

Aus dem
Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München
kommissarischer Vorstand Prof. Dr. med. M. Graw

**IMMUNHISTOCHEMISCHE UND MORPHOMETRISCHE
UNTERSUCHUNGEN ZUM REAKTIONSMUSTER VON
ASTROGLIA UND MIKROGLIA IM GYRUS CINGULI
BEI ENDOGENEN PSYCHOSEN.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stephanie Natascha Hügenell
aus
München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Büttner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Brigitta Bondy

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Schizophrenie.....	6
1.1.1 Allgemeines.....	6
1.1.2 Neuropathologie.....	7
1.2 Depression.....	14
1.2.1 Allgemeines.....	14
1.2.2 Neuropathologie.....	15
1.3 Bipolare Erkrankung.....	17
1.3.1 Allgemeines.....	17
1.3.2 Neuropathologie.....	18
1.4 Gyrus cinguli.....	21
1.4.1 Anatomie und Funktion.....	21
1.4.2 Neuropathologie.....	23
1.5 Zelltypen und ihre Funktion.....	27
1.5.1 Astrozyten.....	27
1.5.2 Mikroglia.....	30
1.6 Fragestellung.....	32
2. Material und Methoden.....	33
2.1 Untersuchungsmaterial.....	33
2.2 Untersuchungen.....	34
2.2.1 Immunhistochemische Untersuchungen.....	34
2.2.2 Morphometrische Auswertung.....	37
2.2.2.1 Graue Substanz.....	37
2.2.2.2 Weiße Substanz.....	38
2.2.3 Rating.....	39
2.2.4 Statistische Auswertung.....	39
3. Ergebnisse.....	40
3.1 Schizophrenie.....	42
3.1.1 Graue Substanz.....	43
3.1.2 Weiße Substanz.....	43
3.2 Bipolare Erkrankung.....	44
3.2.1 Graue Substanz.....	45
3.2.2 Weiße Substanz.....	45
3.3 Depression.....	46
3.3.1 Graue Substanz.....	47
3.3.2 Weiße Substanz.....	47

3.4 Rating.....	48
3.5 Vergleich graue – weiße Substanz.....	50
3.6 Einflussgrößen.....	51
3.7 Astroglia-Mikroglia-Interaktionen: Korrelation der gemessenen Parameter.....	54
4. Diskussion.....	57
4.1 Stichprobe.....	57
4.2 Methode.....	58
4.3 Ergebnisse.....	60
4.3.1 Gliazelldichte allgemein.....	60
4.3.2 Astrozyten.....	63
4.3.2.1 GFAP – glial fibrillary acidic protein.....	63
4.3.2.2 S100a1.....	70
4.3.2.3 S100b.....	71
4.3.3 Mikroglia.....	73
4.3.3.1 HLA-DR.....	73
4.3.3.2 CD68.....	75
4.3.4 Vergleich graue – weiße Substanz.....	76
4.3.5 Einflussgrößen.....	77
4.3.6 Astroglia-Mikroglia-Interaktionen: Korrelation der gemessenen Parameter.....	77
5. Zusammenfassung.....	78
6. Literaturverzeichnis.....	80
7. Anhang.....	96
7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	96
7.2 Chemikalien.....	97
7.3 Ergebnisse (Tabellen).....	98
8. Danksagung.....	113
9. Lebenslauf.....	114

1. Einleitung

Die Gruppe der endogenen, auch nicht-organischen oder körperlich nicht begründbaren, Psychosen setzt sich zusammen aus der schizophrenen Psychose (Schizophrenie), den affektiven Psychosen (Depression, Manie, bipolare oder manisch-depressive Erkrankung) und der schizoaffectiven Psychose, einer Zwischenform mit schizophrenen und affektiven Komponenten.

Im Folgenden soll auf die drei großen Erkrankungen aus dieser Gruppe, die Schizophrenie, die Depression und die bipolare Störung näher eingegangen werden.

Am Ende des Kapitels 1.3.2 findet sich die Tabelle 1.1 mit einer groben Zusammenfassung der wichtigsten neuropathologischen Befunde, die in der im Text zitierten Literatur zu finden sind. Sie soll eine Übersicht darstellen und hat keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit der Ergebnisse, da hierzu der Text dienen soll.

1.1 Schizophrenie

1.1.1 Allgemeines

Der Begriff der Schizophrenie wurde erstmals 1911 von Bleuler für das zuvor von Kraepelin als „Dementia praecox“ (vorzeitige Verblödung) bezeichnete Krankheitsbild eingeführt. Er wollte damit die bei den betroffenen Patienten vorherrschende Bewusstseinspaltung zum Ausdruck bringen.

Die Prävalenz der Schizophrenie beträgt 0,5 bis 1%; das Lebenszeitrisko der Durchschnittsbevölkerung liegt bei 1%. Es gibt keinen Häufigkeitsunterschied in Bezug auf das Geschlecht. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die

Erkrankung ist mit einem hohen Suizidrisiko von etwa 10% vergesellschaftet (Möller et al. 2005).

Die Schizophrenie ist eine Psychose mit einem sehr breiten Spektrum an Symptomen, wobei man Positiv- von Negativsymptomen unterscheidet. Nach der ICD-10 (International Classification of Diseases, 10. Version) sind die Haupt-Positivsymptome Halluzinationen, Wahn, formale Denkstörung, desorganisiertes oder katatonisches Verhalten, und die Haupt-Negativsymptome Alogie (Verarmung der Sprache), affektive Abstumpfung, Anhedonie (Verlust der Lebensfreude) und verminderte Willenskraft. Von den Symptomen müssen je zwei für mindestens einen Monat vorhanden sein, wobei eine organische Ursache ausgeschlossen werden muss. Der Unterschied zur Definition durch die DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Version) besteht im Wesentlichen darin, dass die Symptome hier für 6 Monate bestehen müssen und auch eine Minderung der Arbeitsfähigkeit auftritt (Andreasen 1995).

1.1.2 Neuropathologie

Bisher gibt es für die Schizophrenie noch keine definierten neuropathologischen Veränderungen (Halliday 2001, Powers 1999, Harrison 1999), allerdings sollen vor allem Hippocampus, Amygdala, Parahippocampus, superiorer temporaler Gyrus, frontaler Cortex und Thalamus (Falkai et al. 2001, Halliday 2001, Powers 1999) sowie Corpus callosum, entorhinaler Cortex, periventrikuläre Strukturen und Basalganglien (Harrison 1999) beeinträchtigt sein. Es wird auch von einer 'fronto-temporalen Netzwerkstörung' gesprochen (Falkai et al. 2001). Nach heutigen Erkenntnissen soll der Schizophrenie keine neurodegenerative Ätiopathogenese, sondern vielmehr eine Entwicklungsstörung (Bogerts 1997, Harrison 1999, Iritani 2007) zugrunde liegen, wie etwa

Zellmigrationsabnormalitäten im fetalen Gehirn (Falkai et al. 2001, Pearlson 2000). Die bei dem Krankheitsbild vorliegenden kognitiven Beeinträchtigungen sind wohl nicht auf Veränderungen wie bei der Alzheimer Demenz oder bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen zurückzuführen (Arnold et al. 1996, 1998, Harrison 1999).

Die vorherrschenden neuropathologischen Befunde an Gehirnen schizophrener Patienten sind eine Abnahme des Gehirnvolumens, eine Ventrikelerweiterung und eine Aufhebung der Asymmetrie. Gehirnvolumenreduktionen wurden sowohl global (Bogerts 1999, Fallon et al. 2003, Halliday 2001, Lawrie und Abukmeil 1998, Kasai et al. 2002, Pearlson 2000), als auch speziell in kortikalen Assoziationsgebieten (Bilder et al. 1994, Harrison 1999, Powers 1999), im orbitofrontalen Cortex (Cotter et al. 2001a, Rajkowska et al. 1999b) oder im Hippocampus (Harrison 1999) beschrieben.

Volumenreduktion

Die cortikale Dicke war dabei um bis zu 5% reduziert (Halliday 2001, Pearlson 2000). Zusätzlich sind Rindenstrukturveränderungen (Fallon et al. 2003, Harrison 1999) und abnormale strukturelle Befunde im limbischen System (Bogerts 1999, Falkai et al. 2001) beschrieben. Als Erklärung für diese Volumenreduktion werden ein reduziertes Neuropil (=Gesamtheit der Zellzwischenräume) (Harrison 1999, Kasai et al. 2002, Pearlson 2000, Selemon et al. 1995, 1998) und eine reduzierte Neuronengröße (Harrison 1999, Powers 1999) gesehen, allerdings gibt es keinen Nachweis für einen Zelltod oder einen Neuronenverlust (Halliday 2001, Harrison 1999, Lim et al. 1998, Pearlson 2000, Powers 1999).

Ventrikelerweiterung

In der Literatur findet man eine Vielzahl von Nachweisen für eine Ventrikelerweiterung (Bruton et al. 1990, Falkai et al. 2001, Fallon et al. 2003, Halliday 2001, Harrison 1999, Johnstone et al. 1976, Pearlson 2000, Powers 1999, Roberts et al. 1993), insbesondere der

lateralen und des 3. Ventrikels sowie der kortikalen Sulci, was ebenfalls für eine kortikale Atrophie spricht (Bogerts 1999, Falkai et al. 2001, Raz 1993).

Aufhebung der Asymmetrie

Weiterhin kommt es bei der Schizophrenie zu einer Aufhebung der physiologischen Asymmetrie (Bilder et al. 1994, Harrison 1999, Powers 1999) des Frontal- und Occipitallappens (Bogerts 1999, Falkai et al. 1995); bei Gesunden ist jeweils der rechte Lappen größer als der linke. Auch im Planum temporale kann es sein, dass die Symmetrie aufgehoben oder sogar umgekehrt ist, jedoch ist hier in der Mehrzahl der Fälle die linke Hälfte größer (Barta et al. 1997, Falkai et al. 1995, 2001, Kasai et al. 2002, Kwon et al. 1999, Petty et al. 1995).

Bei bis zu 25% der schizophrenen Patienten mit Erkrankungsbeginn nach dem 45. Lebensjahr lassen sich kortikale oder subkortikale Infarkte nachweisen (Falkai et al. 2001). Zudem konnte auch ein erhöhtes Liquorvolumen beobachtet werden (Lim et al. 1998, Powers 1999, Zipursky et al. 1998).

Astrogliose

Auf Zellebene gibt es in verschiedenen Hirnarealen keinen Anhalt für eine Astrogliose (Astrozytenvermehrung) bei Schizophrenen versus Kontrollen (Falkai et al. 1999, Kasai et al. 2002, Powers 1999), was gegen eine neurodegenerative Pathogenese der Schizophrenie sprechen soll. Kasai et al. (2002) berichtet von erniedrigter Neuronendichte, Pyramidenzellorganisation und veränderten Neurotransmitterrezeptoren, außerdem wurden Änderungen der synaptischen, dendritischen und axonalen Organisation festgestellt (Harrison 1999).

Cortex

Kortikal wurde jedoch eine verminderte Gliazellichte gefunden (Cotter et al. 2001a,b). Es hat sich ferner gezeigt, dass frontal in Area 9, insbesondere in Schicht III-VI, mehr

Neuronen vorkommen und gleichzeitig die Rindendicke abnimmt (Powers 1999, Selemon et al. 1995). Andere Autoren beschrieben allerdings eine Neuronenzahlabnahme (Benes et al. 1986, 1991, Falkai et al. 2001, Goldman-Rakic und Selemon 1997) und auch zytoarchitektonische Veränderungen (Colon 1972, Selemon et al. 1995). Darüber hinaus konnten im frontalen Cortex eine reduzierte Zelldichte, Zellgröße und Anzahl von Intermediär-neuronen nachgewiesen werden (Benes et al. 1991, Iritani 2007, Rajkowska et al. 1998, Selemon et al. 1995).

Präfrontaler Cortex

Im präfrontalen Cortex belegen Untersuchungen eine verringerte Markierung der an Blutgefäße angrenzenden Astrozyten mit phosphoryliertem GFAP (glial fibrillary acidic protein, ein immunhistochemischer Marker für Astrozyten) (Webster et al. 2001), eine reduzierte Neuronengröße in Schicht III (Fallon et al. 2003, Rajkowska et al. 1998), eine verringerte Gliazelldichte (Cotter et al. 2001b), eine leichte Cortexverdünnung, eine verringerte Neuronengröße und eine Zunahme der Dichte kleiner Neuronen bei unveränderter Neuronenzahl (Kasai et al. 2002, Pearlson 2000, Selemon et al. 1995, 1998, Selemon und Goldman-Rakic 1999). In der Literatur findet man außerdem abnormale oder zahlenmäßig reduzierte synaptische Verbindungen (Harrison 1999, Kasai et al. 2002, Pearlson 2000), eine verringerte Somagröße der Pyramidenzellneuronen in Schicht III (Kasai et al. 2002, Pierri et al. 2001, Rajkowska et al. 1998), sowie Abnormalitäten der Gyrifizierung (höherer Gyrifizierungsindex) bei Männern und eine Zunahme der Neuronenzelldichte (Kasai et al. 2002, Vogelely et al. 2000).

Temporallappen

In einem Review fasst Iritani (2007) die wichtigsten Veränderungen bei der Schizophrenie zusammen und beschreibt im Temporallappen eine Volumenreduktion (Bogerts et al. 1985), Neuronenzahländerung (Falkai und Bogerts 1986), Dichteänderung (Jeste und Lohr

1989) und Größenänderung (Zaidel et al. 1997) der Neuronen, zytoarchitektonische Störungen (Arnold et al. 1991), Veränderung der neuronalen Anordnung (Altshuler et al. 1987), und ektope Neurone (Akbarian et al. 1993). Es kommt zu einer Reduktion des Volumens im Temporallappen in der kortikalen grauen Substanz (Zipursky et al. 1994), vor allem im heteromodalen Assoziationskortex (Chow et al. 2002, Fallon et al. 2003, Schlaepfer et al. 1994), sowie medial (Fallon et al. 2003, Rossi et al. 1994, Sigmundsson et al. 2001), bilateral (Falkai et al. 2001, Harrison 1999, Johnstone et al. 1989) und links frontal (Halliday 2001, Harrison 1999, Lawrie und Abukmeil 1998, Wright et al. 1999). Zellulär zeigt sich bilateral und links frontal eine Zunahme der Neuronendichte bei gleichzeitiger Abnahme der Neuronengröße (Halliday 2001, Harrison 1999). Eine Abnahme des Volumens wurde auch speziell im superioren Temporallappen, welcher den auditorischen Assoziationskortex beinhaltet, nachgewiesen (Gur et al. 2000b, Hirayasu et al. 1998, Kasai et al. 2002, Menon et al. 1995, Schlaepfer et al. 1994, Shenton et al. 1992). Bei halluzinierenden Patienten konnte eine Hyperaktivierung dieses Bereichs festgestellt werden (Falkai et al. 2001, Suzuki et al. 1993).

Entorhinaler Cortex

Bei Untersuchungen des entorhinalen Cortex ergab sich kein signifikanter Dichteunterschied von GFAP-positiven Astrozyten bei Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Kontrollen, allerdings eine positive Korrelation zwischen ansteigendem Alter und Astrozytendichte, aber kein Nachweis einer Astroglieose (Damadzic et al. 2001).

Hippocampus

Der Hippocampus weist eine Verminderung der Nicht-Pyramidenzellneuronen (Benes et al. 1998, Vawter et al. 2000), des Volumens (Bogerts et al. 1985, 1990b, Falkai und Bogerts 1986, Jeste und Lohr 1989), der Zellzahl (Falkai und Bogerts 1986) und der Zellgröße (Benes et al. 1991, Zaidel et al. 1997) sowie eine hippocampale Pyramidenzell-

desorganisation (Conrad et al. 1991, Kovelman und Scheibel 1984, Kuroki und Matsushita 1998) auf. Gleichartige Ergebnisse konnten auch von anderen Autoren erhoben werden (Falkai et al. 2000, 2001, Jakob und Beckmann 1986, Kasai et al. 2002). Andere Autoren schreiben von einem reduzierten oder unveränderten Volumen des Hippocampus (Bogerts 1999, Iritani 2007, Nelson et al. 1998). Zudem gibt es Berichte, dass neben dem hippocampalen auch das parahippocampale Volumen vermindert ist und Änderungen im Zellgehalt vorkommen (Falkai und Bogerts 1986, Fallon et al. 2003, Sigmundsson et al. 2001). In der hilären Region des Hippocampus, sowie im Gyrus dentatus und im Stratum radiatum der CA2-Region ist die Höhe des neuronalen Plastizitätsmarkers „growth associated protein 43“ (wachstumsassoziiertes Protein, GAP-43) erniedrigt (Tian et al. 2007).

Thalamus

Studien des Thalamus zeigen einen verkleinerten dorsalen Nucleus und eine Abnahme der Neuronenzahl im Vergleich zu Kontrollen (Harrison 1999, Pakkenberg 1990), sowie Neuronenverlust im anterioren, medialen und dorsalen Nucleus (Halliday 2001, Heckers 1997, Kril et al. 1997). Besonders dieser Neuronenverlust und auch noch andere Veränderungen, die bei schizophrenen Patienten festgestellt wurden, sind ähnlich wie bei Patienten mit chronischem Alkoholkonsum, allerdings im Gegensatz zu diesen nicht reversibel (Halliday 2001, Heckers 1997, Kril et al. 1997).

Cerebellum

Im Cerebellum zeigten sich um 14,5% erniedrigte GFAP-Werte, allerdings ohne statistische Signifikanz (Fatemi et al. 2004).

Bildgebung

Mit bildgebenden Verfahren konnte im frontalen Cortex eine Volumenreduktion und, wie schon erwähnt, gestörte Asymmetrieverhältnisse aufgezeigt werden, zudem eine rechtsseitige Hypergyrie (Falkai et al. 2001, Vogeley et al. 2000, 2001). Zu einer Abnahme des Volumens der grauen Substanz (Andreasen et al. 1986, Buchanan et al. 1998, Falkai et al. 2001, Gur et al. 2000a, Kasai et al. 2002, Schlaepfer et al. 1994, Shelton et al. 1988) und zu einem vermindertem Blutfluss, also einer sogenannten Hypofrontalität, kommt es im präfrontalen Cortex bei schizophrenen Patienten (Falkai et al. 2001, Iritani 2007, Weinberger 1993, Weinberger und Lipska 1995). Am Hippocampus wurden ein vermindertes Volumen links bei Patienten in der ersten Episode und rechts bei Patienten im chronischen Stadium (Kasai et al. 2002, Velakoulis et al. 1999) nachgewiesen, zudem eine links-lateralisierte Volumenreduktion bei Männern (Bogerts et al. 1990a, Kasai et al. 2002) sowie eine links-lateralisierte Volumenreduktion des Amygdala-Hippocampus-Komplexes vor allem bei Männern (Kasai et al. 2002, Shenton et al. 2001).

Neurobiologie

Auf neurobiologischer Ebene gibt es verschiedene Nachweise für Änderungen in den verschiedenen Neurotransmittersystemen. So finden sich erhöhte präsynaptische Speicher für Dopamin (Breier et al. 1997, Egan u Weinberger 1997, Laruelle et al. 1996), Änderungen in der Glutamatrezeptor-Expression und im Metabolismus (Akbarian et al. 1996, Eastwood et al. 1995, Egan u Weinberger 1997, Tsai et al. 1995) und Abnormalitäten bezüglich des Dopamin-, GABA- und Glutamatsystems (Kasai et al. 2002, Pearlson 2000) sowie der NMDA- und Nikotinrezeptoren (Pearlson 2000).

1.2 Depression

1.2.1 Allgemeines

Die Depression ist mit 65% die größte Gruppe der affektiven Störungen. Die Lebenszeitprävalenz beträgt für Frauen 10-25% und für Männer 8-12%, so dass Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind. Insgesamt leiden etwa 5-10% der deutschen Bevölkerung an einer behandlungsbedürftigen Depression. Das Suizidrisiko für Patienten mit schweren depressiven Störungen liegt bei 15% (Möller et al. 2005).

Wurde der Begriff der Depression im 19. Jahrhundert noch für einen unspezifischen Zustand des allgemeinen Abbaus und der Beeinträchtigung psychischer Funktionen verwendet, ist er heute durch die ICD-10 oder DSM-IV sehr viel enger definiert. Die ICD-10 beschreibt 3 Hauptsymptome, von denen mindestens 2 für mindestens 14 Tage bestehen müssen: gedrückte-depressive Stimmung, Interessenverlust, erhöhte Ermüdbarkeit/Verminderung des Antriebs. Zudem müssen mindestens 2 weitere Nebensymptome bestehen, wie Verlust von Selbstwertgefühl/ übertriebene Schuldgefühle, Suizidgedanken, Denkstörungen, psychomotorische Unruhe oder Gehemmtsein, Schlafstörungen, Appetit-/ Gewichtsverlust. Wichtig ist dabei ebenfalls der Ausschluss jeglicher organischer oder medikamentöser Ursache für das Vorliegen einer Depression. Die Definition nach der DSM-IV weist nur geringe Abweichungen auf und wird hier deshalb nicht gesondert aufgeführt.

Als rezidivierend wird die Erkrankung nach dem Auftreten von mehr als zwei depressiven Episoden bezeichnet (Möller et al. 2005).

1.2.2 Neuropathologie

Cotter et al. (2001b) konnten aufzeigen, dass die Anzahl der Gliazellen kortikal und dass die Dichte der Gliazellen sowie die Größe der Neuronen frontal in Schicht VI bei depressiven Patienten gegenüber gesunden Kontrollen reduziert ist. Im orbitofrontalen Cortex findet sich rostral eine verminderte Rindendicke, Neuronengröße, Neuronenzahl und Gliadichte in den Schichten II-IV und caudal eine geringere Gliadichte und Neuronengröße in den Schichten V-VI (Rajkowska et al. 1999a). Eine verringerte Markierung mit phosphoryliertem glial fibrillary acidic protein (pGFAP) der perivaskulären Astrozyten ließ sich im präfrontalen Cortex nachweisen (Webster et al. 2001). Zudem gibt es hier eine erniedrigte Gliazelldichte (Cotter et al. 2001b), links subgenual eine reduzierte Gliazellzahl und -dichte, sowie in den Arealen 9 und 47 eine erniedrigte Neuronenzahl und -dichte (Ongur et al. 1998, Vawter et al. 2000). Im dorsolateralen präfrontalen Cortex wurde ebenfalls ein Rückgang an Größe und Dichte von Neuronen und Gliazellen gefunden (Rajkowska et al. 1999a). Zudem hat eine Untersuchung in dieser Hirnregion gezeigt, dass es bei älteren Patienten nur in Schicht I zu einem GFAP-Anstieg kommt, was ein Hinweis auf die vaskuläre Hypothese für die Entstehung der Depression ist (Davis et al. 2002). So zeigte eine Analyse zum Einfluss des Alters auf die Höhe der GFAP-Werte, dass diese vor allem bei Patienten, die vor dem 60. Lebensjahr gestorben sind, im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigt waren. In der Gruppe der an Depression Erkrankten korrelierte die Höhe des GFAP-Wertes positiv mit dem Alter zum Todeszeitpunkt und auch mit dem Alter bei Ausbruch der Erkrankung (Si et al. 2004). Auch im entorhinalen Cortex lässt sich eine positive Korrelation zwischen ansteigendem Alter und Astrozytendichte nachweisen (Damadzic et al. 2001), wie auch eine gewisse Reduktion der Gliazelldichte und der Gliazell/Neuronenratio (Bowley et al. 2002).

Hippocampus

Der paraventriculäre Nucleus des Hippocampus weist eine Neuronenzahlminderung um ca. 50 % auf (Manaye et al. 2005), Untersuchungen der Höhe des GAP-43 in der hilären Region erreichten im Gegensatz zu Proben von bipolaren oder schizophrenen Patienten keine statistische Signifikanz (Tian et al. 2007).

Amygdala

In der Amygdala fanden Bowley und Mitarbeiter (2002) eine v.a. linkshemisphärische Erniedrigung der Gliadichte und der Gliazell/Neuronenratio, wobei diese Gliazellreduktion auf eine Verminderung der Oligodendrozytenzahl und nicht der Astrozyten oder Mikroglia zurückzuführen ist (Hamidi et al. 2004).

Cerebellum

Die GFAP-Werte im Cerebellum waren bei Patienten mit Depression um 32% niedriger als bei gesunden Kontrollen (Fatemi et al. 2004).

Bildgebung

In bildgebenden Untersuchungen zeigte sich generell eine Volumenreduktion von Amygdala, Hippocampus, inferiorem anteriorem Cingulum und orbitofrontalem Cortex (Hastings et al. 2004). Im orbitofrontalen Cortex war das Volumen der grauen Substanz bei gemischten Gruppen rechts medial und links lateral und bei reinen Männergruppen links und rechts medial kleiner als bei den Kontrollen (Lacerda et al. 2004). Ferner zeigte sich im präfrontalen Cortex links subgenual bei der familiären Form der Depression eine Abnahme des Volumens der grauen Substanz, des Glucosemetabolismus und des Blutflusses (Drevets et al. 1997, Vawter et al. 2000). Das Volumen der Amygdala ergab bei depressiven Frauen kleinere Werte als bei weiblichen Kontrollen (Hastings et al. 2004).

1.3 Bipolare Erkrankung

1.3.1 Allgemeines

Mit etwa 30% ist die bipolare Störung die zweitgrößte Gruppe der affektiven Psychosen. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit für eine Person während ihres Lebens (Morbiditätsrisiko) wird derzeit auf ca. 1% geschätzt. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen (Möller et al. 2005).

Die bipolare Störung wird auch als bipolare Depression oder manisch-depressive Erkrankung bezeichnet, da sich manische und depressive Phasen abwechseln. Zur Definition der Depression gelten auch hier die oben beschriebenen Kriterien. Die ICD-10 beschreibt für die Manie folgende Symptome: situationsinadäquate, anhaltende gehobene Stimmung, Selbstüberschätzung, vermindertes Schlafbedürfnis, Rededrang und Verminderung der Aufmerksamkeit und Konzentration. Die Mindestdauer der Symptomatik beträgt 1 Woche. Neben organischen Ursachen müssen hier auch das Vorliegen einer Schizophrenie, einer schizoaffektiven Störung, einer Hyperthyreose und einer Anorexia nervosa ausgeschlossen werden (Möller et al. 2005).

Es sei hier nur kurz erwähnt, dass man nach der DSM-IV noch in Bipolar-I-Störung (Depression plus Manie), Bipolar-II-Störung (Depression plus Hypomanie) und einer Art Zwischenform der Zykllothymie unterteilen kann (Erfurth und Arolt 2003).

1.3.2 Neuropathologie

Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, dass im linken subgenualen präfrontalen Cortex sowohl die Gliazellzahl, als auch die Gliazelldichte gegenüber gesunden Kontrollen verringert ist (Ongur et al. 1998, Vawter et al. 2000). Im Gegensatz zu Ergebnissen bei depressiven oder schizophrenen Patienten konnte hier keine Änderung der Markierung mit phosphoryliertem GFAP der perivaskulären Astrozyten nachgewiesen werden (Webster et al. 2001).

Entorhinaler Cortex

Der entorhinale Cortex weist keinen signifikanten Dichteunterschied von GFAP-positiven Astrozyten zwischen Erkrankten und gesunden Kontrollen, keinen Anhalt für eine Astrogliose (Astrozytenvermehrung), jedoch eine positive Korrelation zwischen ansteigendem Alter und Astrozytendichte auf (Damadzic et al. 2001).

