perspective. In: *J. Endocrinol. Invest.* 27 (6 Suppl), S. 73–94.
- Trbovic, Sinisa M. (2010): Schizophrenia as a possible dysfunction of the suprachiasmatic nucleus. In: *Med. Hypotheses* 74 (1), S. 127–131.
- van der Woude, P. F.; Goudsmit, E.; Wierda, M.; Purba, J. S.; Hofman, M. A.; Bogte, H.; Swaab, D. F. (1995): No vasopressin cell loss in the human hypothalamus in aging and Alzheimer's disease. In: *Neurobiol. Aging* 16 (1), S. 11–18.
- Walker, E. F.; Diforio, D. (1997): Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. In: *Psychol Rev* 104 (4), S. 667–685.
- Walter, Martin; Witzel, Joachim; Wiebking, Christine; Gubka, Udo; Rotte, Michael; Schiltz, Kolja et al. (2007): Pedophilia is linked to reduced activation in hypothalamus and lateral prefrontal cortex during visual erotic stimulation. In: *Biol. Psychiatry* 62 (6), S. 698–701.
- Walther K.; Birdsill A.C.; Glisky E.L.; Ryan L. (2010): Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. In: *Hum Brain Mapp.* 31(7), S. 1052-1064.

Weindl, Adolf (2007): Commissura supraoptica ventralis, Nucleus tegmentalis dorsalis und Nucleus interpeduncularis: drei von Bernhard von Gudden beschriebene neuroanatomische Strukturen — einst und jetzt. In: Hanns Hippus und Reinhard Steinberg (Hg.): Bernhard von Gudden. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 59–65.

Williams L.M. (2012): Hypothalamic dysfunction in obesity. In: *Proc Nutr Soc.* 71(4), S. 521-533.

Wingenfeld, Katja; Spitzer, Carsten; Rullkötter, Nina; Löwe, Bernd (2010): Borderline personality disorder: hypothalamus pituitary adrenal axis and findings from neuroimaging studies. In: *Psychoneuroendocrinology* 35 (1), S. 154–170.

Wright, I. C.; Rabe-Hesketh, S.; Woodruff, P. W.; David, A. S.; Murray, R. M.; Bullmore, E. T. (2000): Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. In: *Am J Psychiatry* 157 (1), S. 16–25.

Wright P (1990): Brain density and symmetry in pedophilic and sexually aggressive offenders. In: *Annals of sex research* (3), S. 319–328.

Young, J. K.; Stanton, G. B. (1994): A three-dimensional reconstruction of the human hypothalamus. In: *Brain Res. Bull.* 35 (4), S. 323–327.

Zanarini, M. C.; Williams, A. A.; Lewis, R. E.; Reich, R. B.; Vera, S. C.; Marino, M. F. et al. (1997): Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. In: *Am J Psychiatry* 154 (8), S. 1101–1106.

Zhou, J. N.; Swaab, D. F. (1999): Activation and degeneration during aging: a morphometric study of the human hypothalamus. In: *Microsc. Res. Tech.* 44 (1), S. 36–48.

Anlage 1: Publikation im European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci
DOI 10.1007/s00406-012-0389-5

ORIGINAL PAPER

Diffusion imaging-based subdivision of the human hypothalamus: a magnetic resonance study with clinical implications

Peter Schönknecht · Alfred Anwander · Friederike Petzold ·
Stephanie Schindler · Thomas R. Knösche · Harald E. Möller ·
Ulrich Hegerl · Robert Turner · Stefan Geyer

Received: 2 November 2012 / Accepted: 18 December 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract The hypothalamus and its subdivisions are involved in many neuropsychiatric conditions such as affective disorders, schizophrenia, or narcolepsy, but parcellations of hypothalamic subnuclei have hitherto been feasible only with histological techniques in *postmortem* brains. In an attempt to map subdivisions of the hypothalamus *in vivo*, we analyzed the directionality information from high-resolution diffusion-weighted magnetic resonance images of healthy volunteers. We acquired T1-weighted and diffusion-weighted scans in ten healthy subjects at 3 T. In the T1-weighted images, we manually delineated an individual mask of the hypothalamus in each subject and computed in the co-registered diffusion-weighted images the similarity of the principal diffusion direction for each pair of mask voxels. By clustering the similarity matrix into three regions with a *k*-means algorithm, we obtained an anatomically coherent arrangement of subdivisions across hemispheres and subjects. In each hypothalamus mask, we found an anterior region with dorsoventral principal diffusion direction, a posteromedial region with rostro-caudal direction, and a lateral region with mediolateral direction. A comparative analysis with microstructural hypothalamus parcellations from the literature reveals that each of these regions corresponds to a specific group of hypothalamic subnuclei as defined in

postmortem brains. This is to our best knowledge the first *in vivo* study that attempts a delineation of hypothalamic subdivisions by clustering diffusion-weighted magnetic resonance imaging data. When applied in a larger sample of neuropsychiatric patients, a structural analysis of hypothalamic subnuclei should contribute to a better understanding of the pathogenesis of neuropsychiatric conditions such as affective disorders.

Keywords Hypothalamus · Subdivision · Diffusion · MRI · *In vivo*

Introduction

The hypothalamus is a gray matter brain region of about 4 cm³ neuronal tissue [57] situated on both sides of the third ventricle, but recent histological or neuroimaging studies reported it to be no more than half this size. The variability of the reported volumes might be caused by different methodical approaches as well as different anatomical definitions of the hypothalamic region.

As part of the limbic system, it is involved in neuropsychiatric conditions, such as affective disorders [2, 7, 16, 47], schizophrenia [6, 12], or narcolepsy [45]. Evidence of associated volumetric or structural hypothalamic changes exists [9, 15, 20], but it remains open whether these abnormalities are restricted to specific subregions of the hypothalamus.

To date, substructuring of the hypothalamus has only been feasible *postmortem* based on differences in microanatomy. Between 9 [33] and 17 [45] distinct nuclei and areas have been identified. For descriptive convenience, they are usually grouped into three or four compartments with either mediolateral or anteroposterior orientation.

P. Schönknecht (✉) · F. Petzold · S. Schindler · U. Hegerl
Department of Psychiatry and Psychotherapy, University
Hospital Leipzig, Semmelweisstr. 10, 04103 Leipzig, Germany
e-mail: Peter.Schoenknecht@medizin.uni-leipzig.de

A. Anwander · T. R. Knösche · H. E. Möller · R. Turner ·
S. Geyer
Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences,
Stephanstr. 1a, 04103 Leipzig, Germany

Published online: 04 January 2013

 Springer

Crosby and Woodburne [13] distinguished three mediolateral zones, namely the periventricular, medial, and lateral hypothalamus. In contrast, Le Gros Clark [34], Braak and Braak [10, 11], and Hofman and Swaab [23] described three anteroposterior zones of the hypothalamus: the preoptic (or supraoptic or chiasmatic) region, the tuberal region (or tuber cinereum), and the stronger myelinated mamillary region. In an earlier work, Le Gros Clark [33, p. 204] had suggested that the hypothalamus might be “conveniently subdivided” into the pars supraoptica, pars infundibularis, retroinfundibular part, and pars mamillaris hypothalami. Such a four-compartment model with anteroposterior orientation has also been applied in recent studies using magnetic resonance imaging (MRI) where the boundaries were defined by macroanatomical landmarks [3, 20].