Hippocampus

Im Hippocampus ist die Anzahl der Pyramidenzellneuronen verkleinert (Benes et al. 1998, Vawter et al. 2000), im paraventriculären Nucleus finden sich gegenüber Kontrollen ca. 50% weniger Neurone (Manaye et al. 2005) und in der hilären Region, sowie im Gyrus dentatus und Stratum radiatum der CA2-Region ist die Höhe des GAP-43 erniedrigt (Tian et al. 2007).

Cerebellum

Im Cerebellum zeigten sich um 17% erniedrigte GFAP-Werte, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen (Fatemi et al. 2004).

Bildgebung

Bildgebende Verfahren kamen zu der Erkenntnis, dass im orbitofrontalen Cortex der sogenannte apparent diffusion coefficient (ADC) der weißen Substanz rechts und links angestiegen ist, was auf mikrostrukturelle Veränderungen schließen lässt (Beyer et al. 2005). Zudem ist bei der familiären Form der bipolaren Störung im präfrontalen Cortex links subgenual das Volumen der grauen Substanz, der Glucosemetabolismus und der Blutfluss reduziert (Drevets et al. 1997, Vawter et al. 2000). Hinsichtlich des Einflusses durch Medikamente hat sich ergeben, dass Patienten, die nicht mit Valproat oder Lithium behandelt wurden, eine Gliareduktion in der Amygdala und in geringerem Ausmaß auch im entorhinalen Cortex aufweisen (Bowley et al. 2002).

Tabelle 1.1 zeigt eine grobe Zusammenfassung der oben erläuterten Ergebnisse, die sich in der zitierten Literatur finden lassen.

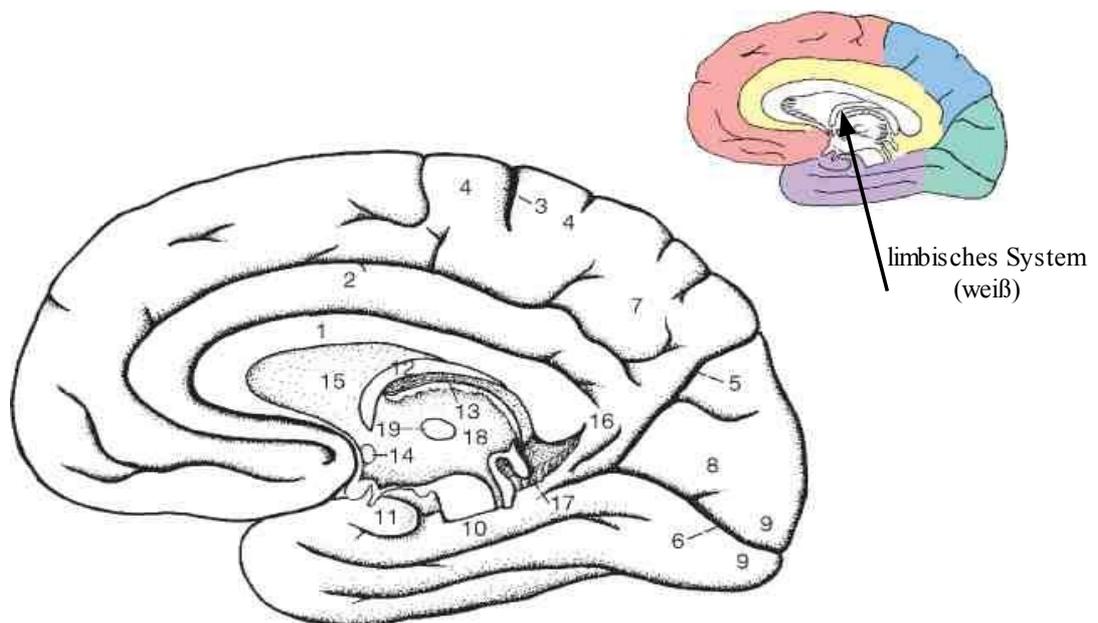
Tabelle 1.1: Zusammenfassung der in der in den Kapitel 1.1.2, 1.2.2 und 1.3.2 zitierten neuropathologischen Befunde

	Depression	Bipolare Störung	Schizophrenie
Allgemein			
Gliazellichte	↓ cortical		↓ cortical
Neuronengröße			↓
Gehirnvolumen			↓↓↓
Ventrikelgröße			↑↑↑
			abnormale Asymmetrie
Frontallappen			
Volumen	↓		↓, abnormale Asymmetrie
Rindendicke	↓		↓↓↓
Neuronengröße	↓		↓↓↓
Neuronendichte	↓		↓/ ↑
Neuronenanzahl	↓↓		↑/ ↓/ -
Gliazellichte	↓↓↓	↓	↓
Gliazellzahl	↓	↓	
pGFAP-Markierung der perivaskulären Astrozyten	↓	-	↓
Temporallappen			
Rindendicke			↓↓↓
Neuronengröße			↓
Neuronendichte			↑
Planum temporale			Umkehrung der Asymmetrie, ↓ links
Hippocampus			
Volumen	↓		↓↓↓, ↓v.a. Links
Neuronenanzahl	↓ ca. 50%	↓ ca. 50%	↓↓
Zellgröße			↓
GAP-43 Level	Keine Signifikanz	↓	↓
Amygdala			
Volumen	↓		↓, v.a. links+bei Männern
Gliazellichte	↓, weil Oligodendrozyten↓		
Thalamus			↓ dorsaler Nucleus
Neuronenanzahl			↓↓
Cerebellum			
GFAP-Werte	↓ um 32%	↓ um 17%, aber nicht signifikant	↓ um 14,5%, aber nicht signifikant

1.4 Gyrus cinguli

1.4.1 Anatomie und Funktion

Der Gyrus cinguli (lat. = Gürtelwindung) ist ein Teil der Großhirnrinde. Er verläuft oberhalb des Corpus callosum (Balken) parallel zu diesem und ist nach oben durch den Sulcus cinguli abgegrenzt, wie in Abbildung 1.1 zu sehen ist.



Trepel: Neuroanatomie, 3.A. © Elsevier GmbH. www.studentconsult.de

Frontallappen rot, Parietallappen blau, Okzipitallappen grün, Temporallappen lila, Gyrus cinguli gelb. **1** Corpus callosum (Balken), diesem liegt oben der **2 Gyrus cinguli** auf. **3** Sulcus centralis, um den sich der **4** Lobulus paracentralis herumlegt (Übergang vom Gyrus pre- zum Gyrus postcentralis). Parietal- und Okzipitallappen werden durch den **5** Sulcus parietooccipitalis getrennt. **6** Sulcus calcarinus. Zwischen **4** und **5** liegt der **7** Precuneus, zwischen **5** und **6** liegt der **8** Cuneus. Um **6** herum legt sich die **9** Sehrinde. **10** Gyrus parahippocampalis (Gyrus hippocampi), **11** Uncus, **12** Fornix, **13** Tela choroidea (als Dach des dritten Ventrikels) mit anhängendem Plexus choroideus, **14** Commissura anterior, **15** Septum pellucidum (spannt sich zwischen Fornix und Balken aus), **16** Isthmus gyri cinguli, **17** Gyrus dentatus, **18** Thalamus, **19** Adhesio interthalamica.

(Modifiziert nach einer Zeichnung von Spitzer, in Duus: Neurologisch-topische Diagnostik, Thieme 1990)

Abbildung 1.1: Medialansicht des Großhirns; 2 = Gyrus cinguli

Nach Brodmann untergliedert man den Gyrus cinguli in 4 Abschnitte: Area 24 = pars anterior, Area 23 = pars posterior, Area 25 = Area subcallosa und Area 32 = cinguläre Motor-Areale. Gemeinsam mit dem Hippocampus, dem Gyrus parahippocampalis und dem Uncus bildet er den Lobus limbicus. Die Bestandteile des Lobus limbicus sind zusammen mit dem Corpus amygdaloideum und dem Corpus mamillare auch die Hauptkomponenten des

limbischen Systems (lat. limbus=Saum). Das limbische System wird heute als „Emotionslokalisierung des Gehirns“ gesehen und ist insgesamt, was Funktion und Verschaltung mit anderen Hirnregionen betrifft, sehr komplex. Man geht heute davon aus, dass das limbische System emotionale und vegetative Parameter beeinflusst, und wichtig für Motivation, Antrieb und Lernen ist. Jeder dieser Einzelstrukturen können gesondert bestimmte Funktionen zugeschrieben werden, für den Gyrus cinguli ist das der Einfluss auf vegetative Parameter, beispielsweise die Nahrungsaufnahme, sowie auf den psychomotorischen und lokomotorischen Antrieb. Früher hat man sich dieses Wissen in der Neurochirurgie zu Nutzen gemacht und bei Patienten mit schweren Angst- oder Aggressionszuständen eine sogenannte Cingulektomie durchgeführt. Neben der Besserung der Symptome nach der Entfernung des Gyrus cinguli kam es allerdings zu Persönlichkeitsveränderungen (Trepel 2004).

Bisherige Untersuchungen am Gyrus cinguli haben gezeigt, dass es eine große Strukturvarianz hinsichtlich der Beschaffenheit der Sulci und auch der verschiedenen Zellschichten in den verschiedenen Arealen gibt. So kann man einen einzelnen von einem doppelten parallelen cingulären Sulcus unterscheiden, jeweils mit oder ohne Segmentation (Vogt et al. 1995). Anatomie- und Läsionsstudien geben Hinweise darauf, dass man den anterioren und posterioren cingulären Gyrus auch nach ihrer Funktion unterscheiden kann. So übernimmt der anteriore Teil die 'Exekutive' und der posteriore die 'Evaluative' (Bush et al. 2000, Vogt et al. 1992).

1.4.2 Neuropathologie

Powers (1999) schreibt in seiner Arbeit über Veränderungen des anterioren cingulären Cortex (ACC) bei schizophrenen Patienten, dass die Anzahl von vertikalen Axonen erhöht ist, was mit einem gesteigertem assoziativem Input in Zusammenhang gebracht wird, dass die Zahl von kleinen kortikalen Neuronen mit positiver GABA-Rezeptor-Aktivität reduziert ist, dass der dopaminerge Tonus erhöht ist (Benes 1998) und dass die synaptische Funktion verändert ist (Honer et al. 1997).

Die Gliazelldichte in Schicht VI des ACC ist sowohl bei Schizophrenie, als auch bei Depression erniedrigt. Bei der Depression konnte zudem eine geringere Neuronengröße als bei Kontrollen festgestellt werden. Bei Patienten mit bipolarer Störung jedoch konnte weder eine Änderung der Gliazelldichte noch der Neuronengröße nachgewiesen werden (Cotter et al. 2001a).

Ebenso konnte auch bei einer weiteren Untersuchung des ACC kein wesentlicher Unterschied der Gliazelldichte zwischen bipolarer Störung, Schizophrenie und den Kontrollen festgestellt werden. Allerdings zeigte sich eine Reduktion der Dichte der Nicht-Pyramidenzellneuronen um 27% bei bipolar Erkrankten und um 16,2% bei Schizophrenen gegenüber Kontrollen in Schicht II (Benes et al. 2001).

Eine signifikant reduzierte Zusammenlagerung von Neuronen im ACC konnte nur bei bipolarer Störung, jedoch nicht bei Depression oder Schizophrenie beobachtet werden. Zudem war die Neuronengröße in Schicht V bei bipolarer Störung um 16%, bei Schizophrenie um 18% und bei Depression um 9% gegenüber den Kontrollen reduziert. Daneben ergab sich eine erhöhte Neuronendichte in Schicht VI bei bipolarer Störung um 63%, bei Schizophrenie um 61% und in Schicht V bei Depression um 24% und bei Schizophrenie um 33% (Chana et al. 2003).

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 3 unabhängigen Studien und eigenen Untersuchungen von Todtenkopf et al. (2005) zeigen eine Reduktion der Nicht-Pyramidenzellneuronendichte in Schicht II des ACC bei bipolar Erkrankten (31%) und bei Schizophrenen (15%).

Webster et al. (2005) fanden bei der Untersuchung der gleichen Proben wie in der vorliegenden Arbeit sowohl bei Schizophrenie als auch bei bipolarer Störung, allerdings nicht bei Depression, niedrigere GFAP-mRNA-Werte in der weißen Substanz des ACC als bei gesunden Kontrollen.

Bildgebung

In bildgebenden Verfahren zeigte der ACC eine erhöhte Aktivität bei Schizophrenie gegenüber Kontrollen (Dolan et al. 1995, Powers 1999).

Bei Depression war das Volumen des ACC der Patienten kleiner als das der gesunden Kontrollen (Cotter et al. 2001a, Ongur et al. 1998) und im linken inferioren ACC war es bei depressiven Männern kleiner als bei erkrankten Frauen (Hastings et al. 2004).

Eine Untersuchung des ACC und des paracingulären Cortex (PaC) bei Patienten mit bipolarer Störung ergab keinen Unterschied des Volumens der grauen Substanz oder der Oberflächenausdehnung im Vergleich zu den Kontrollen. Allerdings zeigte sich eine signifikante Reduktion der kortikalen Dicke im linken rostralen PaC und im rechten dorsalen PaC (Fornito et al. 2008).

Bei einer weiteren magnetresonanztomographischen (MRT) Untersuchung des Gyrus cinguli konnte ebenfalls eine Reduktion der grauen Substanz nachgewiesen werden (Koo et al. 2008).

Bei der Gruppe mit 41 Schizophrenen lag eine signifikant kleinere graue Substanz des linken subgenualen ($p=0,03$) und des rechten posterioren ($p=0,003$) Gyrus cinguli als bei der Gruppe mit 40 gesunden Kontrollen vor. In der follow-up Untersuchung nach 1,5 Jahren ergab sich für einige Bereiche eine progressive Volumenreduktion gegenüber den Kontrollen.

Auch die Gruppe der 41 Patienten mit affektiven Psychosen wies geringere Dicken der grauen Substanz des linken ($p < 0,001$) und des rechten ($p = 0,002$) Gyrus cinguli als die Kontrollen auf, allerdings ohne eine deutliche Progression bei der Untersuchung nach 1,5 Jahren.

Eine neuerliche Zusammenstellung der Veränderungen des ACC bei bipolarer Störung publizierten Konstantinos et al. (2008). Er betont darin erneut die Unstimmigkeit der in der Literatur zu findenden Ergebnisse von neuropathologischen und auch bildgebenden Untersuchungen, die mal eine Volumenreduktion, mal eine Volumenvermehrung und mal keine Änderung ergaben. Auf einige zu dem Thema dieser Arbeit passenden Arbeiten aus diesem Review möchte ich hier nun näher eingehen. Die Untersuchung von 25 Schizophrenen, 8 bipolar Erkrankten (jeweils zu Erkrankungsbeginn und 2 Jahre später) und 22 gesunden Kontrollen mittels MRT zeigte eine verminderte graue und weiße Substanz. Zudem kam es über die zwei Jahre zu einer Reduktion der grauen Substanz des ACC bei den Schizophrenen (links) und bei den bipolar Gestörten (beidseits) (Farrow et al. 2005).

Desweiteren wurde mit der MRT die kortikale Dicke von 25 bipolar Erkrankten und 21 gesunde Kontrollen untersucht, wobei sich eine signifikante Verdünnung der Rinde in dem linken ACC und anderen Gehirnregionen ergab (Lyo et al. 2006).

Scherck et al. (2008) hingegen konnten bei dem Vergleich von 35 bipolar Erkrankten und 32 Kontrollen bezüglich der im MRT ermittelten Volumina der grauen und weißen Substanz keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen.

Allerdings konnte auch eine Zunahme des Volumens der grauen Substanz im ACC und einigen anderen Regionen in Gehirnen von 32 bipolar Erkrankten gegenüber 27 Kontrollen an Hand der MRT gezeigt werden (Adler et al. 2005).

Tabelle 1.2: Zusammenfassung der in der Literatur beschriebenen Untersuchungsergebnisse des anterioren cingulären Cortex (ACC)

	Schizophrenie	Depression	Bipolare Störung
Gliazellichte	↓	↓	-
Volumen		↓	
Neuronengröße	↓	↓	-/↓
Neuronendichte	↑	↑	↑
GFAP mRNA-Werte	↓ in weißer Substanz	-	↓ in weißer Substanz
Bildgebung	↑ Aktivität		
	graue Substanz ↓	graue Substanz ↓	graue Substanz ↓/↑/-

1.5 Zelltypen und ihre Funktion

Das Zentralnervensystem (ZNS) besteht aus Neuronen (Nervenzellen) und etwa zehnmal so vielen Gliazellen, die für ein störungsfreies Arbeiten der Nervenzellen von großer Bedeutung sind. Die Gliazellen können in drei große Gruppen unterteilt werden: die Astrozyten, die Mikroglia und die Oligodendrozyten (bilden die Myelinscheiden), wovon im Folgenden auf die ersten beiden näher eingegangen wird, da sie nach bisherigen Untersuchungen besonders relevant für pathologische Prozesse bei endogenen Psychosen sind (Cotter et al. 2001b, Lüllmann-Rauch 2006) und Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind.

1.5.1 Astrozyten

Astrozyten machen im ZNS den Hauptteil der Gliazellen aus. Mit speziellen Färbungen können sie als sternförmige Zellen sichtbar gemacht werden, und immunhistochemisch kann ein Astrozyten-spezifisches Protein, das 'glial fibrillary acidic protein' = GFAP, gezielt angefärbt werden und Astrozyten somit lichtmikroskopisch sichtbar machen. Das GFAP ist ein Intermediärfilament, die den Astrozytenausläufern mechanische Stabilität geben. Man unterscheidet zwei Arten von Astrozyten. So gibt es protoplasmatische Astrozyten, die vor allem in der grauen Substanz zu finden sind, und fibrilläre Astrozyten, welche in der weißen Substanz und an der Oberfläche des ZNS vorkommen. Die Astrozyten sind untereinander über gap junctions verbunden und können so Informationen und Stoffe austauschen.

Eine der Aufgaben der Astrozyten ist die Stützfunktion. Wie oben bereits erwähnt, geben die Intermediärfilamente mechanische Stabilität, so dass sie ähnlich wie das Bindegewebe in anderen Organen das Hirngewebe stabilisieren können. Darüber hinaus dringen die

Astrozytenausläufer in die Extrazellulärräume des ZNS ein und umschließen den perivaskulären Raum. So stellen sie eine Verbindung zwischen dem Blutgefäßsystem und den Zellen des ZNS, den Neuronen, Oligodendrozyten und Mikroglia her, was von großer Bedeutung ist, da der Stoffaustausch allein durch Diffusion nicht möglich wäre. Zudem sind sie an metabolischen Prozessen der Blut-Hirn-Schranke beteiligt und können über diverse Transportmechanismen und Ionenkanäle auch die Zusammensetzung der Extrazellularflüssigkeit regulieren. Wichtig ist auch die Ausbildung einer 'Glianarbe' durch Proliferation und Vergrößerung der Astrozyten nach Zerstörung beziehungsweise Untergang von Nervengewebe (z.B. nach Traumen oder zerebrovaskulären Ereignissen). Hierbei kommt es auch zu einer vermehrten Expression von GFAP, so dass mit Hilfe dieses Proteins immunhistochemisch vor allem reaktive Astrozyten angefärbt werden können (Lüllmann-Rauch 2006).

Die Forschung an den Astrozyten geht schon auf Virchow zurück, der sie 1859 noch als 'Nervenkleber' bezeichnete. Heute schreibt man ihnen eine Vielzahl bedeutender Funktionen zu. Volterra und Meldolesi haben in ihrem Review 2005 die neuen Sichtweisen über die Astrozyten dargestellt. So geht man davon aus, dass es verschiedene Subtypen von Astrozyten gibt, die sich in verschiedenen Regionen des Gehirns befinden, und auch spezialisiert auf bestimmte Funktionen sein sollen. Zudem modulieren und generieren sie auch Signale und Netzwerke. Sie sind erregbare Zellen, können jedoch keine Aktionspotentiale erzeugen. Zudem sind sie fähig, mit Nachbarzellen zu kommunizieren und die intrazelluläre Calcium-Konzentrationen zu kontrollieren. Durch Induktion von lokalen vasokonstriktorisches oder vasodilatatorischen Antworten können die Astrozyten den Blutfluss regulieren und auf lokale Bedürfnisse anpassen (=neurovascular unit). In vielen Kreisläufen, einschließlich dem des Hippocampus, sollen sie als Feinregler für die Balance zwischen Erregung und Unterdrückung arbeiten.

Zu den immunhistochemischen Markern der Astrozyten zählen der schon erwähnte Antikörper gegen das GFAP, sowie Antikörper gegen das Protein S100a1 und S100b, welche nun näher erläutert werden sollen.

GFAP – glial fibrillary acidic protein

Dieses Intermediärfilamentprotein ist der Marker mit der höchsten Spezifität für Zellen astrozytärer Abstammung. Besonders reaktive Astrozyten werden stark GFAP positiv gefärbt, weil sie proliferieren und der Zellkörper sowie die Fortsätze stark hypertrophieren, wobei GFAP deutlich hoch reguliert wird. So findet man erhöhte GFAP-Werte besonders nach Traumen, in den dichten zentralen Plaques bei der Alzheimer-Krankheit, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, HIV-Enzephalitis, Hirninfarkten, pilozytären Astrozytomen und Glioblastomen. Eine Markierung findet sich aber auch bei chronischer Gliose, was ja als eine der möglichen Pathologien der hier untersuchten Krankheitsbilder diskutiert wird. Allerdings lässt die Produktion von GFAP bei zunehmender maligner Entartung der Astrozyten nach (DakoCytomation 2003, Eng et al. 2000, Leroy et al. 2001).

Allerdings sind nicht alle Astrozyten immunreagibel auf GFAP, so dass es auch GFAP-negative Astrozyten gibt. So konnten Weis et al. (1993) in ihrer Untersuchung an gesunden Kontrollen nachweisen, dass nur zwischen 0,21 und 0,54% der Gesamtastrozytenpopulation GFAP-immunpositiv sind.

S100

Die S100-Proteine sind dimere Calcium-bindende Proteine bestehend aus mindestens zwei Arten von Untereinheiten, α und β . Die klassischen S-100-Proteine sind S100a₀ ($\alpha\alpha$), S100a ($\alpha\beta$) und S100b ($\beta\beta$) (Fanò et al. 1995). S100a1 und S100b sind die zuerst gefundenen Proteine der S100-Proteinfamilie und sind sich in ihrer Funktion ähnlich, so regulieren sie beide die Phosphorylierung von verschiedenen Proteinen sowie die Calcium-

Hämostase (Donato 2001). S100b wird im Gehirn nur von Astrozyten sezerniert. Das S100b-Gen liegt auf Chromosom 21, daher ist S100b bei Down-Syndrom überexprimiert (Donato 2001). Allerdings gibt es aktuell Hinweise dafür, dass das S100B-Protein auch in vielen anderen neuronalen Zellarten, wie in Oligodendrozyten, aber auch in ependymalen Zellen, Lymphozyten oder Gefäßendothelzellen zu finden ist. Somit ist es weniger Astrozyten-spezifisch wie das GFAP (Steiner et al. 2007). Ebenso konnten erhöhte Werte des S100b im Liquor und im Blut bei der Alzheimer-Krankheit, Schlaganfall, traumatischen Hirnschäden, Meningoenzephalitis, Depression und Schizophrenie nachgewiesen werden (Steiner et al. 2008).

1.5.2 Mikroglia

Etwa 10% der zentralen Gliazellen sind Mikrogliazellen, die ZNS-spezifischen Makrophagen. Sie haben denselben Ursprung wie die Makrophagen außerhalb des ZNS und wandern schon während der Fetalperiode in das ZNS. Das Aussehen der Mikrogliazellen ist abhängig von ihrem Zustand. Ruhende Mikroglia haben reich verzweigte, zarte Ausläufer und sind gleichmäßig verteilt. Findet man plumpe Ausläufer vor, handelt es sich um aktivierte Zellen, und bei plumpen amöboiden Zellen um phagozytierende Mikrogliazellen. Den aktivierten Zustand, der sie auch zu verstärkter Proliferation anregt, nehmen die Zellen immer dann ein, wenn Nerven- oder Gliazellen geschädigt werden. Zudem können sie auch Antigene präsentieren und neurotoxische Wirkstoffe sezernieren. Sie sind bei zahlreichen Erkrankungen des ZNS (z.B. multiple Sklerose, Parkinson-Krankheit, HIV, Alzheimer-Krankheit) vermehrt und phagozytotisch aktiv (Lüllman-Rauch 2006). Darüber hinaus tragen sie, wie die Astrozyten, zur Regulierung des extrazellulären Milieus bei und besitzen regulatorische Enzyme und viele

K⁺-Kanäle und -rezeptoren. An der neuronalen Regeneration sind sie durch Ausschütten von neurotrophen Faktoren wie BDNF (brain derived neurotrophic factor) und Nervenwachstumsfaktor beteiligt (Cotter et al. 2001b, Kreutzberg 1996, Nakajima et al. 1998).

Immunhistochemisch lassen sich Mikrogliazellen mit dem CR3/43 (HLA) (für aktivierte) und dem CD68 (für aktivierte und ruhende) Antikörper anfärben, die im Folgenden näher beschrieben werden. Die technischen Daten zu den Antikörpern sind in den Kapiteln 2.2.1 und 7.2 erläutert.

CR3/43 (HLA)-Antikörper

Die Abkürzung HLA steht für 'humane Leukozytenantigene', welche man in die Klassen I bis III unterteilen kann. HLA-DP-, DQ und DR-Moleküle werden hauptsächlich auf Antigen-präsentierenden Zellen, wie B-Lymphozyten, Monozyten und dendritischen Zellen exprimiert, und sollen den CD4⁺-Zellen vor allem exogene Antigenpeptide präsentieren. Das HLA System spielt eine wichtige Rolle in der Transfusionsmedizin, kann aber auch zur Diagnostik von verschiedenen Leukämien und Lymphomen verwendet werden. Da die Mikrogliazellen den gleichen Ursprung wie die Makrophagen haben, können auch sie mit dem CR3/43 Antikörper gegen das HLA-DP-, DQ-, DR-Antigen spezifisch angefärbt werden, wobei er als Marker für aktivierte Mikroglia gilt (DakoCytomation 2005, Naverrete 2000).

CD68-Antikörper

CD68 ist ein lysosomales, hochgradig glykosyliertes Membranprotein, das man auf der Oberfläche von humanen Makrophagen, Monozyten, Neutrophilen und Basophilen findet, und als selektiver Marker dieser Zelltypen Verwendung findet. CD68 kann ebenfalls im Zytoplasma nicht hämatopoetischer Gewebe nachgewiesen werden, so dass unter anderem eine starke Markierung bei aktivierten und ruhenden Mikrogliazellen des Gehirns erfolgt (Aoki et al. 1999, DakoCytomation 2003).

1.6 Fragestellung

Zahlreiche bisher veröffentlichte Untersuchungen zu der Neuropathologie der endogenen Psychosen Schizophrenie, Depression und bipolare Störung lassen auf eine Beteiligung des limbischen Systems schließen. Allerdings wurde der Schwerpunkt vor allem auf den Hippocampus und den Thalamus gelegt. Da es auch konkrete Hinweise darauf gibt, dass der Gyrus cinguli als Teil des limbischen Systems durch Veränderungen mit an der Pathogenese dieser Erkrankungen beteiligt ist, soll er Gegenstand dieser Arbeit sein.

Untersucht wurden postmortem Präparate von insgesamt 60 Fällen, die sich in 4 Gruppen aufteilen, und zwar jeweils 15 Proben des ACC von Patienten mit Schizophrenie, mit Depression, mit bipolarer Störung und 15 Proben von gesunden Kontrollen.

Mit verschiedenen immunhistochemischen Färbungen wurden die Astroglia und Mikroglia spezifisch angefärbt und dann lichtmikroskopisch und morphometrisch ausgewertet.

Ziel war es, zu untersuchen, ob zwischen den 4 Gruppen ein Unterschied in der Anzahl der markierten Zellpopulationen besteht.

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchungsmaterial

Untersucht wurden insgesamt 60 Proben des anterioren cingulären Cortex (ACC), also der Brodmann Area 24, die vom Stanley Medical Research Institute zur Verfügung gestellt wurden. Die Gehirne sind in dem Zeitraum von September 1994 bis Februar 1997 gesammelt und dann zu dem Stanley Neuropathology Consortium zusammengefasst worden. Die Gruppe der 60 Proben unterteilt sich in 15 gesunde Kontrollen, 15 mit Schizophrenie, 15 mit Depression und 15 mit bipolarer Störung, die alle jeweils von zwei unabhängigen Psychiatern an Hand ihrer Krankengeschichte oder auch mit Hilfe von Gesprächen mit Familienangehörigen nach DSM-IV diagnostiziert wurden (Torrey et al. 2000).

Wie in Tabelle 7.1 im Anhang zu sehen ist, besteht zwischen den Gruppen kein Unterschied für den Altersdurchschnitt, die postmortale Liegezeit oder den pH-Wert. Außerdem wurden die Gruppen in Bezug auf Geschlecht, Rasse und Hemisphärenhälfte angepasst.

Alle Untersuchungen wurden blind durchgeführt, so dass nicht bekannt war, welche Probe zu welcher Gruppe gehört.

2.2 Untersuchungen

2.2.1 Immunhistochemische Untersuchungen

Die Immunhistochemie dient der Identifizierung und Lokalisation zellulärer Antigene durch spezifisch gegen diese gerichtete Antikörper. Eine Antigen-Antikörper-Reaktion wird durch farbgebende Marker sichtbar gemacht. Diese Methode wurde gewählt, da sie eine sichere Identifizierung von Zell- und Gewebsbestandteilen ermöglicht und am autoptischen Gewebe zuverlässig anzuwenden ist.

Die Behandlung der unter 2.1 aufgeführten Gewebeschnitte erfolgte in einem Färbeautomaten nach einer modifizierten Avidin-Biotin-Complex (ABC)-Methode (Boenisch 2003, Hsu et al. 1982). Dabei handelt es sich um ein indirektes immunhistochemisches Nachweisverfahren, welches aus den folgenden Grundschritten besteht:

- Spezifisch gegen das zu untersuchende Antigen gerichteter primärer Antikörper,
- Biotin-konjugierter Sekundärantikörper, welcher an den Primärantikörper bindet,
- Peroxidase-konjugiertes Streptavidin, welches an das Biotin des Sekundärantikörpers bindet und gleichzeitig die Farbreaktion katalysiert.

Vor Beginn der Färbungen wurde eine Verdünnungsreihe erstellt, um die optimale Antikörperkonzentration zu ermitteln. Während jeder Färbung wurde eine Negativ- und Positivkontrolle zur Überprüfung der Spezifität mitgeführt. Die Darstellung erfolgte an Hand des Diaminobenzidins (DAB)-Chromogen, welches eine Antigen-Antikörper Bindung als braunes Präzipitat sichtbar macht (Boenisch 2003). Die Verdünnungen und erforderlichen

Vorbehandlungen sind in Tabelle 2.1 wiedergegeben. Die Details und die Bezugsquellen der verwendeten Substanzen finden sich im Anhang (Kapitel 7.2).

Für die automatische Färbung wurde der DAKO Immunostainer benutzt. Der automatisierte Färbevorgang läuft dabei jeweils wie folgt ab:

- *Entparaffinierung* in Xylol für 2x10 Minuten.
- *Rehydratation* in einer absteigenden Ethanolreihe (2x100%ig, 2x90%ig, 2x80%ig, 2x70%ig) für jeweils 1 Minute.
- *Hintergrundreduktion* durch 3%ige Ethanol/H₂O₂ Lösung für 10 Minuten zur Unterdrückung der endogenen Peroxidaseaktivität.
- Spülen in Aqua destillata.
- Waschen in Phosphate buffered saline (PBS)-Puffer für 10 Minuten.
- *Blockierung unspezifischer Bindungen* durch 10%iges nicht-immun Serum.
- Inkubation mit dem entsprechenden *Primärantikörper*
- Waschen mit PBS-Puffer für 2x2 Minuten.
- Inkubation mit dem *biotinilierten Sekundärantikörper* für 10-15 Minuten.
- Waschen in PBS-Puffer für 2x2 Minuten.
- Inkubation mit dem *Streptavidin-Peroxidase-Konjugat* für 10-15 Minuten.
- Waschen in PBS-Puffer für 2x2 Minuten.

- Inkubation mit der *DAB-Lösung* (3,3'-Diaminobenzidine Tetrahydrochlorid Substrate Kit).
- Waschen für 10 Minuten in Aqua destillata.
- *Gegenfärbung* mit Mayer's Hämalaun für 3 Minuten.
- Bläuen unter fließendem Leitungswasser für 10 Minuten.
- *Dehydration* in einer aufsteigenden Ethanolreihe (2x70%ig, 2x80%ig, 2x90%ig, 2x100%ig) für jeweils 1 Minute.
- Einlegen in Xylol 2x je 5 Minuten.
- Eindeckeln der Schnitte.

Tabelle 2.1: technische Details zu den verwendeten Antikörpern

Antikörper	Gewebsvorbehandlung	Verdünnung	Inkubationszeit
GFAP	Hitzeinduzierte Epitopdemaskierung	1:100	10 min
CD68	Hitzeinduzierte Epitopdemaskierung	1:100	120 min
HLA	--	1:200	60 min
S100a1	--	1:800	120 min
S100b	--	1:800	120 min

Das Ergebnis dieser Behandlung stellt ein unlösliches braunes Endprodukt dar, welches lichtmikroskopisch an den Stellen einer stattgefundenen Reaktion sichtbar wird (siehe Abbildung 2.1.).

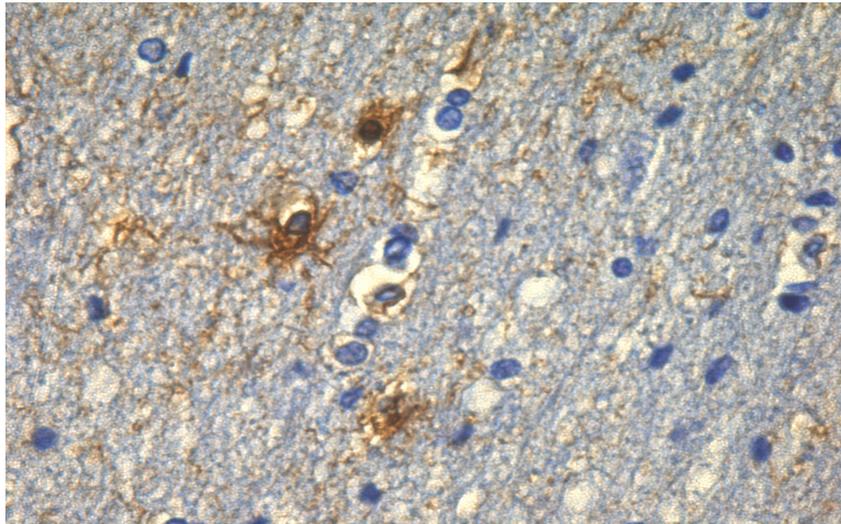


Abbildung 2.1: Immunhistochemische Darstellung der Astrozyten mit S100b im Gyrus cinguli (Gegenfärbung mit Mayer's Hämalaun, Originalvergrößerung 400x)

2.2.2 Morphometrische Auswertung

Die mikroskopische Auswertung erfolgte unter einem Carl Zeiss Axiostar Plus Mikroskop bei einer 400-fachen Vergrößerung mit Hilfe eines Messrasters. Je Gesichtsfeld wurde die Gesamtzahl der markierten Zellen ermittelt.

2.2.2.1 Graue Substanz

Die graue Substanz (Großhirnrinde/Cortex) wurde nach dem „systematic row sampling“ ausgewertet (Weis 1991). Für die Analyse wurde ein Gebiet mit geradem Verlauf der Rindenoberfläche ausgewählt. Sodann wurde das erste Messfeld an der pialen Oberfläche positioniert. Nun wurden alle immunpositiven Zellen in diesem Messfeld gezählt, einschließlich derer, die den linken bzw. oberen Rand des Rasters berühren, nicht jedoch diejenigen, die den rechten bzw. unteren Rand berühren (=Regel der verbotenen Linien) (Weis 1991). Danach wurde das Messfeld nach unten verschoben, so dass es genau

anschließend an das erste Messfeld zu liegen kam. Auf diese Weise wurde bis zum Erreichen der weißen Substanz fortgefahren, wodurch eine vertikale Reihe entstand. Danach wurde das Messfeld wieder zur pialen Oberfläche geführt und seitlich anschließend an das erste Messfeld der ersten Reihe platziert, um die nächste vertikale Reihe auszuzählen. Auf diese Weise wurden zehn vertikale Reihen ausgewertet.

2.2.2.2 Weiße Substanz

In der weißen Substanz (Marklager) erfolgte die Auswertung nach dem „random systematic sampling“ (Weis 1991). Hierbei wird die Position des ersten Messfeldes rein zufällig gewählt. Die weiteren Felder wurden vom ersten Gesichtsfeld ausgehend mäanderförmig ausgewertet. Insgesamt kamen jeweils zehn Gesichtsfelder pro Schnitt zur Auswertung.

Mittels obengenannter Verfahren erfolgte die Datenerhebung für die jeweiligen Antikörper. In einem zweiten Arbeitsschritt erfolgte die Berechnung der Zelldichte als Zellzahl pro definierte Messfläche anhand der Formel:

$$\text{Zelldichte (n/mm}^2\text{)} = \frac{\text{Anzahl der positiven Zellen}}{\text{Anzahl der Gesichtsfelder x Messfeldfläche}^*}$$

*Messfeldfläche= 0,315mm x 0,315mm

2.2.3 Rating

Daneben wurde bei der mikroskopischen Auswertung der mit S100a1 und S100b gefärbten Astrozyten auch der Grad der Anfärbbarkeit (Immunreaktivität) der grauen und der weißen Substanz bei 100-facher Vergrößerung entsprechend nachfolgender 3-Punkte-Rating-Skala ermittelt:

1 = geringgradige Anfärbung

2 = mittelstarke Anfärbung

3 = starke Anfärbung

2.2.4 Statistische Auswertung

Nach Erhebung der Daten am histologischen Schnitt erfolgte die Eingabe der Parameter in eine Datenmatrix. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter Verwendung des SPSS-Programms (Statistical Package for the Social Sciences). Neben dem Student's t-test für unabhängige Stichproben kamen der nicht-parametrische Mann-Whitney-U Test, sowie Varianzanalysen (ANOVA) und die Berechnung von Korrelationskoeffizienten nach Pearson zur Anwendung. Dabei gelten p-Werte von unter 0,05 als statistisch signifikant.

Die graphische Darstellung der Daten erfolgte mit dem Programm Open Office 2.3.1.

3. Ergebnisse

Zunächst sind zu den verschiedenen Färbungen Ablichtungen der mikroskopischen Präparate (Originalvergrößerung 100x) jeweils in der grauen und der weißen Substanz dargestellt.

graue Substanz

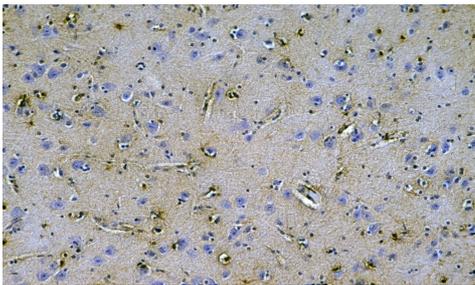


Abbildung 3.1: Cortex mit GFAP, Schizophrenie

weiße Substanz

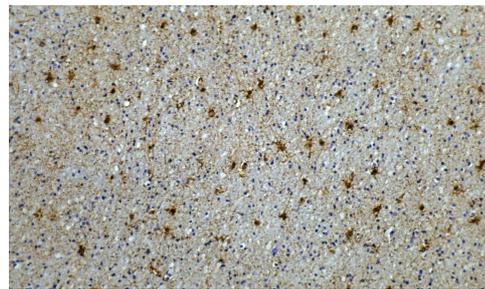


Abbildung 3.2: weiße Substanz mit GFAP, Depression

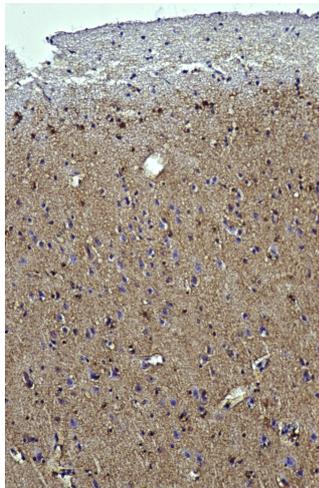


Abbildung 3.3: Cortex mit S100a, bipolare Störung

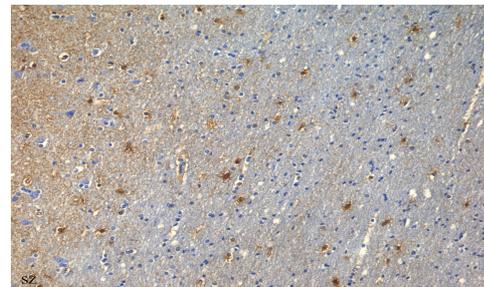


Abbildung 3.4: weiße Substanz mit S100a, Schizophrenie

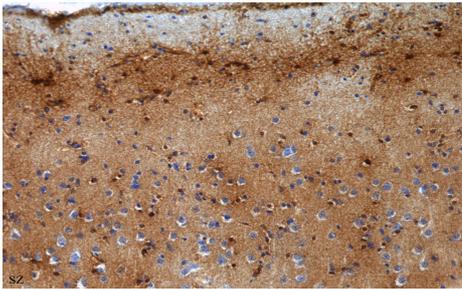


Abbildung 3.5: Cortex mit S100b, Schizophrenie

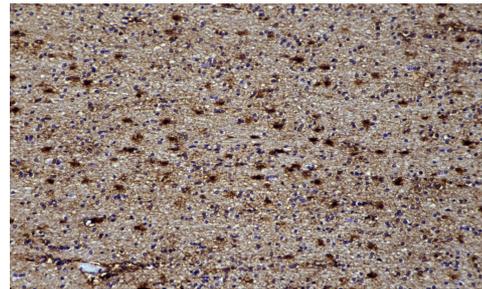


Abbildung 3.6: weiße Substanz mit S100b, bipolare Störung

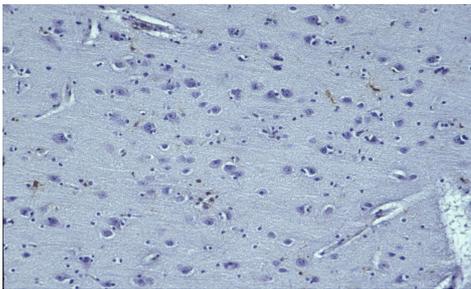


Abbildung 3.7: Cortex mit HLA, Schizophrenie

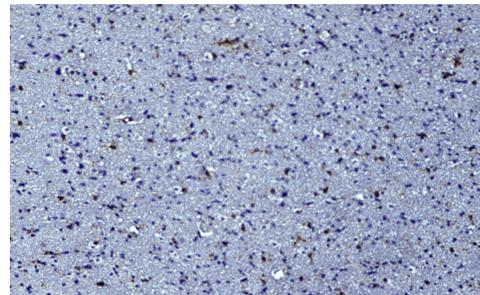


Abbildung 3.8: weiße Substanz mit HLA, bipolare Störung

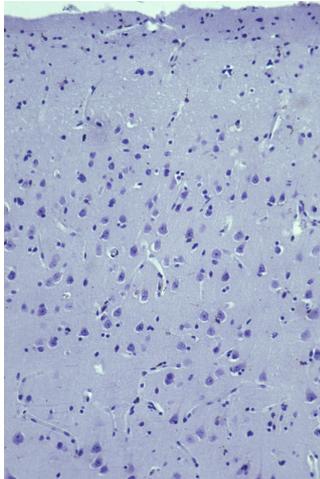


Abbildung 3.9: Cortex mit CD68, Depression

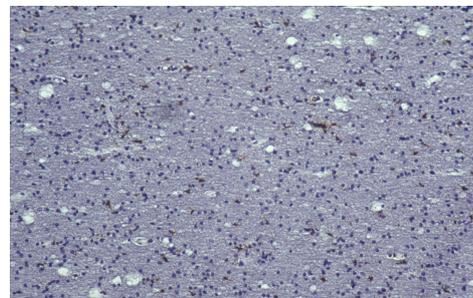


Abbildung 3.10: weiße Substanz mit CD68, bipolare Störung

Eine Übersicht über die Verteilung der Variablen wie Alter, postmortaler Liegezeit, Geschlecht, pH-Wert des Gewebes usw. bietet die Tabelle 7.1. im Anhang. Ergebnisse bezüglich (signifikanter) Unterschiede der Variablen zwischen den Gruppen der an

Schizophrenie, bipolarer Depression und Depression Erkrankten und der Kontrollgruppe sind in Kapitel 3.6 aufgeführt und in Kapitel 4.3.5 diskutiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen mit den verschiedenen Antikörpern für die einzelnen Erkrankungen jeweils im Vergleich zu der Kontrollgruppe beschrieben. Zur Übersicht über die numerischen Dichten der immungefärbeten Zellen siehe Tabelle 7.2 im Anhang.

3.1 Schizophrenie

In der Abbildung 3.11 sind die numerischen Dichten der immungefärbten Zellen der schizophrenen Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe graphisch dargestellt.

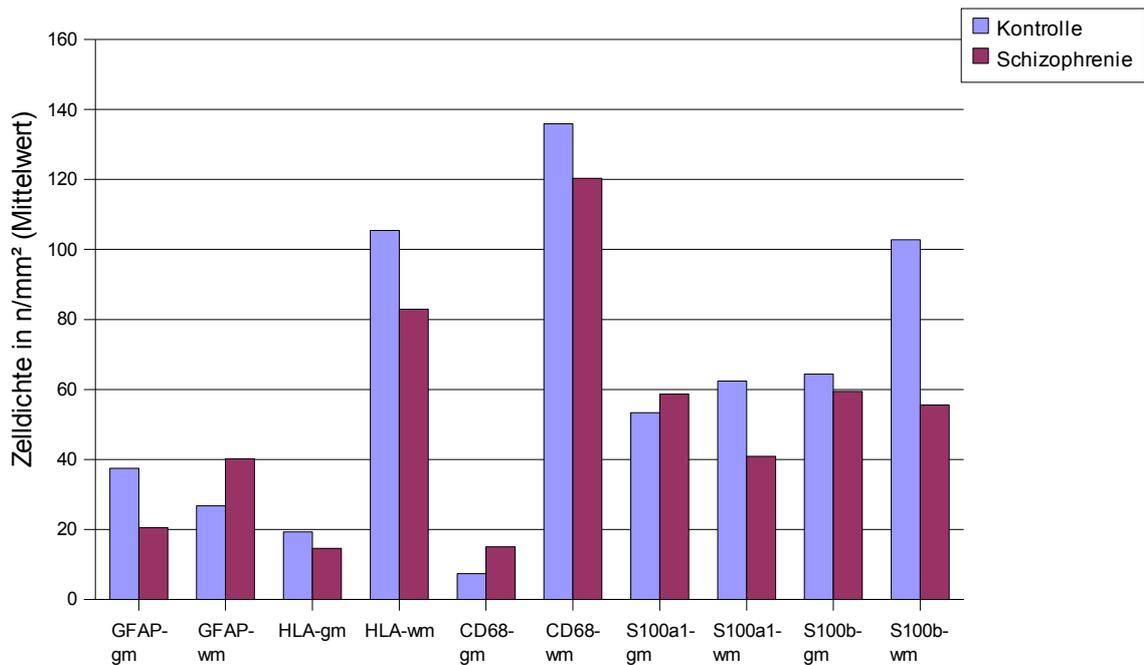


Abbildung 3.11: Histogramm der Zelldichte in n/mm^2 (Mittelwert) für die verschiedenen Färbungen jeweils in grauer und weißer Substanz, Vergleich zwischen Schizophrenie- und Kontrollgruppe

3.1.1 Graue Substanz

Astrozyten

In der grauen Substanz zeigte sich eine signifikante Abnahme der GFAP-positiven Zellen von 37,49 Zellen/mm² in der Kontrollgruppe auf 20,51 Zellen/mm² in der Schizophreniegruppe ($p=0,02$), eine Zunahme der S100a1-positiven Zellen von 53,35 Zellen/mm² auf 58,66 Zellen/mm² ($p=0,18$) und eine Abnahme der S100b-positiven Zellen von 64,36 Zellen/mm² auf 59,45 Zellen/mm² ($p=0,58$).

Mikrogliazellen

Auf Mikrogliazellebene konnte eine Abnahme der HLA-positive Zellen von 19,32 Zellen/mm² bei den Kontrollen auf 14,61 Zellen/mm² ($p=0,41$) festgestellt werden und eine Zunahme der CD68-positiven Zellen von 7,38 auf 14,98 Zellen/mm² ($p=0,44$).

3.1.2 Weiße Substanz

Astrozyten

Die Untersuchung der weißen Substanz erbrachte eine Zunahme der GFAP-positiven Zellen von 26,74 Zellen/mm² in der Kontrollgruppe auf 40,17 Zellen/mm² ($p=0,20$) in der Schizophreniegruppe, eine signifikante Abnahme der S100a1-positiven Zellen von 62,42 Zellen/mm² auf 40,85 Zellen/mm² ($p=0,02$) sowie eine ebenfalls signifikante Abnahme der S100b-positiven Zellen von 102,73 Zellen/mm² auf 55,56 Zellen/mm² ($p=0,00$).

Mikrogliazellen

Die HLA-positiven Zellen gingen von 105,42 Zellen/mm² bei den Kontrollen auf 82,91 Zellen/mm² bei den Schizophrenen zurück ($p=0,37$) und die CD68-positiven Zellen sanken von 135,92 Zellen/mm² auf 120,36 Zellen/mm² ($p=0,35$).

3.2 Bipolare Erkrankung

Die numerische Dichte der immungefärbten Zellen der Gruppe der bipolar Erkrankten gegenüber der Kontrollgruppe sind in der Abbildung 3.12 graphisch dargestellt.

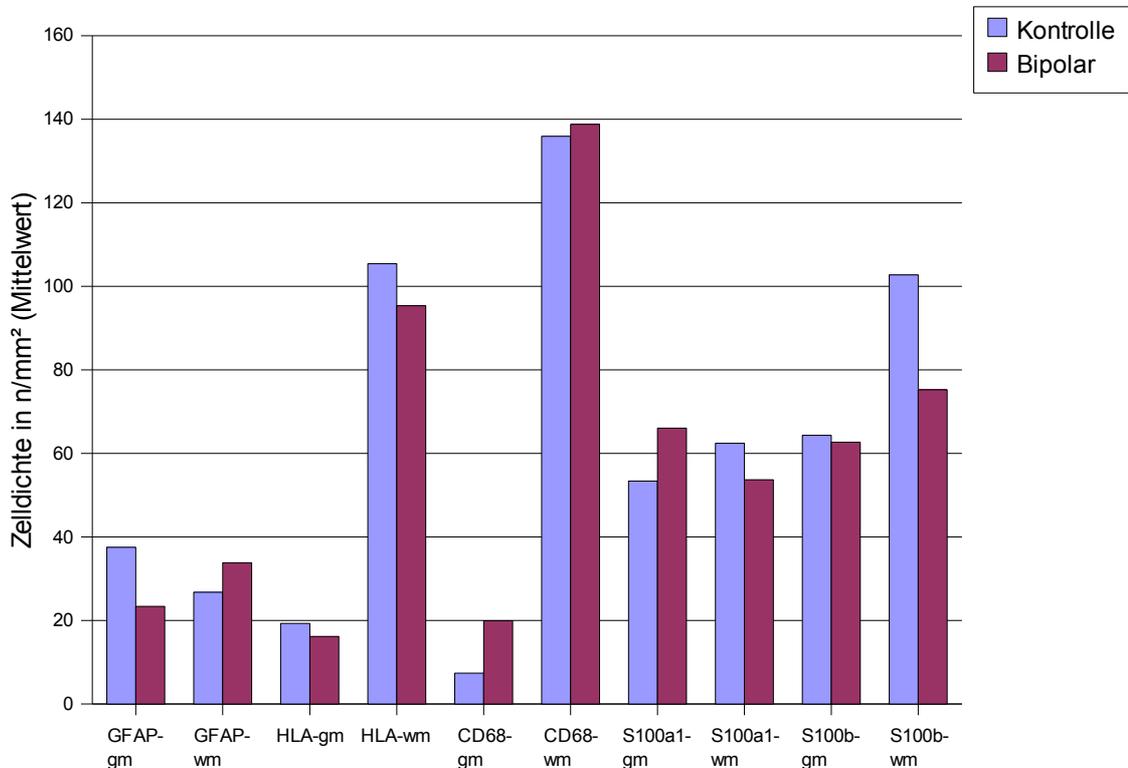


Abbildung 3.12: Histogramm der Zelldichte in n/mm^2 (Mittelwert) für die verschiedenen Färbungen jeweils in grauer und weißer Substanz, Vergleich zwischen Bipolarer- und Kontrollgruppe

3.2.1 Graue Substanz

Astrozyten

In der grauen Substanz ergab sich eine signifikante Reduktion der GFAP-positiven Zellen von 37,49 Zellen/mm² bei den Kontrollen auf 23,35 Zellen/mm² ($p=0,04$) bei den bipolar Depressiven, eine Zunahme der S100a1-positiven Zellen von 53,35 Zellen/mm² auf 66,03 Zellen/mm² ($p=0,07$) und eine leichte Abnahme der S100b-positiven Zellen von 64,36 Zellen/mm² auf 62,69 Zellen/mm² ($p=0,80$).

Mikrogliazellen

Eine Abnahme konnte auch bei den HLA-positiven Zellen von 19,32 Zellen/mm² auf 16,15 Zellen/mm² (p=0,79) beobachtet werden, wohingegen die Zahl der CD68-positiven Zellen signifikant von 7,38 Zellen/mm² auf 19,94 Zellen/mm² (p=0,01) anstieg.

3.2.2 Weiße Substanz

Astrozyten

Die Anzahl der GFAP-positiven Zellen in der weißen Substanz nahm von 26,74 Zellen/mm² in der Kontrollgruppe auf 33,83 Zellen/mm² (p=0,62) in der bipolar erkrankten Gruppe zu, die Anzahl der S100a1-positiven Zellen von 62,42 Zellen/mm² auf 53,68 Zellen/mm² (p=0,40) ab und die Zahl der S100b-positiven Zellen sank von 102,73 Zellen/mm² auf 75,25 Zellen/mm² (p=0,07).

Mikrogliazellen

Zudem kam es zu einer Abnahme der HLA-positiven Zellen von 105,42 Zellen/mm² auf 95,34 Zellen/mm² (p=0,68) und zu einer leichten Zunahme der CD68-positiven Zellen von 135,92 Zellen/mm² auf 138,81 Zellen/mm² (p=0,76).

3.3 Depression

Abbildung 3.13 zeigt die numerische Dichte der immungefärbten Zellen der Gruppe der depressiven Patienten gegenüber der Kontrollgruppe.