Beyond the disputable criterion of convenient macrostructure, the underlying microanatomy generally supports the three-compartment model, both with mediolateral and anteroposterior orientation. Saper [51], Koutcherov et al. [30], and Toni et al. [59] argue that cell phenotype, protein expression, and neurogenesis support the mediolateral subdivision of the hypothalamus suggested by Crosby and Woodburne [13]. In addition, Saper [51] and Toni et al. [59] review evidence that each of these zones can be further subdivided into three myeloarchitecturally and functionally distinct compartments with anteroposterior orientation according to Le Gros Clark [34], Braak and Braak [10, 11], and Hofman and Swaab [23].

Interestingly, based on a three-dimensional (3-D) reconstruction of the human hypothalamus, Young and Stanton [62, p. 326] also observed three “clearly discernible clusters” when viewed from above. Unfortunately, the authors did not elaborate on this, but the pictorial 3-D reconstructions provided in the article show an anterolateral, a medial, and a posteroperiventricular cluster, which are in line with the mediolateral as well as with the anteroposterior models.

Due to the small size and intricate structural organization of the hypothalamus, it has been a challenge so far to map its internal architecture with MRI. The first studies have focused on white matter tracts within the hypothalamus which are more readily accessible to MRI technology, such as the fomic [50] and the stria terminalis [31]. More recent studies have ventured into the hypothalamic gray matter in an attempt to chart its organization into subnuclei. Lemaire et al. [36] defined several hypothalamic compartments in an indirect way, that is, based on a proportional grid system anchored to easily identifiable extrahypothalamic landmarks (e.g., anterior commissure or mamillary bodies) and individually scaled to the anatomy of each single hypothalamus. Baroncini et al. [3] used a battery of different MR sequences to provide qualitative

evidence for several intrahypothalamic substructures such as the paraventricular, ventromedial, and infundibular nucleus.

Recently, a more refined MRI-based parcellation of human gray matter structures has become possible by diffusion-weighted magnetic resonance imaging (dMRI) which exploits the apparent diffusion of water. Diffusion results from random motion of particles and is isotropic for a uniform sample without heterogeneity, that is, the particles travel similarly fast along any direction resulting in spherical propagation. In brain tissue, however, diffusion of water molecules is anisotropic due to restriction by axons or cell membranes [5, 14, 42]. In an axon, diffusion of water is six times faster along the orientation of the axon, than perpendicular to it [32] which results in strong anisotropy of water in white matter as compared to a considerably lower anisotropy in gray matter structures [5]. With high-quality dMRI, even slight diffusion differences, as typical for gray matter, can be detected. This has already been successfully employed to segment subcortical gray matter such as the thalamus [27, 61] and the amygdala [56] but, until now, has never been applied in the human hypothalamus.

Therefore, it is the goal of the present study to exploit the great potential of dMRI and investigate whether substructures of the human hypothalamus can be distinguished in vivo. Based on the concepts of hypothalamic subnuclei outlined above, we hypothesized that dMRI data of the hypothalamus could be clustered into three reproducible entities with distinct diffusion orientations.

To this end, we interactively delineated a hypothalamus region of interest (ROI) in T1- and T2-weighted scans from ten healthy subjects based on a set of meticulously defined landmarks. In a second step, we clustered these ROIs in co-registered diffusion-weighted scans into three reproducible entities that might correspond to microanatomically defined subnuclei of the hypothalamus in *postmortem* brains.

Methods

Data acquisition

Ten healthy young subjects (5 males, age 26.4 ± 2.5 year, 5 females, age 24.5 ± 5.7 year) without history of neurological or psychiatric diseases participated in the experiment. All subjects had given written informed consent, and the study protocol was consistent with guidelines of the Ethics Committee of the University of Leipzig, Germany. We scanned our subjects with a 3-T TIM Trio scanner (Siemens, Erlangen, Germany) and a 12-channel head matrix coil. We acquired T1-weighted whole-brain images

with a 3-D magnetization-prepared rapid gradient echo [3-D MP RAGE; [43]] sequence with selective water excitation and linear phase encoding (inversion time (TI) = 650 ms, repetition time (TR) = 1,300 ms, echo time (TE) = 3.93 ms, flip angle = 10°, bandwidth = 130 Hz/pixel, image matrix = 256 × 240, field of view (FOV) = 256 × 240 mm², slab thickness = 192 mm, 128 partitions, 95 % slice resolution, sagittal orientation, 2 acquisitions). To avoid aliasing, oversampling was performed in the read direction (head-foot). Reconstructed images were obtained after zero padding with a nominal resolution of 1 × 1 × 1 mm³. We also acquired structural T2-weighted images of the same nominal spatial resolution with a 3-D Turbo spin echo sequence generating a variable flip angle pulse train [1, 35] with TR = 3200 ms, TE = 447 ms, and generalized autocalibrating partially parallel acquisitions [GRAPPA; [21]] with acceleration factor 2. Finally, we acquired diffusion-weighted images with a twice-refocused spin echo (TRSE) echo-planar-imaging (EPI) sequence [48] with TE = 100 ms, TR = 12 s, image matrix = 128 × 128, FOV = 220 × 220 mm², GRAPPA with acceleration factor 2, 60 diffusion-encoding gradient directions, and a *b*-value of 1,000 s/mm² (no cardiac gating). We obtained seven images without diffusion weighting (*b* ≈ 0) as anatomical reference for offline motion correction: one image at the beginning of the sequence and one after each block of ten diffusion-weighted images. The interleaved measurement of 72 axial slices with 1.7 mm thickness (no gap) covered the entire brain. We improved the signal-to-noise ratio by averaging 3 acquisitions of the same protocol, resulting in an acquisition time of about 45 min.

Preprocessing and co-registration of T1-weighted and diffusion-weighted MR images

We skull-stripped the T1-weighted scans and co-registered them into Talairach space [58] together with the T2-weighted images with rigid-body transformations [24], implemented in FSL [25; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>]. We used the images without diffusion weighting to estimate motion correction parameters with rigid-body transformations computed as above. We combined motion correction for the 180 diffusion-weighted images with an additional global registration to the T1 anatomy. We corrected the gradient direction for each volume with the rotation parameters, interpolated the registered images to the new reference frame with an isotropic voxel resolution of 1 mm, and averaged the three corresponding acquisitions and gradient directions. Finally, we fitted a diffusion tensor to the data for each voxel and computed from the tensor the principal diffusion direction and fractional anisotropy.

Hypothalamus segmentation

We interactively traced the hypothalamus with FSLView 3.1 in the registered T1- and T2-weighted scans separately in each subject's left and right hemisphere with reference to a high-resolution anatomical brain atlas [39]. Except for some adjustments, we defined the relevant anatomical landmarks and boundaries (Table 1) according to criteria established by Goldstein et al. [20]. Since in our sample the infundibular stalk was situated anterior to the tuberal hypothalamus, we defined it as the inferior border of the anterior hypothalamus, whereas the brain's external surface marked the inferior border of the tuberal hypothalamus. Additionally, to improve reliability, we replaced rather diffuse landmarks with more clearly defined boundaries (e.g., lateral extent of optic chiasm instead of *substantia innominata*). We traced the hypothalamus masks in coronal slices and validated them in the horizontal and sagittal plane. The superior, inferior, and lateral borders of the masks were traced on T1-weighted images, whereas T2-weighted images were used for delineating the third ventricle. In general, we applied conservative decision criteria, that is, in case of doubt, the voxel was classified as not hypothalamic. To assess the degree of intrarater reliability, the same investigator (F. P.) traced each hypothalamus mask twice under identical experimental conditions (monitor settings, ambient illumination) but in separate tracing sessions.