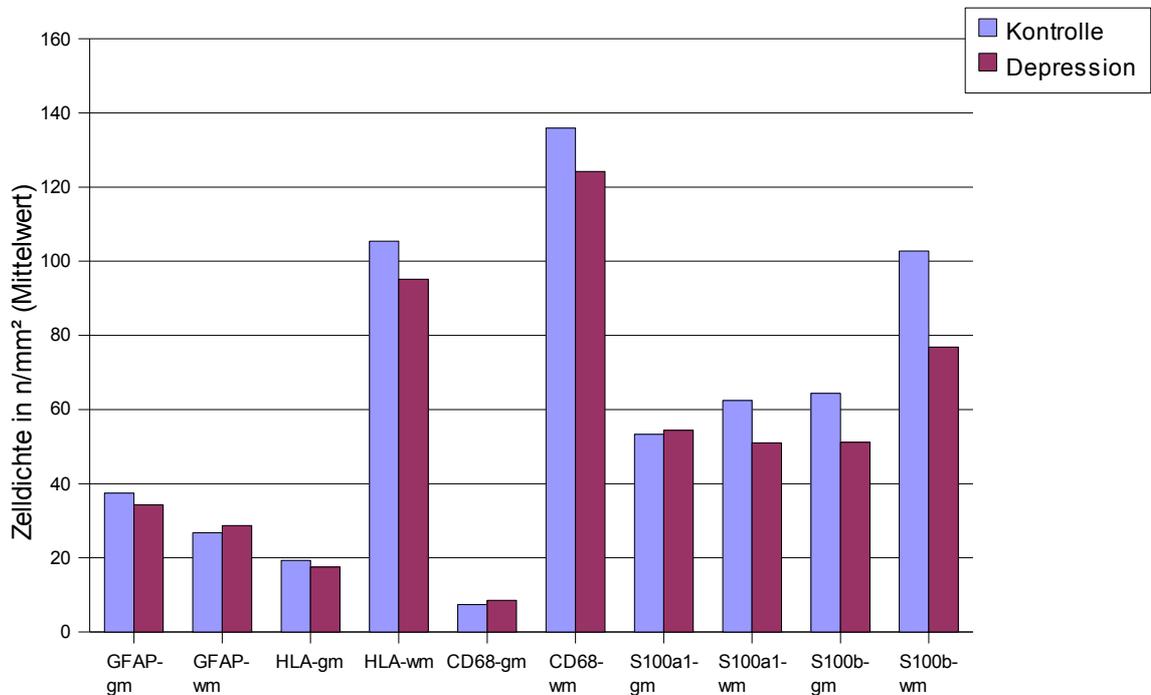


Abbildung 3.13: Histogramm der Zelldichte in n/mm^2 (Mittelwert) für die verschiedenen Färbungen jeweils in grauer und weißer Substanz, Vergleich zwischen Depression- und Kontrollgruppe

Bei dem Vergleich der Werte der Gruppe der depressiven Patienten mit den Kontrollen wurde das Signifikanzniveau bei keiner Färbung erreicht.

3.3.1 Graue Substanz

Astrozyten

Für den Vergleich der Kontrollen mit der Depressionsgruppe ergab sich eine Abnahme der GFAP-positiven Zellen von 37,49 Zellen/ mm^2 auf 34,29 Zellen/ mm^2 ($p=0,66$), eine leichte Zunahme der S100a1-positiven Zellen von 53,35 Zellen/ mm^2 auf 54,37 Zellen/ mm^2

($p=0,47$) und eine Abnahme der S100b-positiven Zellen von 64,36 Zellen/mm² auf 51,17 Zellen/mm² ($p=0,09$).

Mikrogliazellen

Die Zahl der HLA-positiven Zellen sank von 19,32 Zellen/mm² auf 17,48 Zellen/mm² ($p=0,95$) und die Zahl der CD68-positiven Zellen stieg leicht von 7,38 Zellen/mm² auf 8,56 Zellen/mm² ($p=0,44$).

3.3.2 Weiße Substanz

Astrozyten

Es konnte eine Zunahme der GFAP-positiven Zellen in der weißen Substanz von 26,74 Zellen/mm² in der Kontrollgruppe auf 28,69 Zellen/mm² in der Gruppe der Depressiven, eine Abnahme der S100a1-positiven Zellen von 62,42 Zellen/mm² auf 51,01 Zellen/mm² ($p=0,15$) und der S100b-positiven Zellen von 102,73 Zellen/mm² auf 76,86 Zellen/mm² ($p=0,14$) festgestellt werden.

Mikrogliazellen

Außerdem nahm sowohl die Zahl der HLA-positiven Zellen von 105,42 Zellen/mm² auf 95,14 Zellen/mm² ($p=0,71$) als auch die Zahl der CD68-positiven Zellen von 135,92 Zellen/mm² auf 124,23 Zellen/mm² ($p=0,76$) ab.

3.4 Rating

Neben der oben aufgeführten morphometrischen Untersuchung wurde für die Färbungen mit dem S100a1 und dem S100b Antikörper auch noch das Rating, also die Untersuchung der Färbeintensität, durchgeführt. Ein Verlust der Färbeintensität lässt auf einen degenerativen und eine Zunahme auf einen reaktiven Prozess deuten. Die Werte hierzu sind in der Tabelle 7.4 im Anhang aufgelistet.

In Abbildung 3.14 sind die Ergebnisse zur besseren Übersicht graphisch dargestellt.

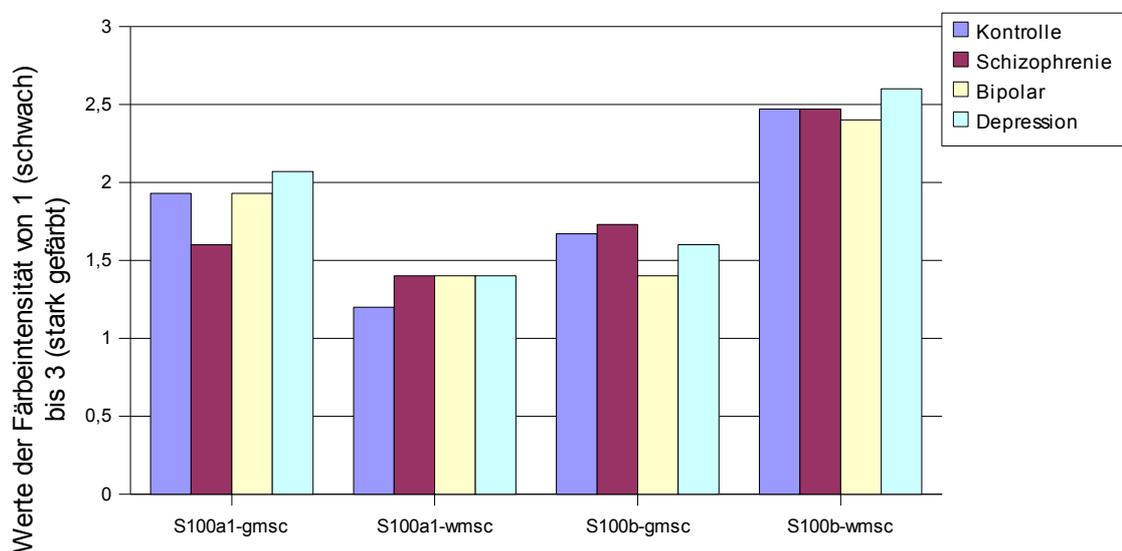


Abbildung 3.14: Ergebnisse des Ratings: Werte der Färbeintensität von 1 (schwach) bis 3 (stark gefärbt)

Daraus kann man entnehmen, dass in der grauen Substanz die Färbeintensität für S100a1 von 1,93 bei den Kontrollen auf 1,60 bei Schizophrenie abfällt ($p=0,07$), wobei sie bei bipolarer Störung unverändert bleibt ($p=0,99$), und bei Depression steigt sie auf 2,07 an ($p=0,33$).

In der weißen Substanz ist die Färbeintensität für S100a1 generell geringer als in der grauen Substanz. Jedoch liegt sie für alle erkrankten Gruppen bei 1,40 und ist somit im Vergleich zu den Kontrollen (1,20) erhöht ($p=0,24$).

Bei der Färbung mit S100b liegt die gesamte Färbeintensität zwischen den beiden zuvor beschriebenen. Die Kontrollen haben einen Wert von 1,67, die Schizophrenie ist nur leicht erhöht mit 1,73 ($p=0,64$), die bipolare Störung hingegen liegt bei 1,40 ($p=0,23$) und für die Depression liegt der Wert bei 1,60 ($p=0,83$).

Die S100b-Färbung der weißen Substanz zeigt insgesamt die höchste Färbeintensität auf, wobei sich die Gruppen zueinander nur wenig unterscheiden. So liegt die Kontrollgruppe genau wie die Gruppe der Schizophrenen bei 2,47, allerdings ohne Signifikanz ($p=1,00$). Die Färbeintensität der Gruppe der bipolaren Störung ist mit 2,40 im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht reduziert ($p=0,72$) und die der Gruppe der Depressiven ist mit 2,60 leicht erhöht ($p=0,47$).

3.5 Vergleich graue – weiße Substanz

Wie in den vorangegangenen Diagrammen schon zu sehen ist, besteht ein Unterschied in der numerischen Dichte der immunreaktiven Zellen nicht nur zwischen den einzelnen Färbungen, sondern auch zwischen grauer und weißer Substanz.

Die Ergebnisse des zur genaueren Analyse durchgeführten paired t-tests sind in Tabelle 7.6 im Anhang aufgeführt.

Kontrollen

In der Kontrollgruppe besteht eine signifikante, positive Korrelation zwischen grauer und weißer Substanz für die numerische Dichte HLA-gefärbter Zellen (Korrelationskoeffizient $r=0,70$, $p=0,004$) sowie für die rating-Werte bei der S100b-Färbung ($r=0,52$, $p=0,045$). Für die übrigen Färbungen ergaben sich auch positive, jedoch nicht signifikante Korrelationen.

Schizophrenie

Die Gruppe der Schizophrenen zeigte sowohl positive, als auch negative Korrelationen, wovon die Gegenüberstellung der Zelldichten in grauer und weißer Substanz für HLA-positive Zellen ($r=0,62$, $p=0,013$), für S100a1-gefärbte Zellen ($r=0,80$, $p<0,001$), sowie für das Rating der S100a1-Färbung ($r=0,67$, $p=0,007$) eine signifikante positive Korrelation ergab.

Bipolare Störung

In dieser Gruppe konnte für HLA-positive ($r=0,71$, $p=0,003$), sowie für CD68-positive Zellen ($r=0,69$, $p=0,004$) eine positive Korrelation der Zelldichten zwischen grauer und weißer Substanz nachgewiesen werden. Auch für die anderen Färbungen ergaben sich positive Korrelationen; lediglich eine negative Korrelation für das Rating der S100b-Färbung.

Depression

In der Gruppe der Depressiven konnte nur einmal das Signifikanzniveau erreicht werden und zwar bei der HLA-Färbung ($r=0,80$, $p<0,001$). Die sonstigen Werte zeigten nicht signifikante positive und negative Korrelationen.

3.6 Einflussgrößen

Um einen möglichen Einfluss bestimmter Störgrößen auf die numerischen Dichten zu untersuchen wurden Korrelationsanalyse durchgeführt, deren Ergebnisse in den Tabellen 7.7 und 7.8 aufgeführt sind.

Untersucht wurden dabei folgende Parameter:

die Erkrankungsdauer, die geschätzte zu Lebzeiten eingenommene Menge an Antipsychotika (in fluphenazine mg. Äquivalente), die Anzahl von Antipsychotika der 1. Generation, von Antipsychotika der 2. Generation, von Antipsychotika total, von Mood stabilizern, von Antidepressiva, sowie von Anticholinergika, das Alter bei Krankheitsbeginn, die im Krankenhaus verbrachte Zeit (in Jahren), das Alter, das Hirngewicht, das postmortale Intervall (PMI), die Zeit vor Entnahme des Gehirns, die Gefrierzeit des Leichnams bis zur Fixierung des Gehirns, der Prozentanteil der Zeit, in der der Leichnam nicht gekühlt war, an der Gesamtpostmortalenliegezeit, die Fixierungszeit, sowie der pH-Wert des Gehirns.

Dabei zeigte sich weitgehend kein signifikanter Einfluss der Parameter auf die numerische Zelldichte. Die wenigen signifikanten Korrelationen sind im Folgenden aufgeführt.

Schizophrenie

Die Anzahl der eingenommenen Antipsychotika korreliert positiv mit der Zelldichte der S100b-gefärbten Zellen in der weißen Substanz ($r=0,55$, $p=0,04$), das Hirngewicht zeigt eine negative Korrelation mit der Anzahl der S100a1-positiven Zellen sowohl in der grauen ($r=-0,54$, $p=0,05$) als auch in der weißen Substanz ($r=-0,80$, $p<0,01$); in der weißen Substanz liegt auch eine positive Korrelation zwischen Alter und Zelldichte für S100a1 vor

($r=0,60$, $p=0,02$). Zwischen Fixierungszeit und GFAP-positiven Zellen in der grauen Substanz besteht eine negative Korrelation ($r=-0,54$, $p=0,05$), ebenso zwischen dem Prozentanteil der Zeit, in der der Leichnam nicht gekühlt war, an der Gesamtpostmortalenliegezeit und HLA-gefärbten Zellen in der weißen Substanz ($r=-0,58$, $p=0,03$). Die Färbeintensität für S100b in der weißen Substanz zeigt eine positive Korrelation mit dem PMI ($r=0,70$, $p=0,01$) und mit der Gefrierzeit bis zur Fixierung ($r=0,69$, $p=0,01$).

Bipolare Störung

Für diese Gruppe ergibt sich eine negative Korrelation zwischen Krankheitsdauer und numerischer Dichte der S100b-positiven Zellen ($r=-0,54$, $p=0,04$), zwischen Anzahl der Antipsychotika der 1. Generation und der Färbeintensität für S100a1 der grauen Substanz ($r=-0,53$, $p=0,04$), zwischen dem Prozentanteil der Zeit, in der der Leichnam nicht gekühlt war, an der Gesamtpostmortalenliegezeit ($r=-0,58$, $p=0,02$), sowie der Fixierungszeit ($r=-0,57$, $p=0,02$) und der Färbeintensität für S100a1 der grauen Substanz, und zwischen dem pH-Wert des Gehirns und der Dichte der S100a1-positiven Zellen in der grauen Substanz ($r=-0,53$, $p=0,04$).

Positiv korreliert die Zeit im Krankenhaus mit GFAP-positiven Zellen in der grauen Substanz ($r=0,59$, $p=0,0$), wie auch mit HLA-gefärbten Zellen der weißen Substanz ($r=0,53$, $p=0,04$). Positiv ist auch die Korrelation zwischen Hirngewicht und Färbeintensität für S100b in der grauen Substanz ($r=0,61$, $p=0,02$), sowie zwischen der Gefrierzeit bis zur Fixierung und der numerischen Dichte S100b-gefärbter Zellen ($r=0,53$, $p=0,04$).

Depression

Diese Gruppe weist eine negative Korrelation des Alters mit der Dichte der CD68-gefärbten Zellen in der grauen Substanz auf ($r=-0,51$, $p=0,05$), sowie eine positive zwischen diesen Zellen und der Gefrierzeit bis zur Fixierung ($r=0,65$, $p=0,01$). Für die numerische Dichte der GFAP-positiven Zellen in der weißen Substanz ergibt sich eine positive Korrelation mit dem PMI ($r=0,51$, $p=0,05$), wie auch mit der Gefrierzeit bis zur Fixierung ($r=0,65$, $p=0,01$). Daneben korreliert die Anzahl der Anticholinergika positiv mit der Dichte der S100b-gefärbten Zellen in der grauen Substanz ($r=0,68$, $p=0,01$).

3.7 Astroglia-Mikroglia-Interaktionen: Korrelation der gemessenen Parameter

Bei dieser Art der Korrelationsanalyse wurden sämtliche numerischen Dichte miteinander gegenüber gestellt.

Die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 7.9 im Anhang dargestellt, wobei man eine gedankliche Linie von links oben nach rechts unten ziehen kann, an der sich die Ergebnisse spiegeln.

Kontrollen

In dieser Gruppe zeigt sich eine signifikant positive Korrelation der numerischen Dichte zwischen HLA-gefärbten Zellen in der weißen und grauen Substanz ($r=0,70$, $p<0,01$), sowie der HLA-positiven Zellen in der grauen ($r=0,64$, $p=0,01$) und in der weißen Substanz ($r=0,62$, $p=0,01$) mit der Färbeintensität für die Färbung mit S100a1.

Zudem korreliert die Intensität der S100b-Färbung in der grauen Substanz positiv mit der numerischen Dichte der S100b-positiven Zellen in der grauen Substanz ($r=0,51$, $p=0,05$), sowie auch mit der Intensität der S100b-Färbung in der weißen Substanz ($r=0,52$, $p=0,05$).

Schizophrenie

In der Gruppe der Schizophrenen zeigt sich eine positive Korrelation der Dichte der HLA-gefärbten Zellen in der grauen und der weißen Substanz ($r=0,62$, $p=0,01$), wie auch der S100a1-positiven Zellen in der grauen und weißen Substanz ($r=0,80$, $p<0,01$).

Die numerische Dichte der S100b-gefärbten Zellen in grauen Substanz korreliert negativ mit den GFAP-positiven Zellen der weißen Substanz ($r=-0,75$, $p<0,01$).

Die Färbeintensität der S100a1-Färbung der grauen Substanz weist eine positive Korrelation mit der numerischen Dichte der S100a1-positiven Zellen sowohl in der grauen ($r=0,81$, $p<0,01$) als auch in der weißen Substanz ($r=0,63$, $p=0,01$) auf.

Ebenso korreliert sie in der weißen Substanz positiv mit der Dichte für S100a1-positiv Zellen in der grauen Substanz ($r=0,71$, $p<0,01$) sowie mit der Färbeintensität der S100a1-Färbung in der grauen Substanz ($r=0,67$, $p=0,01$) und negativ mit der Dichte der S100b-positiven Zellen in der weißen Substanz ($r=-0,56$, $p=0,03$).

Bipolare Störung

Diese Gruppe weist eine negative Korrelation der numerischen Dichten der GFAP-positiven Zellen und der S100b-positiven Zellen in der grauen Substanz auf ($r=-0,57$, $p=0,03$).

Positiv korrelieren die Zelldichten in der HLA-Färbung der grauen und weißen Substanz miteinander ($r=0,71$, $p<0,01$), sowie die der grauen Substanz mit der Dichte der S100b-gefärbten Zellen in der weißen Substanz ($r=0,64$, $p=0,01$).

Ebenso besteht eine positive Korrelation zwischen den numerischen Dichten der CD68-positiven Zellen in grauer und weißer Substanz ($r=0,69$, $p<0,01$), sowie zwischen der der grauen Substanz und den S100b-gefärbten in der grauen Substanz ($r=0,62$, $p=0,01$).

Daneben korreliert die Dichte der CD68-gefärbten Zellen in der weißen Substanz positiv mit der Dichte der S100a1-positiven Zellen in der weißen Substanz ($r=0,65$, $p=0,01$), der S100b-positiven Zellen in der grauen Substanz ($r=0,58$, $p=0,02$) und mit der Färbeintensität der S100a1-Färbung in der weißen Substanz ($r=0,70$, $p<0,01$).

Zudem besteht eine positive Korrelation der Färbeintensität der S100a1-Färbung der grauen Substanz mit der Dichte der S100a1-positiven Zellen in der grauen Substanz ($r=0,58$, $p=0,02$) und der S100b-Färbung der grauen Substanz mit der Zelldichte der S100b-positiven Zellen in der grauen Substanz ($r=0,65$, $p=0,01$).

Depression

In der Gruppe der Depressiven zeigt sich eine positive Korrelation der numerischen Dichte der HLA-gefärbten Zellen der grauen und der weißen Substanz ($r=0,80$, $p<0,01$), sowie eine negative Korrelation der Zellen der grauen Substanz mit der Zelldichte bei der S100a1-Färbung in der grauen Substanz ($r=0,67$, $p=0,01$).

Die Dichte der CD68-positiven Zellen in der grauen Substanz korreliert positiv mit der Dichte der GFAP-positiven Zellen in der weißen Substanz ($r=0,54$, $p=0,04$) und mit der Dichte der S100b-positiven Zellen in der grauen Substanz ($r=0,58$, $p=0,02$).

Zudem weist die Färbeintensität der S100b-Färbung der grauen Substanz eine positive Korrelation mit der Zelldichte der S100b-positiven Zellen in der weißen Substanz auf ($r=0,55$, $p=0,03$).

4. Diskussion

4.1 Stichprobe

Wie in dem Kapitel 2.1 beschrieben und in der Tabelle 7.1 zu sehen ist, wurde die Gruppe sehr sorgfältig ausgewählt, so dass die Eigenschaften der jeweiligen Proben sehr gut übereinstimmen. Es wurden nur gut dokumentierte und untersuchte Fälle aufgenommen und dann von zwei unabhängigen Psychiatern nach den Kriterien der DSM-IV diagnostiziert. Trotz aller Sorgfalt ist dabei allerdings nicht ausgeschlossen, dass die Patienten auch noch andere Erkrankungen hatten, die sich möglicherweise auf das untersuchte Areal auswirken können. Auch der Einfluss einer möglichen Medikation kann nur bis zu einem gewissen Grad berücksichtigt werden, da nicht immer alle eingenommenen Medikamente dokumentiert oder bekannt sind.

Die Größe des hier untersuchten Kollektivs von insgesamt 60 Verstorbenen mit 15 Fällen in jeder Gruppe ist für postmortem Studien relativ gut. Es sind die Fälle, die über einen Zeitraum von zweieinhalb Jahren von der Stanley Foundation zusammengestellt wurden. Es ist möglich, dass bei einem größeren Kollektiv die Anzahl der signifikanten Werte auch höher gewesen wäre und somit das Ergebnis der in dieser Arbeit untersuchten Fragestellung deutlicher ausgefallen wäre. Wenn man jedoch die Anzahl der Fälle mit denen in anderen Arbeiten vergleicht, stellt man fest, dass oft mit deutlich geringeren Fallzahlen gearbeitet wurde.

Besonders ist bei dem hier bearbeiteten Kollektiv noch zu erwähnen, dass nicht nur eine Erkrankung, sondern die 3 großen endogenen Psychosen in einem untersucht wurden, so dass auch ein Vergleich untereinander möglich ist. Oft ist es schwierig, die verschiedenen Studien zu vergleichen, da unterschiedliche Hirnregionen verwendet wurden.

4.2 Methode

Bei immunhistochemischen Untersuchungsmethoden müssen bei der Auswahl der Fälle und bei dem Umgang mit den Proben einige Dinge beachtet werden, um mögliche Fehlerquellen zu vermeiden.

Zunächst sollte das postmortale Intervall möglichst kurz gehalten werden, um einer Artefaktbildung vorzubeugen. Da es aufgrund des notwendigen Anordnungsverfahrens zur Obduktion kaum möglich ist, die postmortale Liegezeit zu beeinflussen, wurden zumindest nur Gehirne untersucht, die noch keine autolytischen Veränderungen zeigten. Wie schon erwähnt, und auch in Tabelle 7.1 nachzulesen ist, wurde zudem darauf geachtet, dass sich die postmortem-Zeiten für die Schizophrenie-, Depression-, bipolare Störungs- und Kontrollgruppe nicht wesentlich unterscheiden.

Das hier angewandte, etablierte und sensitive immunhistochemische Verfahren zur Identifizierung zellulärer Antigene erfordert, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, eine große Sorgfalt in seiner Anwendung. So ist es zunächst wichtig, den Antikörper zur Ermittlung seiner optimalen Konzentration in einer Verdünnungsreihe auszutesten. Weiterhin muss zur Überprüfung der Reaktionsspezifität bei jedem Färbvorgang sowohl eine Negativ- als auch eine Positivkontrolle mitgeführt werden. Gewebsvorbehandlungen, Verdünnungen, pH-Werte und Inkubationszeiten sind bei jeder Färbung exakt einzuhalten. Der Einfluss exogener Faktoren, wie z.B. Umgebungs- und Reagentientemperatur konnte durch die parallele Durchführung der Färbeserien an den verschiedenen Gruppen deutlich reduziert werden. Ferner wurden die immunhistochemischen Färbungen maschinell in einem Färbeautomaten durchgeführt.

Bei der lichtmikroskopischen Auswertung wurden durch Untersucher-blindes Auszählen Fehler durch zu hohe oder zu niedrige Werte vermieden, wie sie bei Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit unbewusst auftreten könnten. Nicht auszuschließen sind jedoch systematische Fehler beim Auszählen am Mikroskop, da es manchmal schwer zu unterscheiden sein kann, ob es sich um eine braun angefärbte, also tatsächlich positive Zelle handelt, oder lediglich um eine sehr dunkelblaue Zelle. Dies kann dann zu falsch-positiven oder auch zu falsch-negativen Zellzählungen führen. Da es sich allerdings um einen systematischen Fehler handelt, wenn immer die gleiche Person auszählt, hatte es auf das Gesamtergebnis keine Auswirkung, da alle Gruppen gleich ausgezählt wurden.

Der Vergleich mit anderen Arbeiten ist teilweise nur bedingt möglich, da in dieser Arbeit nur GFAP-positive Astrozyten ausgewertet wurden.

Andere Gruppen untersuchten „Astrozyten“ an Kreysl violett (Nissl)-gefärbten Schnitten. Da die Identifikation von Astrozyten bei Nissl-Färbungen manchmal schwierig ist, erschwert das einen Vergleich von Studien mit verschiedenen Färbemethoden.

Ein anderes, vor allem die Schizophrenie betreffendes Problem ist, dass die Patienten relativ jung erkranken, aber noch länger leben. Somit chronifiziert sich die Erkrankung im Laufe ihres Lebens und die Auswirkungen der Erkrankung auf das Gehirn werden zusätzlich von anderen Veränderungen überlagert, so dass es schwer ist die Schizophrenie-spezifischen neuropathologischen Veränderungen zu isolieren (Pearlson 2000).

4.3 Ergebnisse

Auch wenn sich bei einzelnen Färbungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Zellzahlen bei der jeweiligen Erkrankung und den Kontrollen ergeben hat, konnte insgesamt kein wesentlicher Gliazelldichteunterschied der drei hier untersuchten Psychosen zu den Kontrollen nachgewiesen werden. Im Folgenden soll nun dieses Ergebnis mit in der Literatur beschriebenen neuropathologischen Befunden bei den hier untersuchten Erkrankungen und auch mit ähnlichen Befunden bei anderen Hirnerkrankungen in Zusammenhang gebracht werden.

4.3.1 Gliazelldichte allgemein

Die älteste neurohistologische Studie zu Schizophrenie – damals noch als 'dementia praecox' bezeichnet – wurde von Alzheimer im Jahr 1897 veröffentlicht. Er untersuchte 5 Fälle und fand bei dreien davon keine reaktive Gliose, so dass er die Schizophrenie an sich für reversibel hielt (Bogerts 1999).

Neben der in dieser Arbeit durchgeführten immunhistochemischen Methode mit den verschiedenen Antikörpern für die jeweiligen Gliazellen, gibt es auch die Möglichkeit Computer-unterstützt ein 3-dimensionales 'cell counting' durchzuführen. Mit dieser Methode untersuchten Cotter und seine Mitarbeiter (Cotter et al. 2001a) die gleichen Fälle, die auch in dieser Arbeit untersucht wurden. Es wurde auch der ACC bei 4 Gruppen zu je 15 Fällen von Schizophrenen, Bipolar Erkrankten, Depressiven und Kontrollen untersucht. Dabei wurde eine um 22% reduzierte Gliazelldichte ($p=0,004$) in Schicht VI bei den depressiven Fällen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen beobachtet. Auch bei den Proben der Schizophrenen ergab sich eine um 20% reduzierte Gliazelldichte ($p=0,02$), allerdings bevor die Werte auf die einzelnen Schichten getrennt wurden. Kein Anhalt für

einen Gliadichteunterschied ergab sich für die Gruppe der bipolar Erkrankten. Verglichen mit den Ergebnissen der in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen ergeben sich kaum Parallelen, wobei es auch schwer ist die beiden Arbeiten zu vergleichen, da hier ja mit dem Mikroskop ausgezählt wurde und auch die Zellzahl getrennt nach speziell gefärbten Mikroglia und Astrozyten bestimmt wurde. Bei der Depression erreichte keiner der Werte statistische Signifikanz, wobei sich ein leichter Trend zu einer Gliazellreduktion abzeichnen lässt. In der bipolaren Gruppe waren zwar 2 Werte signifikant, jedoch ergab sich einmal eine Reduktion und einmal eine Erhöhung der Zellzahl. Bei der bei Cotter et al. (2001a) unveränderten Gruppe der Schizophrenen hat sich hier dafür in der grauen Substanz einmal und in der weißen Substanz zweimal eine signifikante Gliareduktion gezeigt.