For quantitative analysis, we determined the volume of each hypothalamus mask in mm³ (separately for each hemisphere). We analyzed test-retest reliability by calculating Pearson's correlation coefficient *r* between mask volumes of the first and second tracing session and tested for significant hemispheric differences in mask volumes with a paired *t* test (*p* < 0.05 was considered significant).

Diffusion direction-based hypothalamus parcellation

We projected the hypothalamus masks onto the co-registered diffusion-weighted images, computed the similarity of the principal diffusion direction for each pair of voxels within the mask, and clustered the similarity matrix in three regions using a *k*-means algorithm. The directional information from the left and right hypothalamus masks were combined assuming symmetry of the hypothalamus microstructural directions with respect to the mid-sagittal plane. In the analysis, we assembled the diffusion tensor data from all voxels within the hypothalamus masks of all subjects. The data from the right hypothalamus masks were mirrored with respect to the symmetry plane. As similarity measure of the diffusion directions, we computed the angle between the principal diffusion directions of any pair of voxels within the assembled dataset containing the left and

Table 1 Anatomical landmarks and boundaries of the hypothalamus

	Superior	Inferior	Medial	Lateral
<i>Preoptic hypothalamus</i> (coronal level of anterior commissure and optic chiasm)	Anterior commissure	Optic chiasm	Third ventricle	Lateral extent of optic chiasm
<i>Anterior hypothalamus</i> (coronal level of interventricular foramen)	Column of the fornix and more posterior medial pole of the internal capsule	Junction of optic tract and infundibular stalk	Third ventricle	Genu of the internal capsule, lateral edge of optic tract
<i>Tuberal hypothalamus</i> (anteroventral/medial thalamus)	Medial pole of the genu of the internal capsule	External surface	Third ventricle	Internal capsule, globus pallidus
<i>Posterior hypothalamus</i> (mamillary body)	White matter fibers (mamillothalamic tract) above mamillary body, axial level of anterior commissure	Hemispheric margin	Third ventricle, hemispheric midline	Globus pallidus including substantia nigra, cerebral peduncle

right hypothalamus masks of all participants. The angle (ranging from 0 to $\pi/2$) was represented in a matrix showing in each column the angular difference between a specific voxel and all other voxels in one of the masks. This multidimensional column vectors were provided as input for the *k*-means clustering.

We specifically focused on a model of three clusters based on the logic outlined in the introduction. We rendered the clusters in 3-D and compared their topography with data from the literature in order to assess each cluster's neuroanatomical validity.

Results

Segmentation of the hypothalamus mask

We were able to reliably segment the left and right hypothalamus based on the predefined anatomical landmarks in all 10 participants. The volumes of the hypothalamus masks were normally distributed in both hemispheres and tracing sessions (Table 2). We found male subjects to have significantly greater left hypothalamic volumes than females (males: $652.80 \pm 50.10 \text{ mm}^3$; females: $561.80 \pm 6.58 \text{ mm}^3$) but no right side difference (males: $656.60 \pm 46.30 \text{ mm}^3$; females: $586.80 \pm 92.63 \text{ mm}^3$). For each hemisphere, we found a high degree of intrarater test–retest reliability ($r = 0.86$ left, $r = 0.85$ right) and voxel overlap (89.5 % left, 93.3 % right). The intraclass correlation coefficient (ICC) to test–retest reliability (ICC) was 0.858 for the right and 0.917 for the left hemisphere.

A significant hemispheric difference in mask volumes emerged in the second tracing session ($p = 0.002$). It disappeared again when the overlapping voxels (test \cap retest) were tested for hemispheric difference ($p = 0.203$, Table 3).

Table 2 Descriptive statistics of the hypothalamus masks

Experimental condition	Mean volume ($n = 10$) [mm^3]	Standard deviation
Test (1st session), left hemisphere	607.3	66.18
Test (1st session), right hemisphere	621.7	78.21
Retest (2nd session), left hemisphere	642.0	66.01
Retest (2nd session), right hemisphere	610.9	69.52
Voxel overlap (test \cap retest), left hemisphere	559.0	60.90
Voxel overlap (test \cap retest), right hemisphere	575.3	70.06

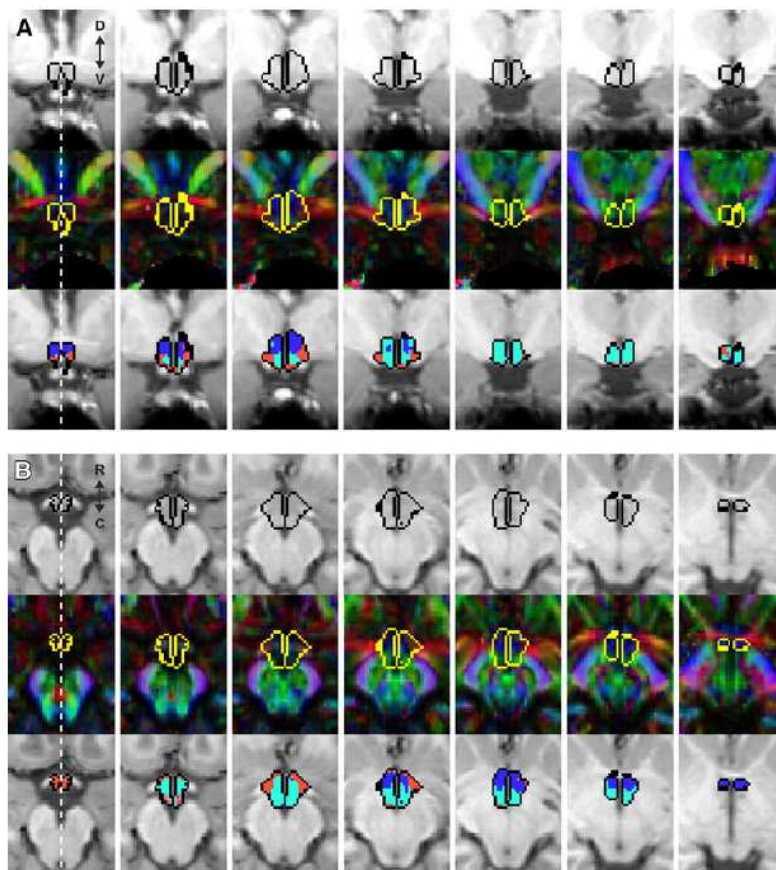
Table 3 Hemispheric differences in mask volumes

Experimental condition	Mean difference ($n = 10$) (mm^3)	<i>T</i>	<i>p</i>
Test, left versus right hemisphere	−14.4	−0.93	0.379
Retest, left versus right hemisphere	31.1	4.44	0.002
Voxel overlap, left versus right hemisphere	−16.3	−1.37	0.203

Subdivision of the hypothalamus

Figure 1 shows the hypothalamus mask outline of one subject overlaid on T1-weighted images and direction-encoded fractional anisotropy images. Figure 2 depicts a 3-D rendering of the segmented mask of one subject. Each mask voxel is color-coded according to its principal diffusion direction. Even without clustering, the mask shows a clear subdivision into three entities: an anteromedial region with dorsoventral diffusion direction (blue), a

Fig. 1 Outline of the hypothalamus mask on coronal (a) and horizontal (b) MR scans of one subject: T1-weighted images (top row), color-coded fractional anisotropy (FA) images (middle row), T1-weighted images with clustering result (bottom row). Left → right column: rostral → caudal level in A and ventral → dorsal level in B. Colors in FA images and clustering results correspond to principal diffusion directions (red medial–lateral, green rostral–caudal, blue dorsal–ventral). Dashed line indicates midline of the brain (same convention for all images). C caudal, D dorsal, R rostral, V ventral



posteromedial region with rostro-caudal direction (green), and a lateral region with mediolateral direction (red). This pattern becomes even more evident when a k-means clustering algorithm is applied to each subject's mask voxels. We obtained a reproducible and anatomically coherent arrangement of clusters across hemispheres and subjects. In each mask, we found an anterior (blue), a posteromedial (green), and a lateral (red) subdivision with consistent principal diffusion directions across subjects (Fig. 3).