Auch die anderen in der Literatur zu findenden Ergebnisse deuten auf eine Gliadichtereduktion hin. So hat Bowley mit seinen Mitarbeitern (Bowley et al. 2002) auch mit stereologischen Zellzählungsmethoden gearbeitet und die Gliazellichte in der Amygdala bei 7 Fällen mit Depression, 10 Fällen mit bipolarer Störung und 12 Kontrollfällen untersucht. Dabei war die Gliazellichte bei den Depressiven - vor allem in der linken Hemisphäre – um 29% ($p < 0,5$) reduziert. Die bipolare Gruppe zeigte bei den Durchschnittswerten für die Gliazellichte keine Reduktion, allerdings bei den nicht mit Lithium oder Valproat behandelten Fällen für sich genommen um 44% ($p < 0,01$), wobei es sich hierbei auch nur um 2 Fälle handelt. Dieselben Untersuchungen am entorhinalen Cortex ergaben ähnliche, aber kleinere Veränderungen. Eine andere Untersuchung derselben Proben ergab, dass die Gliazellreduktion in der depressiven Gruppe auf eine Verminderung der Zahl der Oligodendrozyten um 34% ($p < 0,5$) zurückzuführen ist und nicht der Mikroglia oder Astrozyten (Hamidi et al. 2004).

Des Weiteren belegte eine andere postmortem Studie mit Proben von 12 Depressiven und 12 Kontrollen, die ebenfalls Computer-unterstützt untersucht wurden, eine Gliadichtereduktion (Rajkowska et al. 1999a). Am rostralen orbitofrontalen Cortex zeichnete sich eine Reduktion der Gesamtgliadichte ab, allerdings verfehlte sie die statistische Signifikanz ($p=0,17$). Nur in Schichtuntersuchungen von größenabhängigen Gliadichten konnte für mittelgroße und große Gliazellen eine signifikante Reduktion um 30% in den Schichten IIIa ($p=0,04$) und IV ($p=0,004$) bei der depressiven Gruppe erzielt werden. Ein deutlicher Unterschied in der Gliazelldichte und auch -größe der depressiven zu der Kontrollgruppe wurde im caudalen orbitofrontalem Cortex gefunden. Die Gesamtgliadichte zeigte eine Reduktion um 15% ($p=0,015$). Zudem ergab sich eine Reduktion um 20-30% der durchschnittlichen Gliazelldichte, sowie der Dichte der mittelgroßen und großen Gliazellen in den Schichten III und V ($p=0,017$, resp. $0,042$) (Rajkowska et al. 1999a). Diese Arbeitsgruppe untersuchte auch den rostralen orbitofrontalen Cortex von 9 Schizophrenen im Vergleich zu 12 Kontrollen und fand eine ähnliche Reduktion der Gliazelldichte wie bei den Depressiven (Rajkowska et al. 1999b). Wie bereits erwähnt, ist es schwierig die Untersuchungen zu der Gliadichte mit den Ergebnissen dieser Arbeit zu vergleichen und Aussagen zu gleichen oder abweichenden Trends zu machen, da verschiedene Methoden verwendet wurden. Folgend werden daher Studien mit gleichen oder zumindest ähnlichen Methoden ausgewählt und dann die Ergebnisse zur Anzahl der Astrozyten und Mikrogliazellen genauer diskutiert.

4.3.2 Astrozyten

4.3.2.1 GFAP – glial fibrillary acidic protein

In Tabelle 4.1 sind nochmals die Ergebnisse dieser Arbeit zu der Färbung mit dem GFAP-Antikörper zusammengefasst und denen aus anderen Arbeiten gegenübergestellt. Daraus wird noch einmal deutlich, dass die Veränderungen für die jeweiligen Erkrankungen in den hier durchgeführten Untersuchungen für GFAP im Prinzip sehr ähnlich sind, zumindest was die Tendenz betrifft. Demnach zeigt sich in der grauen Substanz in allen drei Erkrankungen eine Reduktion und in der weißen Substanz eine Erhöhung der GFAP-positiven Zellen gegenüber den Kontrollen, auch wenn nur zwei Werte das Signifikanzniveau erreichen.

Tabelle 4.1: Vergleich der Ergebnisse zu Färbungen mit GFAP dieser Arbeit mit anderen Arbeiten; *=statistisch signifikant ($p < 0,05$); gm=graue Substanz, wm=weiße Substanz; dlPFC=dorsolateraler präfrontaler Cortex; PFC=präfrontaler Cortex; Hipp=Hippocampus; IHC=Immunhistochemie; WB=western blot; GE= Gel-Elektrophorese; MS=Massenspektrometrie; i.s.Hyb= in situ Hybridisierung

	Schizophrenie		Bipolare Störung		Depression		Methode
	gm	wm	gm	wm	gm	wm	
Davis et al. 2002, dlPFC/ACC					↑* _{in I} dlPFC	↑	IHC
Webster et al. 2001, PFC/Hipp/perivaskulär	-/-	↓/-/↓*	-/-	-/-/↓	-/-	↓/-/↓*	IHC
Fatemi et al. 2004, Cerebellum		↓		↓		↓*	WB
Webster et al. 2005, ACC	↓	↓*	↓	↓*	↑	↓	i. s. Hyb
Johnston-Wilson et al. 2000, frontal, bestimmte Proteine		↓*		↓*		↓*	GE, MS
Si et al. 2004 dlPFC					↓*		WB
Arnold et al. 1996, +/- Demenz	-/↑*						IHC
Arnold et al. 1998	-						IHC
Radewicz et al. 2000	-	-					IHC
Roberts et al. 1986 20 Regionen	-	-					IHC
Roberts et al. 1987 20 Regionen	-	-					IHC
Stevens et al. 1988	-	-					IHC

	Schizophrenie		Bipolare Störung		Depression		Methode
Miguel-Hidalgo et al. 2000, dlPFC					-		IHC
Falkai et al. 1999	-	-					IHC
Damadzić et al. 2001, entorhinal	-	-	-	-	-	-	IHC
Steffek et al. 2008, ACC	↓*						WB
Ergebnisse dieser Arbeit, ACC	↓*	↑	↓*	↑	↓	↑	IHC

Beim eingehenden Studieren der Literatur zu immunhistochemischen Untersuchungen mit dem Antikörper gegen das GFAP wird deutlich, dass es keineswegs ein einheitliches Bild der Ergebnisse gibt. So gibt es Studien, die eine Verminderung der GFAP-markierten Astrozyten belegen, andere hingegen, die keinen Unterschied der Anzahl der GFAP-positiven Zellen finden, und dann auch einige wenige, die eher eine leichte Erhöhung aufzeigten, so wie Davis et al. (2002). Sie verglichen postmortem Material aus der grauen und der weißen Substanz des dorsolateralen präfrontalen Cortex und des ACC von 20 älteren Patienten mit einer Anamnese für Depression mit dem von 20 Kontrollen. Alle Verstorbenen waren zum Zeitpunkt ihres Todes älter als 60 Jahre. Es ergaben sich fast immer leicht erhöhte Werte in der depressiven Gruppe, jedoch nur ein signifikanter Unterschied und zwar in Schicht I der grauen Substanz des dorsolateralen präfrontalen Cortex ($p=0,04$). Die Autoren halten diesen Befund für einen gewissen Hinweis auf die vaskuläre Hypothese für die Entstehung der Depression. Da es sich um ältere Patienten handelt, ist es schwer, die Ergebnisse mit denen in dieser Arbeit zu vergleichen, da das Alter die Astrozytenzellichte beeinflussen könnte, so dass das eine Erklärung dafür sein könnte, dass hier eher eine leichte Reduktion im Cortex gefunden wurde. Jedoch deckt sich das Ergebnis für die weiße Substanz, die jeweils eine leichte Erhöhung der GFAP-positiven Zellen aufweist.

Webster et al. (2001) benutzten die gleichen Fälle wie in dieser Arbeit und untersuchten den präfrontalen Cortex und den Hippocampus mit einem Antikörper gegen das phosphorylierte GFAP. Statistisch signifikant stellte sich nur eine Reduktion der Anzahl der perivaskulären Astrozyten in der weißen Substanz des präfrontalen Cortex bei Schizophrenen und Depressiven dar, bei bipolar Erkrankten zeigte sich eine nicht signifikante Reduktion. Außer einer nicht signifikanten Reduktion der pGFAP-positiven Astrozyten in der weißen Substanz des präfrontalen Cortex in der Gruppe der Schizophrenen und der Depressiven, ergab sich sonst in keinem Gebiet ein Unterschied zu den gesunden Kontrollen.

Auch die Arbeitsgruppe um Fatemi et al. (2004) benutzte die Fälle des Consortium des Stanley Medical Research Institute und arbeitete mit quantitativen Gel-Elektrophoresen und dem Western blot um GFAP-Werte im Cerebellum zu bestimmen. Signifikant war nur die Reduktion um 32% in der Gruppe der Depressiven ($p=0,015$) im Vergleich zu den Kontrollen. Bei bipolarer Störung war der Wert um 17% und bei Schizophrenie um 14,5% erniedrigt, jedoch ohne Signifikanz.

Eine weitere Untersuchung des von Fatemi und anderen Gruppen verwendeten Consortiums erfolgte wiederum von Webster et al. 2005 und zwar diesmal mit Hilfe der in situ Hybridisierung von Proben des ACC auf GFAP mRNA. In der weißen Substanz war das Signal dichter als in der grauen Substanz und es fand sich eine signifikante Reduktion um 27% für Schizophrenie ($p=0,02$) und um 32% für bipolare Störung ($p=0,008$) im Vergleich zu den Kontrollen. Das Signal der depressiven Gruppe war auch reduziert um 15%, allerdings nicht signifikant ($p=0,19$). Auch wenn das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde ($p=0,60$), konnte auch in der grauen Substanz eine Reduktion der GFAP mRNA Dichte bei Schizophrenie um 7,5% und bei bipolarer Störung um 21% nachgewiesen werden. Für die depressive Gruppe ist im Durchschnitt eher eine leichte Erhöhung zu

verzeichnen. Bei schichtweiser Betrachtung, stellt man fest, dass das Signal in Schicht VI am höchsten ist und hier auch der Unterschied der Schizophrenie und der bipolaren Störung im Vergleich zu den Kontrollen am größten ist. Auch wenn die Ergebnisse von Webster sich nur teilweise mit denen in dieser Arbeit decken, bleibt doch der Zusammenhang, auch mit vielen anderen bisherigen Studien, dass es eine gewisse Ähnlichkeit der Pathologien der beschriebenen Psychosen gibt und die Gliazellen – wie auch immer – dabei eine gewisse Rolle spielen.

Ebenfalls die drei Erkrankungen gleichzeitig untersuchten Johnston-Wilson et al. (2000) an Hand von 89 Frontalhirnen aus der Stanley Foundation Brain Collection, die sich in 24 Schizophrene, 23 bipolar Erkrankte, 19 Depressive und 23 Kontrollen aufteilen. Mit Hilfe von Gel-Elektrophorese und Massenspektrometrie entdeckten sie insgesamt 8 Proteine, die Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten. 4 dieser Proteine gehören zu der GFAP Familie, wovon 3 bei Depression, 2 bei Schizophrenie und 1 bei bipolarer Störung im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant erniedrigt waren (p jeweils $<0,01$). Allerdings ergab eine Untersuchung auf mögliche Veränderungen durch Variablen, für diese 4 Proteine eine negative Korrelation mit Faktoren wie dem Kühlungsintervall oder der CO-Belastung (in Fällen von CO-Intoxikation), so dass die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig sind.

Von Si et al. (2004) wurden die GFAP-Werte des dorsolateralen präfrontalen Cortex (nur graue Substanz) von 15 Depressiven und 15 Kontrollen mittels des Western blot in Abhängigkeit des Alters zum Todeszeitpunkt bestimmt. Hierbei zeigten sich bei den Depressiven deutlich und signifikant reduzierte GFAP-Werte gegenüber den Kontrollen, besonders vorherrschend bei den Fällen, die vor dem 60. Lebensjahr verstorben waren. Dies deutet darauf hin, dass die erniedrigten GFAP-Werte speziell bei eher jungen Depressiven zur Pathophysiologie beitragen könnten.

Eine Studie zu Schizophrenie und Demenz bei älteren Patienten führten Arnold et al. (1996) durch, indem sie 21 Schizophrenie-Fälle mit einem Durchschnittsalter von 82,2 Jahren bei 14 gleichzeitig dementen Fällen und von 73,7 Jahren bei 7 Fällen ohne Demenz mit 12 Kontrollfällen von durchschnittlich 47,7 Jahren verglichen. Zusätzlich verglichen sie noch 5 Fälle mit Alzheimer-Erkrankung mit den beiden anderen Gruppen. Sie färbten dafür die Rinde verschiedener Regionen immunhistochemisch mit dem anti-GFAP-Antikörper an und stellten keinen Anstieg der GFAP-positiven Astrozytenzahl oder der GFAP-Dichte für die Schizophrenie-Gruppe als Ganzes fest. In Untergruppen nach Demenz und ohne Demenz aufgeteilt, ließ sich jedoch für den Teil der Schizophrenie-Gruppe mit Demenz eine signifikant höhere Anzahl an GFAP-positiven Astrozyten im Gegensatz zu der ohne nachweisen.

Die gleiche Gruppe untersuchte 1998 (Arnold et al. 1998) eine etwas erweiterte Fallsammlung (23 Schizophrene, davon 16 mit Demenz, 14 Kontrollen und 10 Alzheimer-Fälle) wie oben beschrieben und auch die gleichen Hirnregionen auf verschiedene Marker, unter anderem GFAP. Keiner der Marker konnte einen statistisch signifikanten Unterschied der Dichte aufzeigen.

An Proben aus dem frontalen, dem temporalen und dem cingulären Cortex von 12 Schizophrenen und 11 Kontrollen untersuchten Radewicz et al. (2000) die Anzahl von GFAP immunreaktiven Astrozyten. Dabei fanden sie in keiner der drei Regionen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, weder in der grauen noch in der weißen Substanz. Nur eine leichte Tendenz zur Erhöhung konnte in abnehmender Stärke für den temporalen, frontalen und cingulären Cortex beobachtet werden, sowie in der weißen Substanz.

Roberts et al. (1986) verwendeten ebenfalls die Methode der immunhistochemischen Färbung gegen GFAP und verglichen so in 20 verschiedenen Hirnregionen 5 Schizophrene

mit 7 Kontrollen und noch 5 Fälle der Chorea Huntington als eine Art Positivkontrolle. Dabei stellte er zwar eine signifikante Reduktion im Nucleus caudatus der Huntington-Gruppe, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied der Schizophrenie-Gruppe zur Kontrollgruppe. Es ergab sich demnach keinerlei Anhalt für die von ihm vermutete Astroglieose in einer der 20 Regionen.

1987 untersuchte seine Arbeitsgruppe (Roberts et al. 1987) 20 gegen GFAP gefärbte Regionen des Temporallappens von 18 Schizophrenen im Vergleich zu 12 Kontrollen und 8 Depressiven. Dabei ergab sich kein Anhalt für eine gesteigerte Astroglieose in der Schizophrenie-Gruppe gegenüber der Kontroll- oder Depressionsgruppe, so dass er die Ursache für die Schizophrenie am ehesten in einem embryonalen Ereignis oder einer noch unbekanntem Entwicklungsstörung sah.

Stevens et al. (1988) arbeiteten mit den gleichen Fällen wie Roberts et al. 1986, allerdings untersuchten sie den Nucleus caudatus und die graue Substanz des periventriculären Nucleus. Dabei fanden sie – wie zu erwarten – eine signifikant größere Astrozytenzahl bei der Huntington-Gruppe jeweils im Vergleich mit den anderen beiden Gruppen, jedoch keinen signifikanten Unterschied dieser Gruppen zueinander. Auch der Vergleich der Werte des periventriculären Nucleus brachte keinen signifikanten Unterschied, lediglich einen leichten Anstieg.

Zur Depression gibt es eine Studie zur GFAP-Verteilung in den Schichten III-V im dorsolateralen präfrontalen Cortex von 14 Depressiven und 15 Kontrollen von Miguel-Hidalgo et al. (2000). Die durchschnittliche GFAP markierte Fläche und die Dichte der GFAP positiven Astrozyten war in der depressiven Gruppe nicht signifikant unterschiedlich von der Kontrollgruppe, allerdings bestand in der depressiven Gruppe eine signifikante stark positive Korrelation zwischen Alter und der GFAP Immunreaktivität. So waren die Werte für die fünf Fälle unter 45 kleiner, als die kleinsten Werte bei den

Kontrollen und bei den Fällen ab 46 Jahren waren die Ergebnisse höher als bei den alten Kontrollfällen. Das lässt darauf schließen, dass die GFAP-immunreaktiven Astrozyten bei jungen und alten Depressiven verschieden beteiligt sind.

Falkai et al. (1999) untersuchten die Gehirne von 33 Schizophrenen und 26 gesunden Kontrollen an Hand von Proben aus der grauen Substanz (entorhinaler Cortex und Subiculum) und aus der weißen Substanz (prämotorischer Cortex und subventriculäre Zone des 3. Ventrikels), die immunhistochemisch auf GFAP gefärbt wurden. Das Gesamtergebnis ergab keinerlei Anhalt für eine statistisch signifikante Astroglieose oder einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, so dass die Autoren Abstand von der degenerativen Hypothese für die Entstehung der Schizophrenie genommen haben.

In einer Studie von Damadzic et al. (2001) wurden 2 verschiedene Kohorten verwendet. Die eine bestand aus 7 schizophrenen Fällen und 8 gesunden Kontrollen und die andere aus insgesamt 56 Fällen (14 Schizophrenie, 13 bipolare Störung, 14 Depression und 15 Kontrollen) desselben Consortiums der Stanley Foundation, wie zuvor schon mehrmals beschrieben und auch in dieser Arbeit untersucht. Nach immunhistochemischer GFAP-Färbung der Schichten II-VI des entorhinalen Cortex wurde auch hier in keiner der Kohorten ein statistisch signifikanter Unterschied in der Dichte der positiven Astrozyten zwischen den Gruppen entdeckt. Allerdings gab es in beiden Kohorten wiederum eine positive Korrelation zwischen ansteigendem Alter und Astrozytenzellichte, die aber nur in der großen Kohorte das Signifikanzniveau ($p=0,004$) erreichte.

Mit Hilfe des Western Blots untersuchten Steffek et al. (2008) die Gehirne von 23 Schizophrenen und 27 gesunden Kontrollen. Dabei fand sich eine um 13% signifikant reduzierte GFAP-Expression bei Schizophrenen ($p=0,02$) im Vergleich zu den Kontrollen.

Im dorsolateralen präfrontalen Cortex und im primären visuellen Cortex konnten derartige Veränderungen nicht beobachtet werden.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Reduktion der GFAP-positiven Zellen in der grauen Substanz des ACC gezeigt werden, so dass zusammen mit den anderen in der Literatur vorhandenen Untersuchungen schon davon auszugehen ist, dass die Astrozyten eine Rolle in der Pathologie der Schizophrenie und auch der Depression und der bipolaren Störung spielen. Allerdings sind die Ergebnisse insgesamt noch zu verschiedenartig, als dass man zum jetzigen Zeitpunkt eine genaue Aussage über die Art der Veränderungen machen könnte.

4.3.2.2 S100a1

Die in Tabelle 4.2 zusammengefassten Ergebnisse zu der Färbung gegen das Protein S100a1 zeigen auch hier einen einheitlichen Trend der Veränderungen der Immunreaktivität bei den 3 Erkrankungen gegenüber den Kontrollen. Bisher gibt es noch keine anderen vergleichbaren Untersuchungen zu dieser Untereinheit der S100-Protein-Gruppe.

Tabelle 4.2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Färbungen mit S100a1 dieser Arbeit; *=statistisch signifikant ($p < 0,05$); gm=graue Substanz, wm=weiße Substanz;

	Schizophrenie		Bipolare Störung		Depression	
	gm	wm	gm	wm	gm	wm
Ergebnisse dieser Arbeit, ACC	↑	↓*	↑	↓	↑	↓

4.3.2.3 S100b

Tabelle 4.3 stellt die Ergebnisse der Untersuchungen mit dem S100b Protein anderen Studien gegenüber und zeigt im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Färbungen eine – wenn auch nur in der weißen Substanz bei Schizophrenie signifikante – Reduktion der angefärbten Zellen im Vergleich zu den Kontrollen. Dieser Unterschied zu den zuvor untersuchten Astrozytenmarkern liegt wohl vor allem darin begründet, dass das S100B-Protein weniger Astrozyten-spezifisch ist, als das GFAP und somit auch andere neuronale Zellen mit dem Protein angefärbt werden (Steiner et al. 2007).

Tabelle 4.3: Vergleich der Ergebnisse zu Färbungen mit S100b dieser Arbeit mit anderen Arbeiten; *=statistisch signifikant ($p<0,05$); gm=graue Substanz, wm=weiße Substanz;

	Schizophrenie		Bipolare Störung		Depression	
	gm	wm	gm	wm	gm	wm
Ergebnisse dieser Arbeit, ACC	↓	↓*	↓	↓	↓	↓
Hamidi et al. 2004, Amygdala			↓ nur 7%		↓ nur 7%	
Rothermundt et al. 2004, Liquor	↑*					
Rothermundt et al. 2004, Serum	↑*					
Wiesmann et al. 1999, Serum	↑*					
Rothermundt et al. 2001, Serum					↑	

Eine der wenigen Studien zu S100b wurde von Hamidi et al. (2004) durchgeführt, indem sie Proben der Amygdala von 8 Depressiven und 9 bipolar Erkrankten 10 gesunden Kontrollen gegenüber stellten. Sie untersuchten erst die Gesamt-Gliazelldichte, welche für die Depression eine signifikante Reduktion um 24% ($p<0,05$) und für die bipolare Störung nicht signifikant um 16% ergab. Die Werte für S100b immunreaktive Astrozyten waren in beiden Gruppen um 7% nicht signifikant zu den Kontrollen erniedrigt. An Hand von weiteren Untersuchungen konnten sie beschreiben, dass die reduzierte Gliazelldichte auf eine verringerte Oligodendrozytenzahl zurückzuführen ist, da diese um 34% ($p<0,5$) und

19% ($p=0,17$) kleiner als bei den Kontrolle waren. Somit geht der Trend dieser Studie zumindest in dieselbe Richtung wie in dieser Arbeit, auch wenn beiden die statistische Signifikanz fehlt.

Die Arbeitsgruppe um Rothermund (2001) hat zahlreiche Untersuchungen zu der S100B-Konzentration im Liquor und im Serum bei Erkrankten und Gesunden gemacht.

In einer Studie verglichen sie die Liquor- und Serum-Proben von 21 nicht medikamentös therapierten Schizophrenen mit den Proben von 21 gesunden Kontrollen (für Alter und Geschlecht gematched). Bei den Schizophrenen zeigten sich mit durchschnittlich $1,19 \mu\text{g/l}$ gegenüber den Kontrollen mit im Mittel $0,93 \mu\text{g/l}$ signifikant ($p=0,012$) höhere Liquor-S100B-Konzentrationen. Auch die Serum-S100B-Konzentration lag bei den Erkrankten mit $0,065 \mu\text{g/l}$ signifikant ($p=0,008$) über dem Wert der Kontrollen ($0,038 \mu\text{g/l}$) (Steiner et al. 2007).

Auch bei einer anderen Untersuchung von S100B-Konzentrationen im Serum konnte eine signifikante ($p=0,001$) Erhöhung der Werte der Schizophrenen (Mittelwert $0,165 \mu\text{g/l}$) gegenüber den Gesunden (Mittelwert $0,054 \mu\text{g/l}$) nachgewiesen werden (Wiesmann et al. 1999).

Bei einer Gruppe von 28 Depressiven war der Mittelwert für die Serum-S100B-Protein-Konzentration ebenfalls höher als für die gesunde Kontrollgruppe (Rothermund et al. 2001).

Dieser allgemeine Trend der reduzierten Anzahl der S100B-positiven Zellen im Hirngewebe zusammen mit den erhöhten S100B-Werten im Liquor bzw. im Serum in den erkrankten Gruppen gegenüber den Kontrollen lässt auf einen vermehrten Zelluntergang der mit dem S100B-Protein ausgestatteten neuronalen Zellen bei den hier untersuchten psychiatrischen Erkrankungen schließen. Da das S100B-Protein wie oben erwähnt allerdings nicht Astrozyten-spezifisch ist, lässt sich hieraus nur schwer eine genaue Art der

Neuropathologie für die Erkrankungen ableiten, da nicht klar ist um welche Art von Zellen es sich genau handelt.

4.3.3 Mikroglia

4.3.3.1 HLA-DR

Wie zuvor bei S100b erläutert, ist auch bei der Färbung gegen das HLA-DR Antigen in allen 3 Gruppen eine geringe, jedoch nicht signifikante Reduktion zu verzeichnen. Die wenigen in der Literatur vorhandenen Untersuchungen zu diesem Marker für aktivierte Mikrogliazellen ergeben keineswegs ein einheitliches Bild.

Tabelle 4.4: Vergleich der Ergebnisse zu Färbungen mit HLA-DR dieser Arbeit mit anderen Arbeiten; *=statistisch signifikant ($p < 0,05$); gm=graue Substanz, wm=weiße Substanz; Hipp=Hippocampus

	Schizophrenie		Bipolare Störung		Depression	
	gm	wm	gm	wm	gm	wm
Ergebnisse dieser Arbeit, ACC	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Hamidi et al. 2004, Amygdala			-		-	
Bayer et al. 1999, frontal, Hipp	↑3 von 14	↑3 von 14			↑1 von 6	↑1 von 6
Radewicz et al. 2000, diverse	↑*					
Wierzba-Bobrowicz et al. 2005, frontal, temporal	↑					

So hat die zuvor schon bei S100b beschriebene Untersuchung von Hamidi et al. (2004) eine nur sehr geringe, nicht signifikante Reduktion für die Depression (-4%) und Erhöhung für die bipolare Störung (+4%) ergeben. Man kann also sagen, dass bei Hamidi sich die Anzahl der aktivierten Mikrogliazellen nicht wesentlich für die untersuchten Gruppen von der Kontrollgruppe unterscheidet.

Am frontalen Cortex und am Hippocampus (jeweils weiße und graue Substanz) von 14 Schizophrenen, 6 Depressiven und 13 gesunden Kontrollen, sowie von 8 Alzheimer Erkrankten, die als Positiv-Kontrollen dienen sollten, analysierte die Arbeitsgruppe um Bayer et al. (1999) die Anfärbarkeit von Mikrogliazellen auf HLA-DR. Die Angaben zu den Ergebnissen sind nur sehr dürftig, da weder genaue Werte noch ein Signifikanzwert angegeben werden. 3 von 14 schizophrenen Fällen zeigten HLA-DR positive, also aktivierte Mikrogliazellen und bei einem von 6 depressiven Fällen stellte sich eine starke Reaktion dar. Bei den Kontrolle kam es in keinem der Fälle zu signifikanter Immunreaktivität, jedoch fand man bei 4 der 8 Alzheimer Fälle reichlich positive Zellen. Da nur ein kleiner Anteil der Fälle positiv getestet wurde und zudem keine Aussage über die Höhe beziehungsweise den p-Wert gemacht wird, ist es sehr schwer, diese Ergebnisse sinnvoll einzuordnen.