Discussion

The main finding of our study is that, by clustering a landmark-based ROI of the hypothalamus in diffusion-weighted MR scans, we obtained an arrangement of subdivisions that is reproducible and anatomically coherent across hemispheres and subjects. The question now arises how these clusters can be interpreted in terms of

hypothalamic subnuclei. Over the years, various parcellations of the hypothalamus have been proposed, based on structural criteria (e.g., cytoarchitecture, myeloarchitecture, neurochemistry, fiber connections) and functional aspects (e.g., microstimulation or lesion experiments). These diverse classifications and nomenclatures can be summarized under a common structural framework [45] that distinguishes four rostro-caudal levels: a preoptic, anterior, tuberal, and mamillary region. Each of these regions can be further subdivided into three mediolaterally arranged zones: a periventricular zone close to the midline, a medial, and a lateral zone. This “4 × 3 matrix” contains the following major hypothalamic subdivisions: Preoptic region: periventricular zone (periventricular preoptic nucleus)—medial zone (medial preoptic nucleus, #6 in Figs. 4, 5)—lateral zone (lateral preoptic nucleus, #12). Anterior region: periventricular zone (paraventricular nucleus, #2 and supra-chiasmatic nucleus, #14)—medial zone (anterior hypothalamic nucleus, #7)—lateral zone (lateral hypothalamic

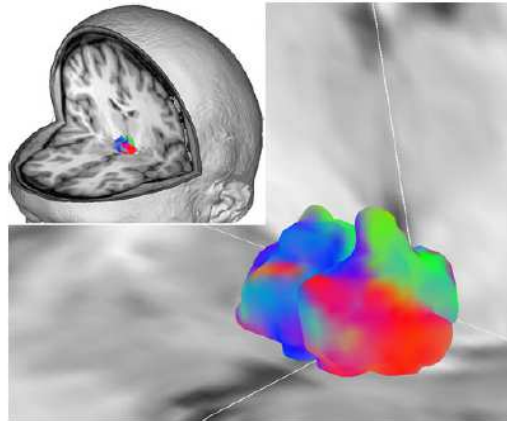
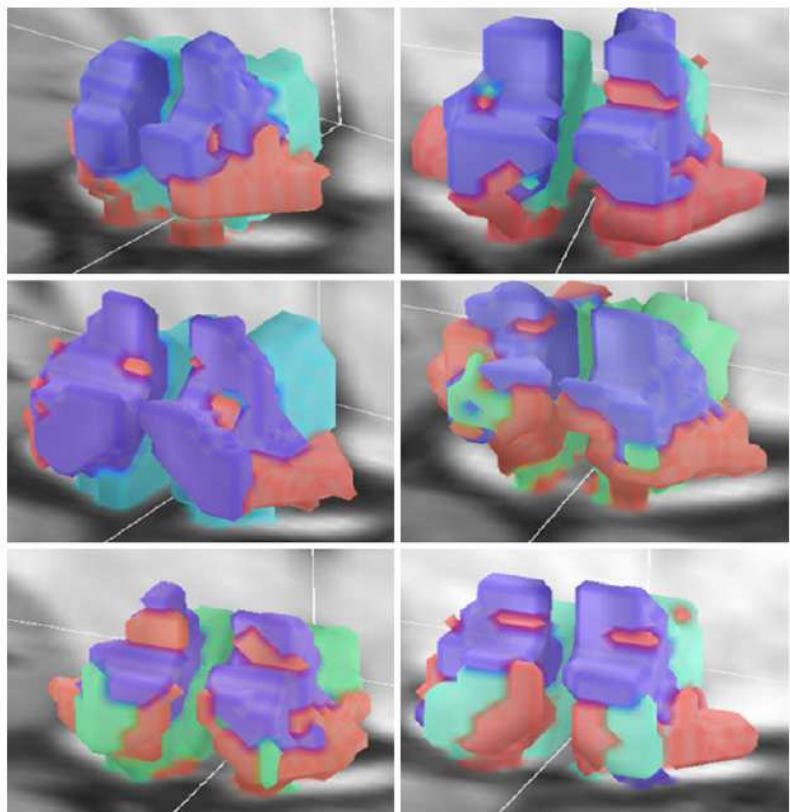


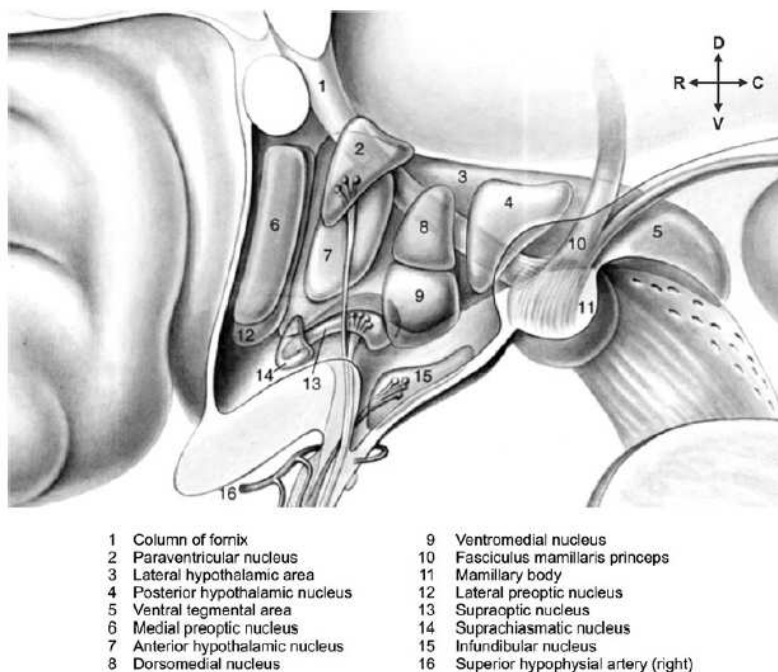
Fig. 2 3-D rendering of the principal diffusion direction (*red* medial-lateral, *green* rostral-caudal, *blue* dorsal-ventral) of each mask voxel of one subject (both hemispheres are shown, rostral-left-dorsal direction of view)

Fig. 3 3-D rendering of the hypothalamus parcellation into an anterior (*blue*), posteromedial (*green*), and lateral (*red*) subdivision for six subjects (both hemispheres are shown, rostral-left-dorsal direction of view, cf. Fig. 2). Colors correspond to principal diffusion directions (*red* medial-lateral, *green* rostral-caudal, *blue* dorsal-ventral)



area, #3 and supraoptic nucleus, #13). Tuberal region: periventricular zone (infundibular nucleus, #15)—medial zone (dorsomedial nucleus, #8 and ventromedial nucleus, #9)—lateral zone (lateral hypothalamic area, #3). Mammillary region: periventricular zone (no entry)—medial zone (posterior hypothalamic nucleus, #4 and medial and lateral mammillary nucleus, #11)—lateral zone (lateral hypothalamic area, #3). Embedded in these gray matter nuclei are several fiber systems, for example, the hypothalamo-hypophyseal pathways, medial forebrain bundle, dorsal longitudinal fascicle, fornix, and mamillothalamic tract [45]. The hypothalamo-hypophyseal pathways arise from neurons in the paraventricular, supraoptic, and infundibular nucleus that give rise to descending axons that terminate in the pituitary. The medial forebrain bundle is an arrangement of loosely packed, mostly thin fibers that extend from the septal region to the tegmentum of the midbrain. The dorsal longitudinal fascicle runs in a periventricular position from the posterior part of the hypothalamus to the

Fig. 4 Subnuclei of the hypothalamus (reproduced from [45], p. 292, Fig. 10.1, with kind permission from Springer Science + Business Media B.V.). C caudal, D dorsal, R rostral, V ventral

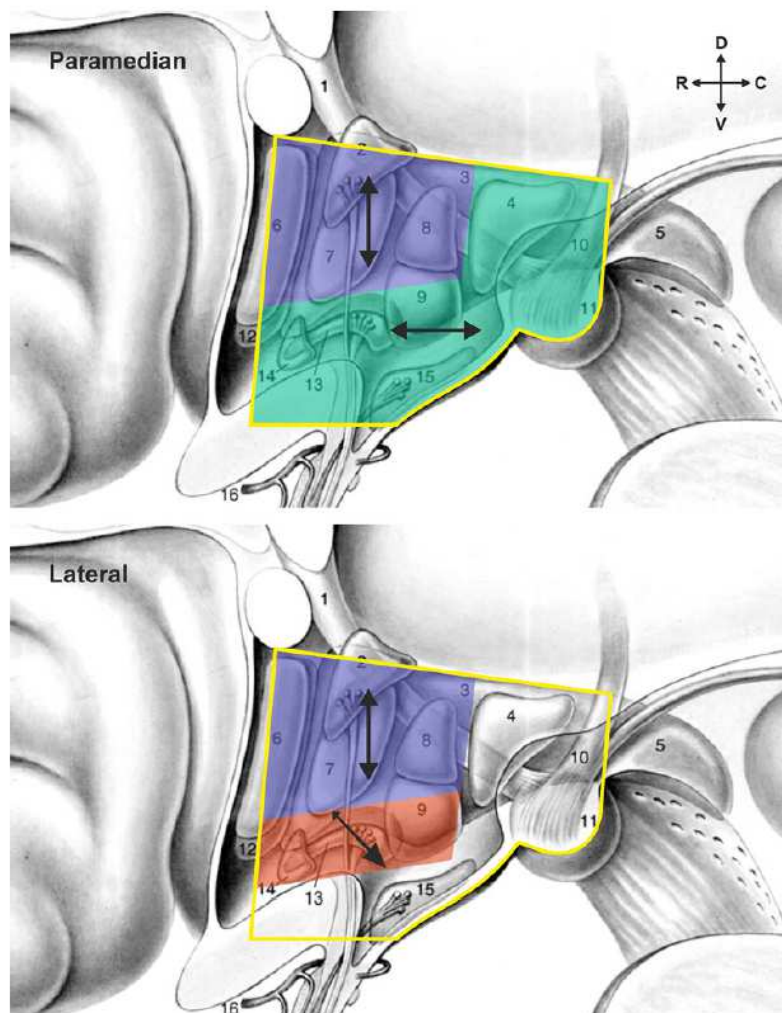


caudal medulla oblongata. The fornix is a large fiber bundle that extends from the hippocampus in an arch-like fashion to the septal region and hypothalamus. The final segment (column of the fornix, #1 in Figs. 4, 5) descends through the hypothalamus and terminates largely in the mammillary body. The mamillothalamic tract contains part of the efferents of the mammillary body. It terminates in the anterior thalamic nucleus.

Table 4 shows the efferents and afferents of each hypothalamic subnucleus. Note that these data are based on invasive anterograde and retrograde tract tracing studies in laboratory animals which are still the gold standard for mapping anatomical connections in the brain. The key point is that the connections of all subnuclei form a spatially largely overlapping (and not disparate!) network of fibers running rostrally (e.g., to the septal nuclei), caudally (e.g., to a wide variety of nuclei in the brain stem), medially (e.g., intrahypothalamic connections), laterally (e.g., to the amygdala), dorsally (e.g., to the thalamus and neocortex), and ventrally (e.g., to the pituitary gland). Figures 10.2 (on page 295) and 10.3 (on page 297) in Nieuwenhuys et al. [45] provide a very clear graphical presentation of this densely interconnecting and overlapping network of afferent and efferent connections. It is plausible to assume that the 3-D orientation of these fibers leaving or entering a given subnucleus is also preserved within the nucleus itself (where the cells of origin and

terminations, respectively, of these fibers are actually located). This, however, means that structurally separating (e.g., with a clustering algorithm) these subnuclei based on solely direction-dependent aspects of the microstructure (and this is the only information extracted by diffusion-weighted imaging) is extremely challenging. The situation is much easier elsewhere in the brain where adjacent brain structures with disparate connectivity profiles exist. There, this technique can produce very convincing results. A good example is the supplementary motor area (SMA) proper and area pre-SMA. Both areas lie next to each other on the mesial aspect of the frontal lobe rostral to the primary motor cortex. Invasive tract tracing studies in macaque monkeys have shown that SMA proper and pre-SMA markedly differ from each other in their cortical and sub-cortical connections [38, 41, 49]. Not surprising that their presumed homologs in the human mesial frontal cortex (human SMA proper and pre-SMA) can be very clearly separated from each other with a diffusion-weighted imaging-based clustering approach [26, 29, 44]. In the hypothalamus, however, with its largely overlapping fiber architecture, it is quite unlikely that a 1:1 mapping of each subnucleus will be feasible with diffusion-weighted imaging alone in the near future—neither with our relatively simplistic single-tensor model nor with more sophisticated modeling approaches commonly referred to as high angular resolution diffusion imaging [HARDI; cf. 28]. A promising

Fig. 5 Borders of the hypothalamus mask (yellow lines) and hypothalamic subdivisions (blue, green, and red compartments) in a paramedian (top) and more lateral (bottom) sagittal plane schematically superimposed on the anatomical drawing shown in Fig. 4. Arrows mark principal diffusion direction within each subdivision. C caudal, D dorsal, R rostral, V ventral



way to improve this in the future would be to increase the dimensionality of the mapping strategy, for example, by combining diffusion-weighted imaging with MR sequences that extract further quantitative information on gray matter microstructure such as a modified magnetization-prepared rapid gradient echo (so-called MP2RAGE) sequence [40] that reflects structural differences in myeloarchitecture [19]. It also has to be emphasized that a vulnerable co-registration of MRI and DTI data could not be excluded by the present method. Therefore, further studies should apply combined DTI-based clustering and tractography to even better discriminate the region of interest [8, 37].