Sehr viel genauer stellten Radewicz et al. ihre Ergebnisse dar (2000). Proben der grauen Substanz aus dem frontalen, dem temporalen und dem cingulären Cortex von 12 Schizophrenen und 11 Kontrollen färbten sie immunhistochemisch gegen das HLA-DR an und verglichen dann die Gruppen. In allen drei Regionen konnte ein Anstieg der HLA-DR positiven Mikrogliazellzahl beobachtet werden, wobei der cinguläre Cortex das Signifikanzniveau nicht erreichte. Im frontalen Cortex betrug der Unterschied 28% ($p < 0,05$) und im temporalen Cortex sogar 57% ($p < 0,01$). Diese Ergebnisse ähneln also eher denen von Bayer et al. (1999) als denen, die in der vorliegenden Arbeit gefunden wurden, wobei die des cingulären Cortex auch bei Radewicz et al. (2000) nur leicht erhöht sind und auch nicht signifikant sind, so dass insgesamt nur ein geringer Unterschied bleibt. Wierzba-Bobrowicz et al. (2005) untersuchten die Zellen des Frontal- und Temporallappens von 9 schizophrenen und 6 gesunden Gehirnen. Sie stellten fest, dass die Anzahl HLA-positiver, also aktivierter Mikroglia in den Proben der Schizophrenen größer

war. Dieses Ergebnis ist gegenteilig zu denen dieser Arbeit, allerdings wurden auch verschiedene Hirnareale untersucht und mit 9 und 6 Proben hatte diese Arbeitsgruppe auch eine nur bedingt aussagekräftige Stichprobengröße.

Insgesamt ergibt sich ein recht dürftiges Gesamtbild aus den bisherigen Untersuchungen der HLA-positiven Zellen, ohne dass sich daraus eine Tendenz für die neuropathologischen Veränderungen der untersuchten Erkrankungen ergibt. Auch die vorliegende Arbeit konnte keine signifikanten Unterschiede aufzeigen.

4.3.3.2 CD68

Der Antikörper gegen das CD68 Protein markiert ruhende und aktivierte Mikrogliazellen, so dass der zunächst womöglich unlogisch anmutende Unterschied zwischen den in Tabelle 4.4 und in der folgenden Tabelle 4.5 durch die verschiedenen Zielzellen erklärbar ist. Signifikant ist dabei jedoch lediglich der Anstieg in der grauen Substanz bei bipolarer Störung.

Tabelle 4.5: Vergleich der Ergebnisse zu Färbungen mit CD68 dieser Arbeit mit anderen Arbeiten; *=statistisch signifikant ($p < 0,05$); gm=graue Substanz, wm=weiße Substanz;

	Schizophrenie		Bipolare Störung		Depression	
	gm	wm	gm	wm	gm	wm
Ergebnisse dieser Arbeit, ACC	↑	↓	↑*	↑	↑	↓
Arnold et al. 1998	-					

Arnold et al. (1998) untersuchten in der auch schon in 4.3.3.1 beschriebenen Studie die diversen Hirnregionen von 23 Schizophrenen, davon 16 mit Demenz, 14 Kontrollen und 10 Alzheimer-Fällen – als Positiv-Kontrollen – auch auf das CD68-Antigen. Dabei kam auch

für das CD68 (genau wie für das GFAP) kein signifikanter Unterschied der Immunreaktivität zwischen der schizophrenen und der Kontrollgruppe heraus. Allerdings ergab sich, wie erwartet, für die Alzheimer-Gruppe ein deutlicher Unterschied zu den beiden anderen.

Wie schon für die HLA-Färbung erwähnt, wäre es auch hier auf Grund mangelnder Untersuchungen anmutend zu diskutieren, in wieweit und besonders auf welche Art die Mikrogliazellen an der Neuropathologie der untersuchten Erkrankungen beteiligt sind. Dafür wären noch weitere Studien nötig, um dann eventuell eine gewisse Tendenz zu sehen.

4.3.4 Vergleich graue – weiße Substanz

Kontrolle vs Erkrankung

Wie oben aufgeführt liegen in der Kontrollgruppe nur positive Korrelationen zwischen den numerischen Dichten der durchgeführten Färbungen in der grauen und der weißen Substanz vor, wohingegen es in den Gruppen der untersuchten Erkrankungen auch negative Korrelationen gibt. Das gibt Grund zur Annahme, dass bei der Krankheitsentstehung in der grauen und der weißen Substanz getrennte pathologische Prozesse ablaufen und sich somit die Zelldichte jeweils verschieden stark verändert.

HLA

Auffallend dabei ist, dass durch alle 4 Gruppen hindurch die HLA-Färbung eine signifikant positive Korrelation der Zelldichte der grauen im Vergleich zur weißen Substanz erreicht. Dieses Ergebnis lässt auf ein generell erhöhtes Mikroglia-Vorkommen in der grauen Substanz schließen.

4.3.5 Einflussgrößen

Ein signifikanter Einfluss von den hier untersuchten Parametern auf die numerische Zelldichte konnte nur in sehr wenigen Korrelationen nachgewiesen werden, so dass eine relevante Störung der Ergebnisse durch diese Parameter weitgehend ausgeschlossen werden kann.

Zudem kann aus den durchgeführten Korrelationsanalysen für die Einflussgrößen kein ausreichender Schluss auf pathologische Prozesse, wie sie beispielsweise durch Medikamente ausgelöst werden könnten, gezogen werden.

Allerdings fällt auf, dass besonders die Fixierungszeit gehäuft negativ mit den Zelldichten korreliert. Das bedeutet, dass durch eine längere Fixierungszeit weniger positive Zellen zu finden sind, was bei schlechter Übereinstimmung der Gruppeneigenschaften durchaus zu einer falschen Streuung der Ergebnisse führen kann. Daher wurde hier auf eine bestmögliche Übereinstimmung der verschiedenen Einflussgrößen geachtet.

4.3.6 Astroglia-Mikroglia-Interaktionen: Korrelation der gemessenen Parameter

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse aller Ergebnisse gegeneinander zeigt den oben schon beschriebenen kontinuierlichen Zusammenhang der numerischen Dichte der HLA-positiven Zellen.

Davon abgesehen lässt sich allerdings keine deutliche Tendenz der Korrelationen in den Gruppen der Erkrankten gegenüber der Kontrollgruppe erkennen. So könnte man über die Bedeutung der wenigen sich ergebenden signifikant positiven und negativen Korrelationen nur mutmaßen, worauf an dieser Stelle verzichtet wird. Sicher ist nur, dass es bestimmte Zusammenhänge zwischen den einzelnen auf Veränderungen, die auf mögliche pathologische Prozesse hindeuten, gibt.

5. Zusammenfassung

Zahlreiche bisher veröffentlichte Untersuchungen zu der Neuropathologie der endogenen Psychosen Schizophrenie, Depression und bipolare Störung lassen auf eine Beteiligung des limbischen Systems schließen. Allerdings wurde der Schwerpunkt vor allem auf den Hippocampus und den Thalamus gelegt. Da es auch konkrete Hinweise darauf gibt, dass der Gyrus cinguli an der Pathogenese dieser Erkrankungen beteiligt ist, sollte er Gegenstand dieser Arbeit sein.

Untersucht wurden postmortem Präparate von insgesamt 60 Fällen, die sich in 4 Gruppen aufteilen und zwar jeweils 15 Proben des ACC von Patienten mit Schizophrenie, mit Depression, mit bipolarer Störung und 15 Proben von gesunden Kontrollen.

Ziel war es, zu untersuchen, ob zwischen den 4 Gruppen ein Unterschied in der Anzahl der markierten Zellpopulationen von Astrozyten und Mikrogliazellen besteht.

Die histologischen Präparate der 60 Fälle wurden immunhistochemisch mit den Antikörpern gegen GFAP, S100a1, S100b, HLA und CD68 angefärbt und anschließend die positiven Zellen blind lichtmikroskopisch nach dem Verfahren des „systematic row sampling“ für die graue Substanz und des „random systematic sampling“ für die weiße Substanz ausgezählt. Durch statistische Verfahren konnten aus diesen Daten die Zellzahlveränderungen der 3 Erkrankungen gegenüber den Kontrollen ermittelt werden.

Insgesamt kam es nur bei 5 Gegenüberstellungen zu statistisch signifikanten Veränderungen. So waren die GFAP-positiven Zellen in der grauen Substanz der Schizophrenen und der Bipolar Erkrankten signifikant, bei den Depressiven nicht signifikant reduziert. In der weißen Substanz zeichnete sich für alle Gruppen eine

Erhöhung im Vergleich zu den Kontrollen ab. Die Färbung mit S100a1 ergab in der grauen Substanz eine Erhöhung und in der weißen Substanz eine nur für die Schizophrenen signifikante Reduktion der Zellzahlen. Die mit S100b gefärbten Zellen waren in allen Gruppen (sowohl in grauer als auch weißer Substanz) gegenüber den Kontrollen vermindert, jedoch nur in der weißen Substanz der Schizophrenen signifikant. Auch die Färbung mit HLA zeigte eine Reduktion der positiven Zellen in allen Gruppen. CD68-positive Zellen waren in der grauen Substanz in allen Gruppen häufiger; nur in der Bipolaren Gruppe wurde das Signifikanzniveau erreicht. In der weißen Substanz konnte eine Zellzahlreduktion bei den Schizophrenen und den Depressiven und eine Erhöhung bei den Bipolar Erkrankten nachgewiesen werden.

Auch wenn die Ergebnisse nur selten das Signifikanzniveau erreichen und kein ganz einheitliches Bild ergeben, bleibt dennoch festzuhalten, dass hinter den hier beschriebenen Psychosen eine gewisse Ähnlichkeit in ihrer Pathologie besteht und die Gliazellen – Astrozyten wie auch Mikroglia – dabei eine gewisse Rolle spielen.

Die Tatsache, dass sich die Ergebnisse dieser Arbeit teilweise mit anderen Untersuchungen decken, zum Teil aber auch in eine ganz andere Richtung gehen, zeigt nur erneut, dass die Neuropathologie dieser Erkrankungen sehr komplex ist und gegebenenfalls von anderen Erkrankungen überlagert ist. Dazu kommt noch, dass die Untersuchungsmöglichkeiten sehr beschränkt sind, so dass oft mit geringen Fallzahlen gearbeitet werden muss, was die statistische Aussagekraft deutlich schwächt.

6. Literaturverzeichnis

Adler CM, Levine AD, Delbello MP, Strakowski SM. Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 58: 151–157, 2005.

Akbarian S, Sucher NJ, Bradley D, Tafazzoli A, Trinh D, Hetrick WP, Potkin SG, Sandman CA, Bunney WE jr, Jones EG. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *J Neurosci* 16: 19-30, 1996.

Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ et al. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 50: 178-187, 1993.

Altshuler LL, Conrad A, Kovelman JA, Scheibel A. Hippocampal pyramidal cell orientation in schizophrenia. A controlled neurohistologic study of the Yakovlev collection. *Arch Gen Psychiatry* 44: 1094-1098, 1987.

Andreasen NC, Nasrallah HA, Dunn Y et al. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 43: 136-144, 1986.

Andreasen NC. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 346: 477-481, 1995.

Aoki T, Kobayashi K, Isaki K. Microglial and astrocytic change in brains of Creutzfeldt-Jakob disease: an immunocytochemical and quantitative study. *Clin Neuropathol* 18: 51-60, 1999.

Arnold SE, Franz BR, Trojanowski JQ, Moberg PJ, Gur RE. Glial fibrillary acidic protein-immunoreactive astrocytosis in elderly patients with schizophrenia and dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 91: 269-77, 1996.

Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48: 625-632, 1991.

- Arnold SE, Trojanowski JQ, Gur RE, Blackwell P, Han LY, Choi C. Absence of neurodegeneration and neural injury in the cerebral cortex in a sample of elderly patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 55: 225-32, 1998.
- Barta PE, Pearlson GD, Brill II LB, Royall R, McGilchrist IK, Pulver AE, Powers RE, Casanova MF, Tien AY, Frangou S, Petty RG. Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *Am J Psychiatry* 154: 661-667, 1997.
- Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illness. *Neurosci Lett* 271: 126–128, 1999.
- Benes FM. Model generation and testing to neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophr Bull* 24: 219-230, 1998.
- Benes FM, Davidson J, Bird ED. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 43: 31-35, 1986.
- Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biol Psychiatry* 44: 88-97, 1998.
- Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 996-1001, 1991.
- Benes FM, Vincent SL, Todtenkopf M. The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biol Psychiatry* 50: 395–406, 2001.
- Beyer JL, Taylor WD, MacFall JR, Kuchibhatla M, Payne ME, Provenzale JM, Cassidy F, Krishnan KRR. Cortical white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology Volume 1-5*, 2005.
- Bilder RM, Wu H, Bogerts B, et al. Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151: 1437-47, 1994.

- Boenisch T. Handbuch Immunchemische Färbemethoden. 3. Auflage. DakoCytomation GmbH, Hamburg, 2003.
- Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 35: 1-13, 1990.
- Bogerts B, Falkai P, Haupts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, Heinzmann U. Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics: initial results from a new brain collection. *Schizophr Res* 3: 295-301, 1990.
- Bogerts B, Meertz E, Schonfeldt-Bausch R. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry* 42: 784-791, 1985.
- Bogerts B. The neuropathology of schizophrenic diseases: historical and present knowledge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249: Suppl.4, IV/2-IV/13, 1999.
- Bogerts B. The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophr Bull*, 23: 423-435, 1997.
- Bowley MP, Drevets WC, Öngür D, Price JL. Low Glial Numbers in the Amygdala in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 52: 404-412, 2002.
- Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 2569-2574, 1997.
- Bruton CJ, Crow TJ, Frith CD, Johnstone EC, Owens DGC, Roberts GW. Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study. *Psychol Med* 20: 285-304, 1990.

- Buchanan RW, Vladar K, Barta PE, Pearlson GD. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155: 1049-1055, 1998.
- Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4: 215-222, Elsevier Science Ltd., 2000.
- Chana G, Landau S, Beasley C, Everall IP, Cotter D. Two-dimensional assessment of cytoarchitecture in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: evidence for decreased neuronal somal size and increased neuronal density. *Biol Psychiatry* 53: 1086–1098, 2003.
- Chow EW, Zirpusky RB, Mikulis DJ, Bassett AS. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 51: 208-215, 2002.
- Chute D, Grove C, Rajasekhara B, Smialek JE. Schizophrenia and Sudden Death. *Am J Forensic Med Pathol* 20: 131-135, 1999.
- Colon EJ. Quantitative cytoarchitectonics of the human cerebral cortex in schizophrenic dementia. *Acta Neuropathol* 20: 1-10, 1972.
- Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB. Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 48: 413-417, 1991.
- Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58: 545-553, 2001.
- Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: The evidence and implications. *Brain Res Bull* 55: 585-595, 2001.
- Damadzić R, Bigelow LB, Krimer LS, Goldenson DA, Saunders RC, Kleinman JE, Herman MM. A quantitative immunohistochemical study of astrocytes in the entorhinal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: Absence of significant astrocytosis. *Brain Res Bull* 55: 611-618, 2001.

- Davis S, Thomas A, Perry R, Oakley A, Kalaria RN, O'Brien JT. Glial fibrillary acidic protein in late life major depressive disorder: an immunocytochemical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 556-560, 2002.
- Dolan RJ, Fletscher P, Frith CD, Friston KJ, Frackowiak RS, Grasby PM. Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature* 378: 180-182, 1995.
- Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 33: 637-668, 2001.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormality in mood disorders. *Nature* 386: 824-827, 1997.
- Eastwood SL, McDonald B, Burnet PW, Beckwith JP, Kerwin RW, Harrison PJ. Decreased expression of mRNAs encoding non-NMDA glutamate receptors GluR1 and GluR2 in medial temporal lobe neurons in schizophrenia. *Mol Brain Res* 29: 211-223, 1995.
- Ebert D, Ebmeier KP. The role of the Cingulate Gyrus in Depression: From functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry* 39: 1044-1050, 1996.
- Egan MF, Weinberger DR. Neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 7: 701-707, 1997.
- Eng LF, Ghimikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). *Neurochem Res* 25: 1439-1451, 2000.
- Erfurth A, Arolt V. Das Spektrum bipolarer Erkrankungen. *Nervenarzt* 74: 55-71, 2003.
- Falkai P, Bogerts B, Schneider T, Greve B, Pfeiffer U, Pilz K, Gonsiorczyk C, Majtenyi C, Ovary I. Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. *Schizophr Res* 14: 161-176, 1995.

- Falkai P, Bogerts B. Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 236: 154-161, 1986.
- Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 25: 48-53, 1999.
- Falkai P, Honer WG, Schneider-Axmann T. Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry* 47: 937-943, 2000.
- Falkai P, Vogele K, Maier W. Hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen. *Nervenarzt* 72: 331-341, 2001.
- Fallon JH, Opole IO, Potkin SG. The neuroanatomy of schizophrenia: circuitry and neurotransmitter systems. *Clin Neurosci Res* 3: 77-107, 2003.
- Fanò G, Biocca S, Fulle S, Marigliò MA, Belia S, Calissano P. A protein family in search of a function. *Prog Neurobiol* 46: 71-82, 1995.
- Farrow TF, Whitford TJ, Williams LM, Gomes L, Harris AW. Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 58: 713-723, 2005.
- Fatemi SH, Laurence JA, Araghi-Niknam M, Strydom JM, Schulz SC, Lee S, Gottesman II. Glial fibrillary acidic protein is reduced in cerebellum of subjects with major depression, but not schizophrenia. *Schizophr Res* 69: 317-323, 2004.
- Fountoulakis KN, Giannakopoulos P, Kövari E, Bouras C. Assessing the role of cingulate cortex in bipolar disorder: Neuropathological, structural and functional imaging data. *Brain Res Rev* 59: 9-21, 2008.
- Fornito A, Malhi GS, Lagopoulos J, Ivanovski B, Wood SJ, Saling MM, Pantelis C, Yücel M. Anatomical abnormalities of the anterior cingulate and paracingulate cortex in patients with bipolar I disorder. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 162: 123-132, 2008.

- Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr. Bull* 23: 443-458, 1997.
- Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57: 761-768, 2000.
- Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, Finkelman C, Maany V, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57: 769-775, 2000.
- Halliday, GM. A review of the neuropathology of schizophrenia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28: 64-65, 2001.
- Hamidi M, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry* 55: 563-569, 2004.
- Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122: 593-624, 1999.
- Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 952-959, 2004.
- Heckers S. Neuropathology of schizophrenia: Cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull* 23: 403-421, 1997.
- Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazzoni P, Kisler T, Arakaki H, Kwon JS, Anderson JE, Yurgelun-Todd D, Tohen M, McCarley RW. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 155: 1384-1391, 1998.
- Honer WG, Falkai P, Young C, et al. Cingulate cortex synaptic terminal proteins and neural cell adhesion molecule in schizophrenia. *Neuroscience* 78: 99-110, 1997.

- Hsu SM, Raine L, Fanger H. The use of avidin-biotin complex (ABC) in immunoperoxidase technique. *J Histochem Cytochem* 29: 577-580, 1982.
- Iritani S. Neuropathology of schizophrenia: a mini review. *Neuropathology* 27: 604-608, 2007.
- Jakob H, Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 65: 303-326, 1986.
- Jeste DV, Lohr JB. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1019-1024, 1989.
- Johnston-Wilson N, Sims CD, Hofmann JP, Anderson L, Shore AD, Torrey EF, Yolken R. Disease-specific alterations in frontal cortex brain proteins in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 5: 142-149, 2000.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 30: 924-926, 1976.
- Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ, Frith CD, Alexandropoulos K, Bydder G, Golter N. Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 736-741, 1989.
- Kasai K, Iwanami A, Yamasue H, Kuroki N, Nakagome K, Fukuda M. Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neurosci Res* 43: 93-110, 2002.
- Koo MS, Levitt JJ, Salisbury DF, Nakamura M, Shenton ME, McCarley RW. A cross-sectional and longitudinal magnetic resonance imaging study of cingulate gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 65: 746-760, 2008.
- Kovelman JA, Scheibel AB. A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 19: 1601-1621, 1984.
- Kreutzberg GW. Microglia: A sensor for pathological events in the CNS. *TINS* 19: 312-318, 1996.

- Krill JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 79: 983-998, 1997.
- Kuroki N, Matsushita M. Pyramidal cell orientation and density in the hippocampus in schizophrenia. *Neuropathology* 18: 235-241, 1998.
- Kwon JS, McCarley RW, Hirayasu Y, Anderson JE, Fischer IA, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56: 142-148, 1999.
- Lacerda ALT, Keshavan MS, Hardan AY, Yorbik O, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Soares JC. Anatomic Evaluation of the Orbitofrontal Cortex in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 55: 353-358, 2004.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 9235-9240, 1996.
- Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies (Review). *Br J Psychiatry* 172: 110-20, 1998.
- Leroy K, Duyckaerts C, Bovekamp L, Müller O, Anderton BH, Brion JP. Increase of adenomatous polyposis coli immunoreactivity is a marker of reactive astrocytes in Alzheimer's disease and in other pathological conditions. *Acta Neuropathol (Berl)* 102: 1-10, 2001.
- Lim KO, Adalsteinsson E, Speilman D, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and white matter in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 55: 346-352, 1998.
- Lüllmann-Rauch R. *Histologie*. 2.Aufl. Thieme, Stuttgart, 2006.

- Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, Kim N, Dunner DL, Renshaw PF. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 8: 65–74, 2006.
- Manaye KF, Lei DL, Tizabi Y, Dávila-García MI, Mouton PR, Kelly PH. Selective neuron loss in the paraventricular nucleus of hypothalamus in patients suffering from major depression and bipolar disorder. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 224-229, 2005.
- Menon RR, Barta PE, Aylward EH, Richards SS, Vaughn, DD, Tien AY, Harris GJ, Pearlson GD. Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: gray matter changes and clinical correlates. *Schizophr Res* 16: 127-135, 1995.
- Miguel-Hidalgo JJ, Baucom C, Dilley G, Overholser J, Meltzer HY, Stockmeier CA, Rajkowska G. Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the prefrontal cortex distinguishes younger from older adults in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 48: 861– 873, 2000.
- Möller HJ, Laux G, Deister A. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2005.
- Nakajima K, Kikuchi Y, Ikoma E, Honda S, Ishikawa M, Liu Y, Kohsaka S. Neurotrophins regulate the function of cultured microglia. *Glia* 24: 272-289, 1998.
- Naverrete CV. The HLA-system in blood transfusion. *Baillière's Clin Haematol* 13: 511-532, 2000.
- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 55: 433-440, 1998.
- Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 13290-13295, 1998.
- Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 47: 1023-1028, 1990.

- Pearlson GD. Neurobiology of schizophrenia. *Ann Neurol* 48: 556-566, 2000.
- Petty RG, Barta PE, Pearlson GD et al. Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152: 715-721, 1995.
- Pierri JN, Volk CL, Auh S, Sampson A, Lewis DA. Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58: 466-473, 2001.
- Powers ER. The neuropathology of schizophrenia. *J Neuropathol Exp Neurol* 58: 679-690, 1999.
- Radewicz K, Garey L, Gentleman SM, Reynolds R. Increased HLA-DR immunoreactive glia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenia. *J Neuropathol Exp Neurol* 59: 137-150, 2000.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 45: 1085-1098, 1999.
- Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* 55: 215-224, 1998.
- Rajkowska G, Wei JJ, Miguel-Hidalgo JJ, Stockmeier CA. Glial and neuronal pathology in rostral orbitofrontal cortex in schizophrenic postmortem brain (abstract). *Schizophr Res* 36: 84, 1999.
- Raz S. Structural cerebral pathology in schizophrenia: regional or diffuse? *J Abnorm Psychol* 102: 445-452, 1993.
- Regenold WT, Phatak P, Kling MA, Hauser P. Post-mortem evidence from human brain tissue of disturbed glucose metabolism in mood and psychotic disorders. *Mol Psychiatry* 9: 731-733, 2004.

- Roberts GW, Colter N, Lofthouse R, Bogerts B, Zech M, Crow TJ. Gliosis in schizophrenia: A survey. *Biol. Psychiatry* 21:1043–1050; 1986.
- Roberts GW, Colter N, Lofthouse R, Johnstone EC, Crow TJ. Is there gliosis in schizophrenia? Investigation of the temporal lobe. *Biol Psychiatry* 22: 1459 –1468, 1987.
- Roberts GW, Leigh PN, Weinberger DR. *Neuropsychiatric disorders*. St. Louis: Wolfe, 14.1-14.18, 1993.
- Rossi A, Stratta P, Mancini F, Gallucci M, Mattei P, Core L, Di Michele V, Casacchia M. Magnetic resonance imaging findings of amygdala-anterior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 52: 43-53, 1994.
- Rothermund M, Falkai P, Ponath G, Abel S, Bürkle H, Diedrich M, Hetzel G, Peters M, Siegmund A, Pedersen A, Maier W, Schramm J, Suslow T, Ohrmann P, Arolt V. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. *Mol Psychiatry* 9: 897-899, 2004.
- Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, Kirchner H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord* 66: 89-93, 2001.
- Scherk H, Kemmer C, Usher J, Reith W, Falkai P, Gruber O. No change to grey and white matter volumes in bipolar I disorder patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258: 345–349, 2008.
- Schlaepfer TE, Harris GJ, TienAY et al. Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151: 842-848, 1994.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psych* 45: 17-25, 1999.
- Selemon LD, Lidow MS, Goldman-Rakic PS. Increased volume and glial density in primate prefrontal cortex associated with chronic antipsychotic drug exposure. *Biol Psychiatry* 46: 161-172, 1999.

- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 52: 805-818, 1995.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol*, 392: 402-412, 1998.
- Shelton RC, Doran AR, Pickar D, Weinberger DR. Cerebral structural pathology in schizophrenia. Evidence for a selective prefrontal cortical deficit. *Am J Psychiatry* 145: 154-163, 1988.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49: 1-52, 2001.
- Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, McCarley RW. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 327: 604-612, 1992.
- Si X, Miguel-Hidalgo JJ, O'Dwyer G, Stockmeier CA, Rajkowska G. Age-dependent reductions in the level of glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 2088-2096, 2004.
- Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M, Toone B. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry* 158: 234-243, 2001.
- Steffek AE, McCullumsmith RE, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Cortical expression of glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase is decreased in schizophrenia. *Schizophr Res* 103: 71-82, 2008.

- Steiner J, Bernstein H-G, Bielau H, Berndt A, Brisch R, Mawrin C, Keilhoff G, Bogerts B. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neuroscience* 8: 1471-2202, 2007.
- Steiner J, Bernstein H-G, Bogerts B, Gos T, Richter-Landsberg C, Wunderlich MT, Keilhoff G. S100B is expressed in, and released from, OLN-93 Oligodendrocytes: influence of serum and glucose deprivation. *Neuroscience* 154: 496-503, 2008
- Stevens CD, Altshuler LL, Bogerts B, Falkai P. Quantitative study of gliosis in schizophrenia and Huntington's Chorea. *Biol Psychiatry* 24: 697-700, 1988.
- Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kurachi M. Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: a longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242: 257-261, 1993.
- Sweet RA, Hamilton RL, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Lewis DA, Lopez OL, DeKosky ST, Reynolds III CF. Neuropathologic correlates of late-onset major depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 2242-2250, 2004.
- Tian SY, Wang JF, Bezchlibnyk YB, Young LT. Immunoreactivity of 43 kDa growth-associated protein is decreased in post mortem hippocampus of bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci Lett* 411: 123-127, 2007.
- Todtenkopf MS, Vincent SL, Benes FM. A cross-study meta-analysis and three-dimensional comparison of cell counting in the anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar brain. *Schizophr Res* 73: 79-89, 2005.
- Torrey EF, Barci BM, Webster MJ, Bartko JJ, Meador-Woodruff JH, Knable MB. Neurochemical markers for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression in postmortem brains. *Biol Psychiatry* 57: 252-260, 2005.
- Torrey EF, Webster M, Knable M, Johnston N, Yolken RH. The Stanley Foundation brain collection and Neuropathology Consortium. *Schizophrenia Research* 44: 151-155, 2000.

- Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 3. Aufl. Urban&Fischer, München, 2004.
- Tsai G, Passani LA, Slusher NJ, Carter R, Baer L, Kleinman JE, Coyle JT. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 52: 829-836, 1995.
- Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE. Neuropathology of Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 48: 486-504, 2000.
- Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V, Singh B, Copolov D. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 56: 133-141, 1999.
- Vogeley K, Schneider-Axmann T, Tepest R, Pfeiffer U, Bayer T, Bogerts B, Honer WG, Falkai P. Disturbed gyrification in the prefrontal region of male schizophrenics: a morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry* 157: 34-39, 2000.
- Vogeley K, Tepest R, Pfeiffer U, Schneider-Axmann T, Maier W, Honer WG, Falkai P. Right frontal hypergyria differentiates affected from non-affected siblings in families with schizophrenia. A morphometric MRI Study. *Am J Psychiatry* 158: 494-496, 2001.
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 2: 435-443, 1992.
- Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. Human Cingulate Cortex: Surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J Comp Neurol* 359: 490-506, 1995.
- Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Neuroscience* 6: 626-640, 2005.
- Webster MJ, Knable MB, Johnston-Wilson N, Nagata K, Inagaki M, Yolken RH. Immunohistochemical localization of phosphorylated glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex and hippocampus from patients with schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Brain Behav Immun* 15: 388-400, 2001.

- Webster MJ, O'Grady J, Kleinmann JE, Weickert CS. Glial fibrillary acidic protein mRNA levels in the cingulate cortex of individuals with depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Neuroscience* 133: 453-461, 2005.
- Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 16: 87-110, 1995.
- Weinberger DR. A connectionist approach to the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 5: 241-253, 1993.
- Weis S. Morphometry in the neurosciences. In: E Wenger, L Dimitrov (eds). *Digital Image Processing and Computer Graphics: Theory and Application*. Munich-Vienna: Oldenbourg, S 306-326, 1991.
- Weis S, Haug H, Budka H. Astroglial changes in the cerebral cortex of AIDS brains: a morphometric and immunohistochemical investigation. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 19: 329-335, 1993.
- Wright IC, Sharma T, Ellison ZR, McGuire PK, Friston KJ, Brammer MJ, Murray RM, Bullmore ET. Supra-regional brain systems and the neuropathology of schizophrenia. *Cereb Cortex*, 9: 366-378, 1999.
- Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ. Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154: 812-818, 1997.
- Zipursky RB, Lambe EK, Kapur S, Mikulis DK. Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 55: 540-546, 1998.
- Zipursky RB, Marsh L, Lim KO, DeMent S, Shear PK, Sullivan EV, Murphy GM, Csernansky JG, Pfefferbaum A. Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 35: 501-516, 1994.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ABC	Avidin-Biotin-Complex
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ADC	apparent diffusion coefficient
BDNF	brain derived neurotrophic factor
BP	Bipolare Störung
DAB	Diaminobenzidin
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Version
GABA	gamma aminobutyric acid, gamma-Aminobuttersäure
GAP 43	growth associated protein 43, wachstumsassoziiertes Protein
GFAP	glial fibrillary acidic protein, immunhistochemischer Marker für Astrozyten
gm	grey matter, graue Substanz
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Version
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NMDA	N-methyl-D-aspartat
pGFAP	phosphoryliertes glial fibrillary acidic protein
p-Wert	Signifikanzniveau
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean)
wm	white matter, weiße Substanz
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2 Chemikalien

Anti-Human CD68 Antikörper

Clone: KP1. Host/Isotype: Mouse IgG₁-kappa.
Bezugsquelle: DakoCytomation GmbH, Code-Nr. M 0814

Anti-Human HLA-DP, DQ, DR Antigen Antikörper

Clone: CR3/43. Host/Isotype: Mouse IgG₁-kappa.
Bezugsquelle: DakoCytomation GmbH, Code-Nr. M 0775

Anti-Human Glial Fibrillary Acidic Protein Antikörper

Clone: 6F2. Host/Isotype: Mouse IgG₁-kappa.
Bezugsquelle: DakoCytomation GmbH, Code-Nr. M 0761

Anti-Human S100a1 Antikörper, polyclonal

Bezugsquelle: DakoCytomation GmbH, Code-Nr. Z 0628

Anti-Human S100b Antikörper

Bezugsquelle: DakoCytomation GmbH

Dako EnVision™ FLEX

Bezugsquelle: DakoCytomation GmbH, Code-Nr. K8010

7.3 Ergebnisse (Tabellen)

Tabelle 7.1: Daten der untersuchten Fälle. (Abkürzungen: K=Kaukasier, AA=Afro-amerikaner, AS=Asiat)

	Kontrollen	Schizophrenie	Bipolare Störung	Depression
Anzahl der Fälle	15	15	15	15
Alter, Mittelwert (Jahre)	48,1	44,2	42,3	46,4
Alterspanne (Jahre)	29-68	25-62	25-61	30-65
Geschlecht (männlich/ weiblich)	9/6	9/6	9/6	9/6
Hemisphäre (rechte/linke)	8/7	9/6	8/7	9/6
Rasse	14K, 1 AA	13K, 2AS	14K, 1AA	15K
postmortem Intervall, Mittelwert (Stunden)	23,7	33,7	32,5	27,5
postmortem Intervall, Spanne (Stunden)	8-42	12-61	13-62	7-47
Gewebe pH, Mittelwert	6,3	6,1	6,2	6,2
Gewebe pH, Spanne	5,8-6,6	5,8-6,6	5,8-6,5	5,8-6,5
Fixation, Mittelwert (Stunden)	4,40	11,20	9,67	8,40
Fixation, Spanne (Stunden)	1-13	3-31	2-16	1-19
Alkoholabusus (ja)	10	10	13	10
Drogenabusus (ja)	1	5	8	4
Antipsychotika, 1. Generation	0	8	5	0
Antipsychotika, 2. Generation	0	8	3	0
Lithium	0	2	5	2
Mood stabilizers	0	1	7	0
Antidepressiva	0	5	8	12
Anticholinergika	0	3	3	1

Tabelle 7.2: Ergebnisse der immunohistochemischen Untersuchungen in Zellen/mm² (Abkürzungen siehe Kapitel 2.1.) (MW = Mittelwert; SEM = Standardfehler)

	Kontrollen		Schizophrenie		Bipolare Störung		Depression	
	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM
GFAP-gm	37,49	4,79	20,51	3,60	23,35	4,71	34,29	4,20
GFAP-wm	26,74	4,42	40,17	7,17	33,83	6,82	28,69	5,14
HLA-gm	19,32	6,47	14,61	4,91	16,15	4,29	17,48	4,25
HLA-wm	105,42	17,11	82,91	16,21	95,34	15,16	95,14	14,48
CD68-gm	7,38	1,39	14,98	4,25	19,94	4,94	8,56	3,42
CD68-wm	135,92	11,33	120,36	5,86	138,81	7,09	124,23	7,42
S100a1-gm	53,35	5,31	58,66	5,82	66,03	8,34	54,37	4,58
S100a1-wm	62,42	6,18	40,85	5,73	53,68	6,20	51,01	6,00
S100b-gm	64,36	5,95	59,45	7,44	62,69	8,23	51,17	5,24
S100b-wm	102,73	12,29	55,56	6,51	75,25	12,76	76,86	6,69
S100a1-gmsc	1,93	0,12	1,60	0,13	1,93	0,12	2,07	0,07
S100a1-wmsc	1,20	0,11	1,40	0,13	1,40	0,13	1,40	0,13
S100b-gmsc	1,67	0,16	1,73	0,12	1,40	0,13	1,60	0,13
S100b-wmsc	2,47	0,13	2,47	0,13	2,40	0,13	2,60	0,13
GFAP-wmgm	0,92	0,24	4,77	2,26	3,25	1,63	1,68	0,90
HLA-wmgm	11,05	1,98	21,97	11,09	18,83	5,60	26,89	17,55
Cd68-wmgm	24,57	4,78	22,71	6,28	14,48	3,60	34,07	8,16
S100a1-wmgm	1,23	0,13	0,66	0,07	0,97	0,16	1,13	0,20
S100b-wmgm	1,72	0,21	1,26	0,33	1,79	0,70	1,64	0,18

Tabelle 7.3: p-Werte = Signifikanzniveau zu den Werte aus Tabelle 7.2

	Kontrolle-Schizophrenie	Kontrolle-Bipolar	Kontrolle-Depression
	p	p	p
GFAP-gm	0,02	0,04	0,66
GFAP-wm	0,20	0,62	0,79
HLA-gm	0,41	0,79	0,95
HLA-wm	0,37	0,68	0,71
CD68-gm	0,44	0,01	0,42
CD68-wm	0,35	0,76	0,44
S100a1-gm	0,18	0,07	0,47
S100a1-wm	0,02	0,40	0,15
S100b-gm	0,58	0,80	0,09
S100b-wm	0,00	0,07	0,14
S100a1-gmsc	0,07	1,00	0,33
S100a1-wmsc	0,24	0,24	0,24
S100b-gmsc	0,64	0,23	0,83
S100b-wmsc	1,00	0,72	0,47
GFAP-wmgm	0,01	0,09	0,80
HLA-wmgm	0,41	0,83	0,62
Cd68-wmgm	0,49	0,02	0,48
S100a1-wmgm	0,00	0,10	0,27
S100b-wmgm	0,03	0,10	0,97

Tabelle 7.4: Ergebnisse des Ratings: Werte der Färbeintensität von 1 (schwach) bis 3 (stark gefärbt) (MW = Mittelwert; SEM = Standardfehler)

	Kontrollen		Schizophrenie		Bipolare Störung		Depression	
	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM
S100a1-gmsc	1,93	0,12	1,60	0,13	1,93	0,12	2,07	0,07
S100a1-wmsc	1,20	0,11	1,40	0,13	1,40	0,13	1,40	0,13
S100b-gmsc	1,67	0,16	1,73	0,12	1,40	0,13	1,60	0,13
S100b-wmsc	2,47	0,13	2,47	0,13	2,40	0,13	2,60	0,13

Tabelle 7.5: p-Werte = Signifikanzniveau zu den Werte aus Tabelle 7.4

	Kontrolle-Schizophrenie	Kontrolle-Bipolar	Kontrolle-Depression
	p	p	p
S100a1-gmsc	0,07	1,00	0,33
S100a1-wmsc	0,24	0,24	0,24
S100b-gmsc	0,64	0,23	0,83
S100b-wmsc	1,00	0,72	0,47

Tabelle 7.6: paired t-test für die numerischen Dichten der grauen gegenüber der weißen Substanz, SD=Standardabweichung, SEM=Standardfehler

		Statistik bei gepaarten Stichproben							Korrelationen bei gepaarten Stichproben		
		graue Substanz			weiße Substanz						
alle Gruppen											
	N	Mittelwert	SD	SEM	N	Mittelwert	SD	SEM	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Korrelation	Signifikanz
GFAP	58	29,15	17,71	2,33	58	32,20	22,57	2,96	0,954	-0,02	0,860
HLA	60	16,89	19,19	2,48	60	94,70	60,05	7,75	0,000	0,70	0,000
CD68	59	12,68	14,87	1,94	59	129,99	31,85	4,15	0,000	0,22	0,094
S100A1	60	58,10	23,84	3,08	60	51,99	24,04	3,10	0,066	0,36	0,004
S100B	60	59,42	26,23	3,39	60	77,60	41,39	5,34	0,003	0,20	0,127
S100A1sc	60	1,88	0,45	0,06	60	1,35	0,48	0,06	0,000	0,27	0,039
S100Bsc	60	1,60	0,53	0,07	60	2,48	0,50	0,07	0,000	0,10	0,438
Kontrollen											
	N	Mittelwert	SD	SEM	N	Mittelwert	SD	SEM	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Korrelation	Signifikanz
GFAP	15	37,49	18,56	4,79	15	26,74	17,13	4,42	0,069	0,44	0,100
HLA	15	19,32	25,07	6,47	15	105,42	66,26	17,11	0,001	0,70	0,004
CD68	15	7,38	5,37	1,39	15	135,92	43,90	11,33	0,001	0,24	0,386
S100A1	15	53,35	20,56	5,31	15	62,42	23,93	6,18	0,140	0,44	0,102
S100B	15	64,36	23,06	5,95	15	102,73	47,61	12,29	0,009	0,26	0,344
S100A1sc	15	1,93	0,46	0,12	15	1,20	0,41	0,11	0,002	0,08	0,789
S100Bsc	15	1,67	0,62	0,16	15	2,47	0,52	0,13	0,001	0,52	0,045
Schizophrenie											
	N	Mittelwert	SD	SEM	N	Mittelwert	SD	SEM	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Korrelation	Signifikanz
GFAP	14	20,51	13,45	3,60	14	40,17	26,83	7,17	0,084	-0,18	0,539
HLA	15	14,61	19,03	4,91	15	82,91	62,77	16,21	0,001	0,62	0,013
CD68	14	14,98	15,89	4,25	14	120,36	21,93	5,86	0,001	-0,22	0,448
S100A1	15	58,66	22,54	5,82	15	40,85	22,19	5,73	0,001	0,80	0,000
S100B	15	59,45	28,81	7,44	15	55,56	25,22	6,51	0,733	0,07	0,804
S100A1sc	15	1,60	0,51	0,13	15	1,40	0,51	0,13	0,083	0,67	0,007
S100Bsc	15	1,73	0,46	0,12	15	2,47	0,52	0,13	0,005	-0,04	0,887
Bipolare Störung											
	N	Mittelwert	SD	SEM	N	Mittelwert	SD	SEM	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Korrelation	Signifikanz
GFAP	14	23,35	17,62	4,71	14	33,83	25,51	6,82	0,272	0,00	0,995
HLA	15	16,15	16,63	4,29	15	95,34	58,72	15,16	0,001	0,71	0,003
CD68	15	19,94	19,14	4,94	15	138,81	27,44	7,09	0,001	0,69	0,004
S100A1	15	66,03	32,32	8,34	15	53,68	24,03	6,20	0,156	0,49	0,063
S100B	15	62,69	31,89	8,23	15	75,25	49,41	12,76	0,650	0,18	0,527
S100A1sc	15	1,93	0,46	0,12	15	1,40	0,51	0,13	0,011	0,12	0,662
S100Bsc	15	1,40	0,51	0,13	15	2,40	0,51	0,13	0,002	-0,11	0,693
Depression											
	N	Mittelwert	SD	SEM	N	Mittelwert	SD	SEM	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Korrelation	Signifikanz
GFAP	15	34,29	16,27	4,20	15	28,69	19,92	5,14	0,256	0,09	0,743
HLA	15	17,48	16,47	4,25	15	95,14	56,09	14,48	0,001	0,80	0,000
CD68	15	8,56	13,26	3,42	15	124,23	28,73	7,42	0,001	0,12	0,681
S100A1	15	54,37	17,72	4,58	15	51,01	23,24	6,00	0,609	-0,18	0,520
S100B	15	51,17	20,28	5,24	15	76,86	25,91	6,69	0,003	0,31	0,266
S100A1sc	15	2,07	0,26	0,07	15	1,40	0,51	0,13	0,002	0,33	0,234
S100Bsc	15	1,60	0,51	0,13	15	2,60	0,51	0,13	0,002	-0,11	0,693

Tabelle 7.7: Korrelationsanalyse zum Einfluss verschiedener Parameter auf die numerische Dichte; r =Korrelationskoeffizient, p =Signifikanz

alle Gruppen		Erkrankungs-dauer	Antipsych. zu Lebenszeit	Antipsychotika 1. Gen.	Antipsychotika 2. Gen.	Antipsychotika total	Mood stabilizers Anzahl	Anti-depressiva Anzahl	Anticholinergika Anzahl	Alter bei Krankheitsbeginn	Zeit im Krankenhaus
GFAPgm	r	0,02	-0,04	-0,19	-0,14	-0,22	-0,03	0,10	0,13	0,04	-0,09
	p	0,90	0,74	0,16	0,28	0,10	0,82	0,46	0,35	0,82	0,50
GFAPwm	r	-0,13	-0,03	0,11	0,18	0,19	-0,15	0,07	-0,09	-0,08	-0,11
	p	0,41	0,81	0,40	0,17	0,15	0,25	0,58	0,52	0,60	0,42
HLA _g m	r	-0,02	0,12	-0,13	-0,07	-0,13	0,02		0,08	0,36	0,14
	p	0,89	0,35	0,32	0,59	0,32	0,90	0,79	0,55	0,02	0,30
HLA _w m	r	-0,04	0,06	-0,02	-0,01	-0,02	0,15	0,05	0,13	0,14	0,07
	p	0,81	0,66	0,86	0,92	0,86	0,25	0,71	0,33	0,35	0,59
CD68 _g m	r	-0,01	0,09	0,04	0,25	0,19	0,09	0,06	0,12	-0,25	0,09
	p	0,93	0,48	0,77	0,06	0,16	0,51	0,68	0,36	0,11	0,48
CD68 _w m	r	-0,06	-0,03	0,02	0,04	0,04	0,10	0,06	0,08	-0,20	-0,02
	p	0,70	0,80	0,87	0,75	0,75	0,47	0,67	0,55	0,20	0,89
S100A1 _g m	r	0,21	-0,04	-0,12	0,03	-0,06	0,29	-0,01	-0,21	-0,17	-0,03
	p	0,16	0,74	0,37	0,82	0,66	0,03	0,95	0,11	0,26	0,80
S100A1 _w m	r	0,09	-0,17	-0,20	-0,18	-0,25	-0,01	-0,05	-0,14	-0,05	-0,17
	p	0,58	0,19	0,13	0,17	0,06	0,97	0,69	0,29	0,77	0,20
S100B _g m	r	-0,27	0,03	0,12	-0,03	0,06	0,01	-0,04	0,19	-0,01	0,04
	p	0,08	0,80	0,37	0,80	0,66	0,94	0,75	0,15	0,96	0,74
S100B _w m	r	-0,33	-0,19	-0,29	-0,14	-0,28	-0,11	-0,06	-0,06	0,22	-0,16
	p	0,03	0,15	0,03	0,28	0,03	0,40	0,64	0,64	0,15	0,23
S100A1 _g msc	r	-0,07	-0,24	-0,42	-0,16	-0,38	0,10	0,05	-0,12	0,22	-0,16
	p	0,67	0,06	0,00	0,22	0,00	0,44	0,69	0,38	0,14	0,24
S100A1 _w msc	r	-0,13	0,01	0,06	0,10	0,11	0,02	0,11	0,05	0,20	0,07
	p	0,40	0,92	0,63	0,46	0,43	0,91	0,40	0,72	0,19	0,59
S100B _g msc	r	-0,44	0,08	0,07	0,04	0,07	-0,16	0,01	0,07	0,13	0,08
	p	0,00	0,53	0,59	0,77	0,59	0,21	0,94	0,58	0,40	0,54
S100B _w msc	r	0,04	-0,12	-0,14	-0,28	-0,27	-0,08	0,19	-0,12	-0,05	-0,21
	p	0,82	0,36	0,28	0,03	0,04	0,55	0,16	0,36	0,77	0,11
Schizophrenie											
GFAP _g m	r	-0,01	0,51	0,05	0,03	0,06	0,07	-0,12	0,38	0,21	0,07
	p	0,98	0,06	0,86	0,93	0,85	0,82	0,69	0,18	0,46	0,81
GFAP _w m	r	-0,05	-0,39	-0,25	0,24	-0,01	-0,29	-0,40	-0,24	-0,07	-0,39
	p	0,85	0,17	0,40	0,41	0,98	0,31	0,16	0,42	0,82	0,17
HLA _g m	r	0,07	0,41	0,04	-0,15	-0,08	0,42	-0,08	0,28	0,44	0,39
	p	0,80	0,15	0,89	0,61	0,80	0,13	0,77	0,33	0,12	0,17
HLA _w m	r	-0,40	0,15	0,21	0,11	0,23	0,37	0,24	0,32	-0,03	0,17
	p	0,16	0,61	0,47	0,70	0,43	0,20	0,40	0,26	0,91	0,56
CD68 _g m	r	0,27	-0,32	-0,33	0,07	-0,19	-0,17	-0,40	-0,24	-0,33	0,10
	p	0,36	0,29	0,27	0,82	0,53	0,58	0,17	0,42	0,27	0,75

CD68wm	r	-0,33	0,11	0,07	0,52	0,43	0,13	0,34	0,49	0,00	0,33
	p	0,27	0,72	0,83	0,07	0,14	0,68	0,26	0,09	1,00	0,27
S100A1gm	r	0,30	-0,19	-0,26	-0,16	-0,30	-0,23	0,14	-0,21	0,26	-0,08
	p	0,30	0,52	0,36	0,59	0,30	0,43	0,63	0,46	0,37	0,80
S100A1wm	r	0,44	0,12	-0,19	-0,10	-0,20	-0,39	-0,21	-0,33	0,43	0,04
	p	0,11	0,68	0,52	0,74	0,49	0,17	0,46	0,25	0,13	0,90
S100Bgm	r	-0,24	-0,02	0,26	-0,12	0,10	0,25	0,37	0,30	-0,18	0,15
	p	0,41	0,94	0,37	0,68	0,73	0,38	0,19	0,29	0,55	0,61
S100Bwm	r	-0,51	0,33	0,17	0,55	0,51	-0,16	0,10	0,27	0,02	0,28
	p	0,06	0,26	0,57	0,04	0,06	0,57	0,73	0,35	0,94	0,34
S100A1gm _{sc}	r	0,26	-0,07	-0,29	-0,17	-0,32	-0,32	0,04	-0,47	0,32	0,02
	p	0,37	0,81	0,32	0,57	0,26	0,26	0,88	0,09	0,27	0,95
S100A1wm _{sc}	r	0,40	-0,18	-0,29	-0,13	-0,29	-0,24	-0,04	-0,35	0,24	0,14
	p	0,15	0,53	0,32	0,67	0,31	0,41	0,88	0,21	0,42	0,63
S100Bgm _{sc}	r	-0,28	0,24	0,32	0,09	0,29	0,18	0,14	0,26	-0,51	0,23
	p	0,33	0,40	0,27	0,76	0,32	0,55	0,63	0,37	0,06	0,42
S100Bwm _{sc}	r	0,38	-0,07	-0,29	-0,71	-0,70	0,32	-0,04	0,06	0,14	-0,37
	p	0,18	0,81	0,32	0,00	0,00	0,26	0,88	0,84	0,63	0,20
bipolare Störung		Erkrankungsdauer	Antipsych. zu Lebenszeit	Antipsychotika 1. Gen.	Antipsychotika 2. Gen.	Antipsychotika total	Mood stabilizers Anzahl	Anti-depressiva Anzahl	Anti-cholinergika Anzahl	Alter bei Krankheitsbeginn	Zeit im Krankenhaus
GFAPgm	r	0,34	0,36	0,07	0,27	0,29	0,30	0,02	0,34	0,02	0,59
	p	0,23	0,20	0,82	0,34	0,31	0,30	0,95	0,23	0,94	0,03
GFAPwm	r	-0,38	-0,12	0,24	-0,13	0,13	-0,36	0,18	-0,09	0,14	-0,38
	p	0,19	0,69	0,41	0,67	0,67	0,21	0,55	0,76	0,62	0,19
HLAGm	r	0,07	0,26	-0,40	0,10	-0,30	-0,12	-0,37	-0,10	0,42	0,22
	p	0,79	0,36	0,14	0,73	0,28	0,67	0,17	0,74	0,12	0,43
HLAwm	r	0,41	0,47	-0,13	0,06	-0,07	0,26	-0,07	0,06	0,01	0,53
	p	0,13	0,08	0,66	0,83	0,80	0,34	0,81	0,82	0,96	0,04
CD68gm	r	-0,32	0,42	-0,02	0,32	0,24	-0,13	0,09	0,15	-0,11	-0,18
	p	0,24	0,12	0,94	0,24	0,40	0,64	0,74	0,59	0,71	0,53
CD68wm	r	-0,36	0,03	0,11	-0,01	0,10	0,01	0,29	-0,05	-0,23	-0,49
	p	0,19	0,92	0,68	0,96	0,73	0,97	0,29	0,86	0,40	0,06
S100A1gm	r	0,14	-0,16	-0,31	0,09	-0,22	0,43	0,03	-0,46	-0,04	-0,24
	p	0,63	0,56	0,27	0,76	0,43	0,11	0,91	0,09	0,88	0,40
S100A1wm	r	-0,20	-0,31	-0,09	-0,01	-0,09	0,17	0,27	-0,12	-0,49	-0,44
	p	0,48	0,26	0,76	0,98	0,76	0,55	0,33	0,68	0,06	0,10
S100Bgm	r	-0,54	0,05	0,00	-0,08	-0,06	-0,18	0,03	0,05	0,32	-0,30
	p	0,04	0,86	0,99	0,79	0,83	0,51	0,92	0,87	0,24	0,27
S100Bwm	r	-0,24	-0,20	-0,39	-0,10	-0,45	-0,11	0,03	-0,13	0,31	-0,33
	p	0,39	0,48	0,15	0,73	0,10	0,70	0,92	0,65	0,26	0,23
S100A1gm _{sc}	r	0,06	0,13	-0,53	0,45	-0,14	0,44	-0,10	0,07	-0,10	0,31
	p	0,83	0,65	0,04	0,09	0,62	0,10	0,73	0,80	0,71	0,26
S100A1wm _{sc}	r	-0,46	0,07	0,29	0,27	0,49	0,05	0,09	0,09	-0,08	-0,33
	p	0,08	0,81	0,30	0,33	0,06	0,85	0,75	0,74	0,77	0,23
S100Bgm _{sc}	r	-0,68	-0,15	0,00	-0,07	-0,05	-0,22	0,09	0,09	0,22	-0,35
	p	0,01	0,61	1,00	0,81	0,85	0,43	0,75	0,74	0,42	0,20