Despite these limitations, however, we managed to cluster our hypothalamic ROI into an arrangement of

subdivisions that is (i) reproducible and (ii) anatomically coherent across hemispheres and subjects, even if the present study does not allow to determine the exact number of hypothalamic subregions in humans.

Figure 5 shows a schematic superimposition of the ROI (borders marked in yellow) and its three subdivisions (transparent polygons) onto the microanatomical map of the hypothalamus shown in Fig. 4. Since the anatomical map is drawn in a pseudo-3-D format, it can be combined with the parcellation result both in a paramedian section (i.e., a sagittal section close to the midline, Fig. 5, top panel) and in a sagittal section further lateral (Fig. 5, bottom panel). Combining our data and findings from Lemaire et al. [36], we suggest the following interpretation: The

Table 4 Hypothalamic subnuclei: efferents and afferents (based on tract tracing data from the animal literature, numbers in parentheses refer to the corresponding structures in Figs. 4 and 5, table rearranged from [45])

Efferents to	Afferents from
<i>Medial preoptic nucleus (#6)</i>	
Lateral septal nucleus	Lateral septal nucleus
Thalamus	Amygdala
Zona incerta	Periaqueductal gray
Periaqueductal gray	Parabrachial nucleus
Ventral tegmental area	Dorsal raphe nuclei
Dorsal raphe nuclei	Noradrenergic brain stem cell groups
Mesencephalic locomotor region	
<i>Lateral preoptic nucleus (#12)</i>	
Nucleus of the diagonal band	Hippocampal subicular cortex
Dorsal raphe nuclei	Bed nucleus of stria terminalis
	Dorsal raphe nuclei
<i>Paraventricular nucleus (#2)</i>	
Neurohypophysis	Bed nucleus of stria terminalis
Parabrachial nucleus	Parabrachial nucleus
Dorsal vagal complex	Dorsal raphe nuclei
Locus coeruleus	Noradrenergic brain stem cell groups
Ventrolateral medullary reticular formation	Adrenergic brain stem cell groups
Spinal cord	Nucleus of solitary tract
	Ventrolateral medullary reticular formation
	Spinal nucleus of trigeminal nerve
<i>Suprachiasmatic nucleus (#14)</i>	
–	Retina
	Dorsal raphe nuclei
	Spinal nucleus of trigeminal nerve
<i>Anterior hypothalamic nucleus (#7)</i>	
Lateral septal nucleus	Neocortex
Thalamus	Lateral septal nucleus
Ventrolateral medullary reticular formation	Amygdala
	Periaqueductal gray
	Dorsal raphe nuclei
<i>Lateral hypothalamic area (#3)</i>	
Neocortex	Neocortex
Medial septal nucleus	Hippocampal subicular cortex
Amygdala	Amygdala
Nucleus of the diagonal band	Bed nucleus of stria terminalis
Substantia innominata	Nucleus accumbens
Thalamus	Periaqueductal gray
Periaqueductal gray	Parabrachial nucleus
Parabrachial nucleus	Dorsal raphe nuclei

Table 4 continued

Efferents to	Afferents from
Dorsal vagal complex	Noradrenergic brain stem cell groups
Dorsal raphe nuclei	Nucleus of solitary tract
Rhombencephalic reticular formation	Spinal nucleus of trigeminal nerve
Ventrolateral medullary reticular formation	
Spinal cord	
<i>Supraoptic nucleus (#13)</i>	
Neurohypophysis	Bed nucleus of stria terminalis
	Noradrenergic brain stem cell groups
	Adrenergic brain stem cell groups
	Ventrolateral medullary reticular formation
<i>Infundibular nucleus (#15)</i>	
Median eminence	–
<i>Dorsomedial nucleus (#8)</i>	
Periaqueductal gray	Bed nucleus of stria terminalis
Ventral tegmental area	Periaqueductal gray
Locus coeruleus	Parabrachial nucleus
Spinal cord	Nucleus of solitary tract
	Spinal nucleus of trigeminal nerve
<i>Ventromedial nucleus (#9)</i>	
Lateral septal nucleus	Neocortex
Amygdala	Lateral septal nucleus
Bed nucleus of stria terminalis	Amygdala
Substantia innominata	Periaqueductal gray
Thalamus	Parabrachial nucleus
Zona incerta	
Periaqueductal gray	
Mesencephalic reticular formation	
<i>Posterior hypothalamic nucleus (#4)</i>	
Neocortex	Neocortex
Hippocampus	Periaqueductal gray
Dorsal vagal complex	Parabrachial nucleus
Dorsal raphe nuclei	Noradrenergic brain stem cell groups
Ventrolateral medullary reticular formation	Spinal nucleus of trigeminal nerve

anterior cluster (blue with dorsoventral principal diffusion direction) overlaps with the paraventricular, anterior, and dorsomedial hypothalamic nucleus and partly with the lateral hypothalamic area. A significant contribution toward the dorsoventral principal diffusion direction comes from major fiber tracts within this compartment that run

in the same direction: the hypothalamo-hypophyseal projection, column of the fornix, and parts of the stria terminalis. The lateral cluster (red with mediolateral principal diffusion direction) overlaps with the ventromedial and supraoptic nucleus and partly with the lateral hypothalamic area. Fiber tracts contributing to the mediolateral diffusion direction are the supraoptic commissures and the subnuclear system. The posteromedial cluster (green with rostro-caudal principal diffusion direction) overlaps with the suprachiasmatic, infundibular, ventromedial, posterior hypothalamic, and medial and lateral mammillary nucleus. Fiber tracts contributing to the rostro-caudal diffusion direction are the medial forebrain bundle and dorsal longitudinal fascicle.

The findings of our study provide a good basis for further neuropsychiatric research on structure and volume of distinct diencephalic regions which have already been shown to be of functional importance for affect regulation [18, 60]. Indirect findings of the neighboring third ventricle already suggested a structural impairment of the hypothalamus in mood disorders [4]. Seeking macrostructural changes of the human hypothalamus, Bielau et al. [9] determined *postmortem* volumes in patients with uni- and bipolar depression. Group comparisons showed the strongest effect ($f = 0.56$; -15.5%) for the hypothalamic region in bipolar I disorder. The major depressive group also showed a trend toward volume decrease of -9.5% ($f = 0.36$, medium effect), but this was not significant due to the small sample size. In contrast, the only two *in vivo* studies of the human hypothalamus in mood disorders published so far do not allow definitive conclusions to be drawn due to inherent methodological problems. The first study by Dupont et al. [17] defined a region of interest encompassing the hypothalamic gray matter, mammillary bodies, but also the septal nuclei. The second study by Pinilla [46], using an exploratory whole-brain voxel-wise analysis in healthy controls and patients with major depression, claimed to have found a significant volume decrease in the patient group with peak differences in the hypothalamus (coordinates (x, y, z) $-6, 2, -9$ in the left and $9, 2, -9$ in the right hemisphere). A reanalysis of the data (reviewed in [52]), however, found the peak difference to lie in the white matter with the lentiform nucleus as the nearest gray matter structure.

Volumetric changes in the hypothalamus exist in affective disorders, but it is unclear whether these abnormalities are restricted to specific hypothalamic subregions since, up to now, a fine-grained morphological analysis of the hypothalamus *in vivo* has not been feasible. However, in patients with mood disorders, distinct neurocognitive dysfunctions such as dysregulation of vigilance or wakefulness may be hypothesized to correlate with the volume of specific hypothalamic subdivisions [22, 55]. This assumption is based on previous

work on impaired orexinergic neurotransmission which is restricted to the lateral hypothalamus as demonstrated in narcolepsy. Since disruption of the sleep and wake cycle is a potential major feature of mood disorders, future studies are warranted. Moreover, volume changes in hypothalamic subdivisions may be investigated with respect to neurochemical markers such as cerebrospinal fluid orexin levels, recently studied in patients with manic episodes [53, 54].

In summary, this is to our best knowledge the first study that attempts a delineation of hypothalamic subdivisions by clustering diffusion-weighted MRI data. Although the definition of the hypothalamus mask is subjective, a high degree of reliability can be achieved by adhering to a carefully selected list of predefined anatomical landmarks. Once applied in a larger sample of neuropsychiatric patients, a structural analysis of the hypothalamus should contribute to a better understanding of the pathogenesis of affective disorders.

Acknowledgments Part of this work was supported by the FET project CONNECT of the European Union (<http://www.brain-connect.eu>).

Conflict of interest None.

References

- Alsop DC (1997) The sensitivity of low flip angle RARE imaging. *Magn Reson Med* 37:176–184
- Bao AM, Meynen G, Swaab DF (2008) The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev* 57:531–553
- Baroncini M, Jissendi P, Balland E, Besson P, Pruvo JP, Francke JP, Dewailly D, Blond S, Prevot V (2012) MRI atlas of the human hypothalamus. *Neuroimage* 59:168–180
- Baumann B, Bogerts B (2001) Neuroanatomical studies on bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 178:S142–S147
- Beaulieu C (2002) The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system: a technical review. *NMR Biomed* 15:435–455
- Bernstein HG, Keilhoff G, Steiner J, Dobrowolny H, Bogerts B (2010) The hypothalamus in schizophrenia research: no longer a wallflower existence. *Open Neuroendocrinol J* 3:59–67
- Bernstein HG, Klix M, Dobrowolny H, Brisch R, Steiner J, Bielau H, Gos T, Bogerts B (2012) A postmortem assessment of mammillary body volume, neuronal number and densities, and fornix volume in subjects with mood disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262:637–646
- Besseling RMH, Jansen JFA, Overvliet GM, Vaessen MJ, Braakman HMH, Hofman PAM, Aldenkamp AP, Backes WH (2012) Tract specific reproducibility of tractography based morphology and diffusion metrics. *PLoS One* 7:e34125
- Bielau H, Trübner K, Krell D, Agelink MW, Bernstein HG, Stauch R, Mawrin C, Danos P, Gerhard L, Bogerts B, Baumann B (2005) Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders: a postmortem study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255:401–412
- Braak H, Braak E (1987) The hypothalamus of the human adult: chiasmatic region. *Anat Embryol (Berl)* 175:315–330
- Braak H, Braak E (1992) Anatomy of the human hypothalamus (chiasmatic and tuberal region). In: Swaab DF, Hofman MA, Mirmiran M, Ravid R, Van Leeuwen FW (eds) *Progress in brain research*. Elsevier, Amsterdam, pp 3–16

12. Busse S, Bernstein HG, Busse M, Bielau H, Brisch R, Mawrin C, Müller S, Samyai Z, Gos T, Bogerts B, Steiner J (2012) Reduced density of hypothalamic VGF-immunoreactive neurons in schizophrenia: a potential link to impaired growth factor signaling and energy homeostasis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262:365–374
13. Crosby EC, Woodburne RT (1939) The comparative anatomy of the preoptic area and the hypothalamus. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 20:52–169
14. Doran M, Hajnal JV, Van Bruggen N, King MD, Young IR, Bydder GM (1990) Normal and abnormal white matter tracts shown by MR imaging using directional diffusion weighted sequences. *J Comput Assist Tomogr* 14:865–873
15. Draganski B, Geisler P, Hajak G, Schuierer G, Bogdahn U, Winkler J, May A (2002) Hypothalamic gray matter changes in narcoleptic patients. *Nat Med* 8:1186–1188
16. Drevets WC, Price JL, Furey ML (2008) Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 213:93–118
17. Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC (1995) Magnetic resonance imaging and mood disorders: localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 52:747–755
18. Georgiadis JR, Farrell MJ, Boessen R, Denton DA, Gavrilescu M, Kortekaas R, Renken RJ, Hoogduin JM, Egan GF (2010) Dynamic subcortical blood flow during male sexual activity with ecological validity: a perfusion fMRI study. *Neuroimage* 50:208–216
19. Geyer S, Weiss M, Reimann K, Lohmann G, Tumer R (2011) Microstructural parcellation of the human cerebral cortex: from Brodmann's post-mortem map to in vivo mapping with high-field magnetic resonance imaging. *Front Hum Neurosci* 5:19
20. Goldstein JM, Seidman LJ, Makris N, Ahern T, O'Brien LM, Caviness VS, Kennedy DN, Faraone SV, Tsuang MT (2007) Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biol Psychiatry* 61:935–945
21. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, Kiefer B, Haase A (2002) Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 47:1202–1210
22. Hegerl U, Wilk K, Olbrich S, Schoenknecht P, Sander C (2012) Hyperstable regulation of vigilance in patients with major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 13:436–446
23. Hofman MA, Swaab DF (1992) The human hypothalamus: comparative morphometry and photoperiodic influences. In: Swaab DF, Hofman MA, Mirmiran M, Ravid R, Van Leeuwen FW (eds) *Progress in brain research*. Elsevier, Amsterdam, pp 133–149
24. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S (2002) Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 17:825–841
25. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM (2012) FSL. *Neuroimage* 62:782–790
26. Johansen-Berg H, Behrens TEJ, Robson MD, Drobnjak I, Rushworth MFS, Brady JM, Smith SM, Higham DJ, Matthews PM (2004) Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:13335–13340
27. Johansen-Berg H, Behrens TEJ, Sillery E, Ciccarelli O, Thompson AJ, Smith SM, Matthews PM (2005) Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus. *Cereb Cortex* 15:31–39
28. Jones DK, Knösche TR, Tumer R (2012) White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.081
29. Klein JC, Behrens TEJ, Robson MD, Mackay CE, Higham DJ, Johansen-Berg H (2007) Connectivity-based parcellation of human cortex using diffusion MRI: establishing reproducibility, validity and observer independence in BA 44/45 and SMA/pre-SMA. *Neuroimage* 34:204–211
30. Koutcherov Y, Mai JK, Paxinos G (2003) Hypothalamus of the human fetus. *J Chem Neuroanat* 26:253–270
31. Kwon HG, Byun WM, Ahn SH, Son SM, Jang SH (2011) The anatomical characteristics of the stria terminalis in the human brain: a diffusion tensor tractography study. *Neurosci Lett* 500:99–102
32. Le Bihan D (2003) Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 4:469–480
33. Le Gros Clark WE (1936) The topography and homologies of the hypothalamic nuclei in man. *J Anat* 70:203–214
34. Le Gros Clark WE (1938) Morphological aspects of the hypothalamus. In: Le Gros Clark WE, Beattie J, Riddoch G, Dott NM (eds) *The hypothalamus: morphological, functional, clinical and surgical aspects*. Oliver and Boyd, Edinburgh, pp 1–68
35. Le Roux P, Hinks RS (1993) Stabilization of echo amplitudes in FSE sequences. *Magn Reson Med* 30:183–190
36. Lemaire JJ, Frew AJ, McArthur D, Gorgulho AA, Alger JR, Salomon N, Chen C, Behnke EJ, De Salles AAF (2011) White matter connectivity of human hypothalamus. *Brain Res* 1371:43–64
37. Li M, He HG, Shi W, Li J, Lv B, Wang CH, Miao QW, Wang ZC, Wang NL, Walter M, Sabel BA (2012) Quantification of the human lateral geniculate nucleus in vivo using MR imaging based on morphometry: volume loss with age. *Am J Neuroradiol* 33:915–921
38. Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G (1993) Cortico-cortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 338:114–140
39. Mai JK, Paxinos G, Voss T (2008) *Atlas of the human brain*, 3rd edn. Elsevier, Academic Press, Amsterdam
40. Marques JP, Kober T, Krueger G, van der Zwaag W, van de Moortele PF, Gruetter R (2010) MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T₁-mapping at high field. *Neuroimage* 49:1271–1281
41. Matelli M, Luppino G (1996) Thalamic input to mesial and superior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 372:59–87
42. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, Tsuruda J, Norman D (1990) Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 176:439–445
43. Mugler JP, Brookeman JR (1990) Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magn Reson Med* 15:152–157
44. Nanetti L, Cerliani L, Gazzola V, Renken R, Keysers C (2009) Group analyses of connectivity-based cortical parcellation using repeated *k*-means clustering. *Neuroimage* 47:1666–1677
45. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C (2008) *The human central nervous system*, 4th edn. Springer, Berlin
46. Pinilla BP (2009) Auswirkungen der unipolar depressiven Störung auf strukturelle Gehirnveränderungen in der Voxel-based-NMR-Morphometry und auf "hippocampuspezifische" kognitive Leistungen. Dissertation, Charité, Berlin
47. Price JL, Drevets WC (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 35:192–216
48. Reese TG, Heid O, Weisskoff RM, Wedeen VJ (2003) Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. *Magn Reson Med* 49:177–182
49. Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M (1996) The classic supplementary motor area is formed by two independent areas. In: Lüders HO (ed) *Supplementary sensorimotor area*. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 45–56

50. Saeki N, Kansaku K, Higuchi Y, Kawano K, Iijima T, Inoue N, Yamaura A (2001) Demonstration of the post commissural fibres of the fornix in short-inversion time inversion-recovery imaging on a high-field system. *Neuroradiology* 43:547–550
51. Saper CB (2012) Hypothalamus. In: Mai JK, Paxinos G (eds) *The human nervous system*, 3rd edn. Elsevier, Academic Press, Amsterdam, pp 548–583
52. Schindler S, Geyer S, Strauß M, Anwander A, Hegerl U, Turner R, Schönknecht P (2012) Structural studies of the hypothalamus and its nuclei in mood disorders. *Psychiatry Res* 201:1–9
53. Schmidt FM, Brügel M, Kratzsch J, Strauß M, Sander C, Baum P, Thiery J, Hegerl U, Schönknecht P (2010) Cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) levels in mania compared to unipolar depression and healthy controls. *Neurosci Lett* 483:20–22
54. Schmidt FM, Arendt E, Steinmetzer A, Bruegel M, Kratzsch J, Strauß M, Baum P, Hegerl U, Schönknecht P (2011) CSF-hypocretin-1 levels in patients with major depressive disorder compared to healthy controls. *Psychiatry Res* 190:240–243
55. Schönknecht P, Olbrich S, Sander C, Spindler P, Hegerl U (2010) Treatment of acute mania with modafinil monotherapy. *Biol Psychiatry* 67:e55–e57
56. Solano-Castiella E, Anwander A, Lohmann G, Weiss M, Docherty C, Geyer S, Reimer E, Friederici AD, Turner R (2010) Diffusion tensor imaging segments the human amygdala in vivo. *Neuroimage* 49:2958–2965
57. Stephan H, Frahm H, Baron G (1981) New and revised data on volumes of brain structures in insectivores and primates. *Folia Primatol (Basel)* 35:1–29
58. Talairach J, Tournoux P (1988) *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Thieme, Stuttgart
59. Toni R, Malaguti A, Benfenati F, Martini L (2004) The human hypothalamus: a morpho-functional perspective. *J Endocrinol Invest* 27:73–94
60. Walter M, Bermpohl F, Mouras H, Schiltz K, Tempelmann C, Rotte M, Heinze HJ, Bogerts B, Northoff G (2008) Distinguishing specific sexual and general emotional effects in fMRI: sub-cortical and cortical arousal during erotic picture viewing. *Neuroimage* 40:1482–1494
61. Wiegell MR, Tuch DS, Larsson HBW, Wedeen VJ (2003) Automatic segmentation of thalamic nuclei from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 19:391–401
62. Young JK, Stanton GB (1994) A three-dimensional reconstruction of the human hypothalamus. *Brain Res Bull* 35:323–327

Anlage 2: Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum/-ort 15.April 1986 in Rochlitz

Ausbildung

06/04 Abitur (Note 1,6) am Johann-Mathesius-Gymnasium Rochlitz

10/05-12/12 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig und
Université Claude-Bernard Lyon (02-07/11)

Note 2,83

Approbation 01/13

Publikationen

Schönknecht, Peter; Anwander, Alfred; Petzold, Friederike;
Schindler, Stephanie; Knösche, Thomas R.; Möller, Harald E. et
al. (2013): Diffusion imaging-based subdivision of the human
hypothalamus: a magnetic resonance study with clinical implica-
tions. In: European Archives of Psychiatry and Clinical Neuros-
cience 263(6), S.497-508.

Poster

12/09 DGPPN Berlin

06/10 HBM Barcelona

Anlage 3: Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

Anlage 4: Danksagung

Ich möchte einigen Menschen meinen tiefen Dank zum Ausdruck bringen, ohne deren Unterstützung und Begleitung ich diese Arbeit nicht hätte meistern können.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Peter Schönknecht für die Initiierung dieses hochinteressanten Forschungsprojekts, zu dem ich den vorliegenden Beitrag leisten durfte. Besonders für die motivierende und ansteckende Begeisterung, ebenso wie für die schnelle und freundliche Unterstützung bei fachlichen sowie organisatorischen Fragen möchte ich mich bedanken.

Ich danke Herrn PD Dr. Stefan Geyer als zweiten Begründer des Projekts für seine Zeit, Mühe und Vertrauen. Während der Zusammenarbeit mit ihm als erfahrenen Wissenschaftler an einer exzellenten Forschungseinrichtung konnte ich wertvolle Erfahrungen sammeln, wobei mir seine strukturierte und sorgfältige Arbeitsweise stets zum Vorbild gereicht hat.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Alfred Anwander, der mir stets bei sämtlichen Problemen schnell und konstruktiv weiterhalf und der es verstand, Programmiersprache und –anwendungen gut begreiflich zu machen.

Ich möchte mich besonders bei meinem besten Freund Patrick Peters bedanken, der mich bestärkt und ermutigt und mich zur Bibliothek, in die Mensa und auf allen anderen Wegen begleitet hat.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, Constanze Petzold, Kristian Reinhold, Irmgard und Max Nitsche, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben. Ihnen sei die vorliegende Arbeit von ganzem Herzen gewidmet.