S100Bwmssc	r	-0,34	-0,26	0,00	-0,07	-0,05	-0,22	-0,13	-0,38	-0,13	-0,31
	p	0,22	0,35	1,00	0,81	0,85	0,43	0,63	0,16	0,64	0,26
Depression		Erkrankungs- dauer	Antipsy- ch. zu Lebens- zeit	Anti- psycho- tika 1. Gen.	Anti- psychot- ika 2. Gen.	Anti- psycho- tika total	Mood stabilizers Anzahl	Anti- depress- iva Anzahl	Anti- cholinergika Anzahl	Alter bei Krank- heits- beginn	Zeit im Kranken- haus
GFAPgm	r	0,17	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	0,34	0,19	-0,49	0,19
	p	0,56	0,21	0,51	0,06	0,50
GFAPwm	r	-0,23	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	0,47	-0,17	-0,06	0,12
	p	0,41	0,08	0,53	0,83	0,66
HLAgm	r	-0,15	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	0,17	0,46	0,41	0,13
	p	0,59	0,54	0,09	0,13	0,65
HLAwm	r	0,00	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	0,17	0,30	0,34	0,07
	p	0,99	0,54	0,28	0,21	0,80
CD68gm	r	-0,29	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	0,39	0,09	-0,10	-0,08
	p	0,29	0,15	0,74	0,73	0,76
CD68wm	r	0,27	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	0,14	0,07	-0,21	0,33
	p	0,33	0,62	0,82	0,46	0,24
S100A1gm	r	0,12	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	-0,15	0,10	-0,45	0,24
	p	0,66	0,59	0,71	0,09	0,39
S100A1wm	r	0,14	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	-0,05	0,04	-0,07	0,16
	p	0,62	0,85	0,89	0,80	0,57
S100Bgm	r	-0,33	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	0,06	0,68	0,11	0,17
	p	0,23	0,83	0,01	0,70	0,55
S100Bwm	r	-0,28	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	0,01	0,23	0,13	0,23
	p	0,32	0,98	0,40	0,65	0,40
S100A1gmssc	r	-0,26	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	-0,39	-0,07	0,12	-0,01
	p	0,35	0,15	0,80	0,66	0,97
S100A1wmssc	r	-0,40	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	0,09	0,33	0,48	-0,20
	p	0,14	0,76	0,23	0,07	0,47
S100Bgmssc	r	-0,49	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	0,06	0,22	0,33	-0,30
	p	0,07	0,84	0,43	0,23	0,27
S100Bwmssc	r	0,24	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	0,49	0,22	-0,34	0,37
	p	0,38	0,07	0,43	0,22	0,17

Tabelle 7.8: Korrelationsanalyse zum Einfluss verschiedener Parameter auf die numerische Dichte; r =Korrelationskoeffizient, p =Signifikanz; PMI=postmortales Intervall

alle Gruppen		Alter	Hirn- gewicht	PMI	Zeit vor Entnahme	Gefrierzeit bis Fixierung	Zeit ohne Gefrier- ung an gesamt PMI	Fixierung szeit	Hirn- pH
GFAPgm	r	0,02	-0,07	-0,11	-0,17	-0,01	-0,12	-0,51	-0,02
	p	0,89	0,61	0,43	0,21	0,96	0,38	0,00	0,90
GFAPwm	r	-0,17	0,07	0,10	-0,01	0,10	-0,05	0,13	-0,26
	p	0,21	0,58	0,47	0,96	0,47	0,73	0,32	0,05
HLAgm	r	0,33	-0,24	-0,01	-0,10	0,05	-0,11	-0,31	-0,11
	p	0,01	0,06	0,96	0,43	0,73	0,43	0,02	0,40
HLAwm	r	0,12	-0,12	0,12	0,01	0,13	-0,10	-0,27	0,02
	p	0,37	0,37	0,38	0,94	0,33	0,48	0,04	0,88
CD68gm	r	-0,27	0,04	0,11	0,10	0,07	0,01	0,16	-0,28
	p	0,04	0,77	0,42	0,44	0,61	0,95	0,23	0,04
CD68wm	r	-0,19	0,03	-0,12	-0,03	-0,12	-0,06	-0,01	0,12
	p	0,14	0,80	0,35	0,84	0,35	0,65	0,92	0,38
S100A1gm	r	-0,09	-0,13	0,22	0,03	0,21	-0,16	0,04	-0,31
	p	0,49	0,31	0,10	0,85	0,11	0,22	0,76	0,02
S100A1wm	r	-0,03	0,01	-0,04	-0,17	0,05	-0,23	-0,27	-0,07
	p	0,82	0,93	0,76	0,19	0,72	0,08	0,04	0,59
S100Bgm	r	-0,23	0,24	0,00	-0,11	0,06	-0,11	0,00	-0,07
	p	0,08	0,07	1,00	0,40	0,63	0,41	0,99	0,61
S100Bwm	r	-0,09	-0,05	-0,06	-0,26	0,08	-0,22	-0,44	0,04
	p	0,52	0,70	0,66	0,05	0,56	0,10	0,00	0,74
S100A1gm _{sc}	r	0,06	-0,05	0,05	-0,06	0,08	-0,19	-0,07	-0,03
	p	0,63	0,71	0,72	0,68	0,53	0,16	0,62	0,82
S100A1wm _{sc}	r	0,04	-0,05	-0,03	0,01	-0,05	-0,01	0,14	-0,13
	p	0,78	0,70	0,82	0,93	0,73	0,96	0,28	0,33
S100Bgm _{sc}	r	-0,29	0,34	0,01	-0,26	0,16	-0,23	-0,08	0,16
	p	0,03	0,01	0,93	0,05	0,22	0,08	0,53	0,23
S100Bwm _{sc}	r	-0,02	-0,18	0,37	-0,01	0,40	-0,14	0,18	-0,12
	p	0,89	0,17	0,00	0,93	0,00	0,28	0,16	0,35
Kontrollen		Alter	Hirn- gewicht	PMI	Zeit vor Entnahme	Gefrierzeit bis Fixierung	Zeit ohne Gefrier- ung an gesamt PMI	Fixierung szeit	Hirn- pH
GFAPgm	r	-0,27	-0,19	0,03	-0,25	0,08	-0,25	-0,40	-0,47
	p	0,34	0,49	0,91	0,38	0,79	0,40	0,15	0,08
GFAPwm	r	0,16	0,41	0,03	-0,04	0,04	-0,10	-0,12	-0,41
	p	0,57	0,12	0,90	0,90	0,90	0,73	0,67	0,13
HLAgm	r	0,32	-0,31	0,09	0,26	0,06	-0,05	-0,13	-0,21
	p	0,24	0,26	0,75	0,37	0,85	0,85	0,64	0,46
HLAwm	r	0,10	-0,24	0,44	0,44	0,42	-0,30	-0,04	-0,30
	p	0,72	0,40	0,10	0,11	0,14	0,29	0,89	0,27
CD68gm	r	-0,17	-0,30	0,09	-0,21	0,18	-0,50	-0,04	0,22
	p	0,55	0,29	0,75	0,47	0,53	0,07	0,89	0,43
CD68wm	r	-0,14	0,18	-0,11	-0,17	-0,09	-0,10	0,39	0,27
	p	0,61	0,52	0,70	0,57	0,75	0,73	0,15	0,34
S100A1gm	r	-0,55	-0,12	0,39	-0,13	0,46	-0,33	-0,17	-0,57
	p	0,03	0,67	0,15	0,66	0,10	0,25	0,55	0,03

S100A1wm	r	-0,44	0,21	-0,14	-0,14	-0,14	0,28	0,23	0,27
	p	0,10	0,46	0,61	0,62	0,63	0,34	0,40	0,33
S100Bgm	r	-0,11	0,21	0,27	-0,19	0,31	-0,23	0,12	0,00
	p	0,69	0,45	0,34	0,52	0,28	0,43	0,68	0,99
S100Bwm	r	-0,24	-0,11	0,11	-0,12	0,14	0,00	-0,44	-0,22
	p	0,38	0,70	0,69	0,69	0,64	1,00	0,10	0,42
S100A1gmsc	r	-0,28	0,10	0,01	0,18	-0,01	0,14	0,10	-0,02
	p	0,32	0,73	0,97	0,53	0,96	0,65	0,73	0,94
S100A1wmisc	r	0,08	-0,30	0,07	0,13	0,05	-0,08	0,04	-0,07
	p	0,78	0,28	0,82	0,65	0,87	0,79	0,90	0,80
S100Bgmsc	r	-0,26	0,09	0,19	-0,23	0,25	-0,26	-0,21	0,21
	p	0,36	0,75	0,49	0,42	0,39	0,37	0,45	0,46
S100Bwmisc	r	-0,04	0,02	0,47	0,15	0,49	-0,38	-0,21	-0,38
	p	0,87	0,95	0,08	0,60	0,08	0,18	0,46	0,16
Schizo- phrenie		Alter	Hirn- gewicht	PMI	Zeit vor Entnahme	Gefrierzeit bis Fixierung	Zeit ohne Gefrier- ung an gesamt PMI	Fixierung szeit	Hirn- pH
GFAPgm	r	0,09	-0,45	-0,06	-0,25	0,05	-0,25	-0,54	0,22
	p	0,75	0,11	0,83	0,39	0,86	0,39	0,05	0,46
GFAPwm	r	-0,08	0,25	-0,21	0,02	-0,19	-0,03	0,11	-0,39
	p	0,78	0,38	0,48	0,95	0,51	0,92	0,70	0,17
HLAgm	r	0,28	-0,17	0,01	-0,27	0,12	-0,34	-0,39	-0,02
	p	0,34	0,56	0,98	0,35	0,67	0,23	0,17	0,95
HLAwm	r	-0,37	0,20	0,23	-0,40	0,38	-0,58	-0,32	0,09
	p	0,19	0,49	0,43	0,15	0,18	0,03	0,26	0,75
CD68gm	r	0,09	0,12	-0,13	0,19	-0,18	0,14	0,10	-0,53
	p	0,77	0,69	0,67	0,54	0,55	0,65	0,74	0,06
CD68wm	r	-0,31	0,21	-0,12	0,15	-0,16	0,09	-0,40	0,31
	p	0,31	0,49	0,69	0,63	0,59	0,78	0,17	0,30
S100A1gm	r	0,39	-0,54	0,32	0,37	0,12	0,13	-0,01	-0,01
	p	0,16	0,05	0,27	0,19	0,68	0,66	0,97	0,97
S100A1wm	r	0,60	-0,80	0,02	0,30	-0,11	0,19	-0,20	-0,27
	p	0,02	0,00	0,95	0,30	0,70	0,52	0,49	0,35
S100Bgm	r	-0,30	0,08	0,01	-0,17	0,08	-0,06	-0,07	0,13
	p	0,30	0,79	0,98	0,56	0,79	0,84	0,80	0,65
S100Bwm	r	-0,45	0,01	-0,52	-0,09	-0,42	0,15	-0,44	0,33
	p	0,11	0,98	0,06	0,75	0,13	0,60	0,12	0,24
S100A1gmsc	r	0,38	-0,51	0,43	0,27	0,27	0,03	0,24	-0,02
	p	0,18	0,06	0,12	0,35	0,35	0,92	0,41	0,95
S100A1wmisc	r	0,48	-0,23	0,14	0,45	-0,07	0,28	0,08	-0,04
	p	0,08	0,44	0,64	0,11	0,81	0,34	0,78	0,89
S100Bgmsc	r	-0,50	0,34	0,23	-0,46	0,40	-0,41	-0,03	0,07
	p	0,07	0,24	0,43	0,09	0,15	0,15	0,92	0,80
S100Bwmisc	r	0,41	-0,30	0,70	-0,17	0,69	-0,44	0,37	0,08
	p	0,15	0,29	0,01	0,57	0,01	0,11	0,19	0,80
bipolare Störung		Alter	Hirn- gewicht	PMI	Zeit vor Entnahme	Gefrierzeit bis Fixierung	Zeit ohne Gefrier- ung an gesamt PMI	Fixierung szeit	Hirn- pH
GFAPgm	r	0,32	-0,27	-0,14	-0,14	-0,06	0,10	-0,50	0,35

	p	0,27	0,36	0,63	0,64	0,85	0,72	0,07	0,22
GFAPwm	r	-0,23	-0,18	-0,01	-0,12	0,07	0,02	0,17	0,08
	p	0,44	0,55	0,97	0,68	0,80	0,96	0,55	0,79
HLA _g m	r	0,36	-0,47	0,10	-0,04	0,14	0,06	-0,46	0,01
	p	0,19	0,08	0,72	0,90	0,61	0,84	0,09	0,96
HLA _w m	r	0,36	-0,48	0,28	0,42	0,02	0,39	-0,45	0,33
	p	0,18	0,07	0,31	0,12	0,93	0,16	0,09	0,22
CD68 _g m	r	-0,35	0,11	-0,10	0,00	-0,11	-0,01	0,08	-0,20
	p	0,20	0,70	0,72	0,99	0,69	0,97	0,76	0,48
CD68 _w m	r	-0,48	0,05	-0,15	0,01	-0,18	-0,01	-0,04	-0,04
	p	0,07	0,86	0,59	0,96	0,52	0,98	0,88	0,89
S100A _{1g} m	r	0,09	-0,15	0,04	-0,25	0,22	-0,49	-0,41	-0,53
	p	0,76	0,60	0,89	0,37	0,43	0,06	0,12	0,04
S100A _{1w} m	r	-0,52	-0,12	0,06	-0,31	0,28	-0,49	-0,29	-0,14
	p	0,04	0,66	0,84	0,27	0,31	0,06	0,29	0,63
S100B _g m	r	-0,23	0,23	-0,28	-0,12	-0,23	-0,09	0,04	-0,32
	p	0,40	0,40	0,32	0,68	0,41	0,75	0,88	0,24
S100B _w m	r	0,01	-0,11	0,32	-0,23	0,53	-0,33	-0,44	-0,01
	p	0,96	0,70	0,24	0,41	0,04	0,22	0,10	0,96
S100A _{1g} msc	r	-0,02	0,23	0,03	-0,26	0,22	-0,58	-0,57	-0,21
	p	0,94	0,41	0,90	0,35	0,43	0,02	0,02	0,44
S100A _{1w} msc	r	-0,46	0,20	-0,47	-0,37	-0,28	-0,28	-0,08	-0,05
	p	0,09	0,47	0,07	0,17	0,32	0,32	0,78	0,86
S100B _g msc	r	-0,43	0,61	-0,13	-0,13	-0,06	-0,14	0,12	-0,05
	p	0,11	0,02	0,64	0,64	0,83	0,62	0,68	0,86
S100B _w msc	r	-0,38	-0,45	0,22	-0,10	0,32	-0,06	0,00	0,07
	p	0,16	0,09	0,44	0,72	0,25	0,84	1,00	0,80
Depression		Alter	Hirngewicht	PMI	Zeit vor Entnahme	Gefrierzeit bis Fixierung	Zeit ohne Gefrierung an gesamt PMI	Fixierungszeit	HirnpH
GFAP _g m	r	-0,50	0,37	0,39	0,22	0,33	0,07	-0,47	-0,29
	p	0,06	0,18	0,15	0,42	0,23	0,81	0,08	0,30
GFAP _w m	r	-0,37	0,01	0,51	-0,08	0,65	-0,40	-0,02	-0,31
	p	0,17	0,97	0,05	0,78	0,01	0,14	0,94	0,25
HLA _g m	r	0,40	-0,02	-0,17	-0,09	-0,15	0,07	-0,37	-0,29
	p	0,13	0,93	0,54	0,74	0,60	0,80	0,17	0,30
HLA _w m	r	0,49	0,13	-0,43	-0,17	-0,41	0,16	-0,24	-0,08
	p	0,06	0,63	0,11	0,54	0,13	0,56	0,40	0,78
CD68 _g m	r	-0,51	0,20	0,48	-0,13	0,65	-0,33	0,07	-0,32
	p	0,05	0,47	0,07	0,65	0,01	0,23	0,80	0,24
CD68 _w m	r	0,03	-0,34	-0,10	-0,14	-0,03	-0,17	0,21	-0,19
	p	0,92	0,22	0,72	0,61	0,91	0,55	0,46	0,50
S100A _{1g} m	r	-0,49	0,41	0,15	0,17	0,08	0,10	0,50	0,02
	p	0,06	0,13	0,59	0,55	0,78	0,74	0,06	0,95
S100A _{1w} m	r	0,06	0,49	0,23	-0,25	0,43	-0,50	-0,39	-0,39
	p	0,83	0,06	0,40	0,37	0,11	0,06	0,15	0,15
S100B _g m	r	-0,25	0,47	0,33	0,03	0,38	-0,06	0,12	-0,16
	p	0,37	0,07	0,22	0,91	0,17	0,83	0,68	0,57
S100B _w m	r	-0,15	-0,18	0,02	-0,21	0,16	-0,17	-0,34	0,02

	p	0,59	0,52	0,93	0,45	0,58	0,55	0,21	0,94
S100A1gmsc	r	-0,13	-0,22	-0,06	-0,15	0,01	-0,18	0,03	0,16
	p	0,63	0,42	0,82	0,61	0,97	0,53	0,93	0,58
S100A1wmsc	r	0,19	0,12	0,08	-0,13	0,18	-0,21	0,18	-0,25
	p	0,49	0,67	0,77	0,63	0,53	0,44	0,51	0,36
S100Bgmsc	r	-0,12	0,33	-0,13	-0,43	0,10	-0,24	-0,16	0,39
	p	0,68	0,24	0,63	0,11	0,72	0,39	0,56	0,15
S100Bwmsc	r	-0,19	-0,02	0,34	0,39	0,17	0,28	0,46	-0,28
	p	0,49	0,94	0,22	0,15	0,56	0,31	0,09	0,31

Tabelle 7.9: Korrelationsanalysen zur numerischen Dichte in der weißen und der grauen Substanz der verschiedenen Färbungen; r =Korrelationskoeffizient, p =Signifikanz

alle Gruppen		GFAP	GFAP	HLA	HLA	CD68	CD68	S100							
		gm	wm	gm	wm	gm	wm	A1	A1	B	B	A1	A1	B	B
		gm	wm												
GFAPgm	r	1,00	-0,02	0,19	0,21	-0,22	-0,18	-0,11	0,12	-0,07	0,35	0,10	-0,35	0,12	0,18
	p		0,86	0,16	0,11	0,11	0,19	0,42	0,37	0,61	0,01	0,46	0,01	0,36	0,18
GFAPwm	r	-0,02	1,00	-0,16	-0,18	0,28	0,10	-0,09	-0,07	-0,08	0,03	-0,22	0,02	0,00	0,11
	p	0,86		0,22	0,17	0,03	0,48	0,49	0,60	0,54	0,80	0,10	0,85	1,00	0,42
HLAgm	r	0,19	-0,16	1,00	0,70	-0,08	0,00	-0,09	0,08	0,00	0,33	-0,10	0,15	-0,11	0,09
	p	0,16	0,22		0,00	0,57	0,98	0,50	0,55	0,99	0,01	0,42	0,25	0,41	0,49
HLAwm	r	0,21	-0,18	0,70	1,00	-0,22	0,07	-0,06	-0,02	-0,05	0,05	0,00	-0,01	-0,12	0,05
	p	0,11	0,17	0,00		0,09	0,61	0,65	0,87	0,69	0,71	0,98	0,93	0,35	0,68
CD68gm	r	-0,22	0,28	-0,08	-0,22	1,00	0,22	0,15	0,07	0,42	-0,04	0,01	0,32	0,17	-0,01
	p	0,11	0,03	0,57	0,09		0,09	0,25	0,62	0,00	0,77	0,93	0,01	0,20	0,91
CD68wm	r	-0,18	0,10	0,00	0,07	0,22	1,00	0,19	0,29	0,15	0,07	0,17	0,33	0,07	-0,08
	p	0,19	0,48	0,98	0,61	0,09		0,16	0,02	0,27	0,59	0,19	0,01	0,60	0,53
S100A1gm	r	-0,11	-0,09	-0,09	-0,06	0,15	0,19	1,00	0,36	0,24	-0,08	0,44	0,30	-0,12	0,18
	p	0,42	0,49	0,50	0,65	0,25	0,16		0,00	0,06	0,54	0,00	0,02	0,38	0,18
S100A1wm	r	0,12	-0,07	0,08	-0,02	0,07	0,29	0,36	1,00	0,12	0,22	0,31	0,14	-0,09	-0,03
	p	0,37	0,60	0,55	0,87	0,62	0,02	0,00		0,35	0,10	0,01	0,28	0,49	0,81
S100Bgm	r	-0,07	-0,08	0,00	-0,05	0,42	0,15	0,24	0,12	1,00	0,20	-0,02	0,04	0,47	0,04
	p	0,61	0,54	0,99	0,69	0,00	0,27	0,06	0,35		0,13	0,88	0,75	0,00	0,74
S100Bwm	r	0,35	0,03	0,33	0,05	-0,04	0,07	-0,08	0,22	0,20	1,00	0,03	-0,18	0,31	0,06
	p	0,01	0,80	0,01	0,71	0,77	0,59	0,54	0,10	0,13		0,84	0,16	0,01	0,63
S100A1gm _{sc}	r	0,10	-0,22	-0,10	0,00	0,01	0,17	0,44	0,31	-0,02	0,03	1,00	0,27	0,01	0,18
	p	0,46	0,10	0,42	0,98	0,93	0,19	0,00	0,01	0,88	0,84		0,04	0,91	0,18
S100A1wm _{sc}	r	-0,35	0,02	0,15	-0,01	0,32	0,33	0,30	0,14	0,04	-0,18	0,27	1,00	0,03	-0,01
	p	0,01	0,85	0,25	0,93	0,01	0,01	0,02	0,28	0,75	0,16	0,04		0,84	0,94
S100Bgm _{sc}	r	0,12	0,00	-0,11	-0,12	0,17	0,07	-0,12	-0,09	0,47	0,31	0,01	0,03	1,00	0,10
	p	0,36	1,00	0,41	0,35	0,20	0,60	0,38	0,49	0,00	0,01	0,91	0,84		0,44
S100Bwm _{sc}	r	0,18	0,11	0,09	0,05	-0,01	-0,08	0,18	-0,03	0,04	0,06	0,18	-0,01	0,10	1,00
	p	0,18	0,42	0,49	0,68	0,91	0,53	0,18	0,81	0,74	0,63	0,18	0,94	0,44	
Kontrollen		GFAP	GFAP	HLA	HLA	CD68	CD68	S100							
		gm	wm	gm	wm	gm	wm	A1	A1	B	B	A1	A1	B	B
		gm	wm												
GFAPgm	r	1,00	0,44	-0,10	0,00	0,29	-0,20	0,33	-0,19	0,36	0,22	0,18	-0,30	0,25	0,37
	p		0,10	0,72	0,99	0,30	0,47	0,24	0,51	0,18	0,43	0,52	0,28	0,36	0,18
GFAPwm	r	0,44	1,00	-0,15	0,01	-0,27	0,13	0,20	0,09	0,18	-0,02	0,26	-0,32	0,00	0,30
	p	0,10		0,59	0,97	0,34	0,63	0,47	0,74	0,53	0,95	0,35	0,24	0,99	0,27
HLAgm	r	-0,10	-0,15	1,00	0,70	-0,05	-0,10	-0,13	-0,26	-0,27	0,25	-0,48	0,64	-0,19	-0,20
	p	0,72	0,59		0,00	0,86	0,71	0,63	0,35	0,34	0,37	0,07	0,01	0,49	0,46
HLAwm	r	0,00	0,01	0,70	1,00	0,30	0,05	-0,04	-0,40	-0,29	-0,19	-0,08	0,62	-0,26	-0,08
	p	0,99	0,97	0,00		0,27	0,87	0,88	0,14	0,30	0,49	0,77	0,01	0,35	0,77
CD68gm	r	0,29	-0,27	-0,05	0,30	1,00	0,24	-0,18	-0,42	0,05	-0,28	0,26	0,28	0,48	0,14
	p	0,30	0,34	0,86	0,27		0,39	0,53	0,12	0,86	0,31	0,36	0,31	0,07	0,63
CD68wm	r	-0,20	0,13	-0,10	0,05	0,24	1,00	0,25	0,50	-0,04	-0,27	0,39	0,42	0,23	-0,16

	p	0,47	0,63	0,71	0,87	0,39		0,37	0,06	0,90	0,33	0,15	0,12	0,41	0,56
S100A1gm	r	0,33	0,20	-0,13	-0,04	-0,18	0,25	1,00	0,44	0,31	0,18	0,25	0,10	0,09	0,29
	p	0,24	0,47	0,63	0,88	0,53	0,37		0,10	0,26	0,51	0,38	0,72	0,76	0,30
S100A1wm	r	-0,19	0,09	-0,26	-0,40	-0,42	0,50	0,44	1,00	0,11	0,14	0,05	-0,06	-0,04	-0,41
	p	0,51	0,74	0,35	0,14	0,12	0,06	0,10		0,70	0,63	0,85	0,82	0,89	0,13
S100Bgm	r	0,36	0,18	-0,27	-0,29	0,05	-0,04	0,31	0,11	1,00	0,26	0,02	-0,40	0,51	0,40
	p	0,18	0,53	0,34	0,30	0,86	0,90	0,26	0,70		0,34	0,94	0,14	0,05	0,14
S100Bwm	r	0,22	-0,02	0,25	-0,19	-0,28	-0,27	0,18	0,14	0,26	1,00	-0,25	-0,02	0,39	0,20
	p	0,43	0,95	0,37	0,49	0,31	0,33	0,51	0,63	0,34		0,37	0,95	0,15	0,48
S100A1gm _{sc}	r	0,18	0,26	-0,48	-0,08	0,26	0,39	0,25	0,05	0,02	-0,25	1,00	0,08	0,17	0,44
	p	0,52	0,35	0,07	0,77	0,36	0,15	0,38	0,85	0,94	0,37		0,79	0,55	0,10
S100A1wm _{sc}	r	-0,30	-0,32	0,64	0,62	0,28	0,42	0,10	-0,06	-0,40	-0,02	0,08	1,00	0,00	-0,13
	p	0,28	0,24	0,01	0,01	0,31	0,12	0,72	0,82	0,14	0,95	0,79		1,00	0,63
S100Bgm _{sc}	r	0,25	0,00	-0,19	-0,26	0,48	0,23	0,09	-0,04	0,51	0,39	0,17	0,00	1,00	0,52
	p	0,36	0,99	0,49	0,35	0,07	0,41	0,76	0,89	0,05	0,15	0,55	1,00		0,05
S100Bwm _{sc}	r	0,37	0,30	-0,20	-0,08	0,14	-0,16	0,29	-0,41	0,40	0,20	0,44	-0,13	0,52	1,00
	p	0,18	0,27	0,46	0,77	0,63	0,56	0,30	0,13	0,14	0,48	0,10	0,63	0,05	
Schizo- phrenie		GFAP gm	GFAP wm	HLA gm	HLA wm	CD68 gm	CD68 wm	S100 A1 gm	S100 A1 wm	S100 B gm	S100 B wm	S100 A1 gm _{sc}	S100 A1 wm _{sc}	S100 B gm _{sc}	S100 B wm _{sc}
GFAPgm	r	1,00	-0,18	0,47	0,44	-0,50	0,24	0,00	0,25	0,02	0,41	-0,14	-0,35	0,28	0,21
	p		0,54	0,09	0,11	0,08	0,43	0,99	0,40	0,95	0,15	0,63	0,22	0,34	0,47
GFAPwm	r	-0,18	1,00	-0,29	-0,18	0,00	-0,08	-0,29	-0,17	-0,75	-0,10	-0,25	0,02	-0,49	-0,23
	p	0,54		0,31	0,55	0,99	0,80	0,31	0,56	0,00	0,74	0,38	0,96	0,07	0,43
HLA _{gm}	r	0,47	-0,29	1,00	0,62	-0,13	0,27	0,25	0,32	0,09	-0,10	0,15	0,17	-0,06	0,31
	p	0,09	0,31		0,01	0,65	0,35	0,38	0,25	0,74	0,73	0,60	0,54	0,83	0,27
HLA _{wm}	r	0,44	-0,18	0,62	1,00	-0,47	0,42	0,14	-0,03	0,16	0,00	0,03	-0,01	0,37	0,09
	p	0,11	0,55	0,01		0,09	0,14	0,62	0,93	0,57	0,99	0,91	0,97	0,18	0,76
CD68 _{gm}	r	-0,50	0,00	-0,13	-0,47	1,00	-0,22	0,18	0,24	0,23	-0,27	0,09	0,23	-0,14	-0,02
	p	0,08	0,99	0,65	0,09		0,45	0,53	0,41	0,42	0,35	0,77	0,43	0,63	0,94
CD68 _{wm}	r	0,24	-0,08	0,27	0,42	-0,22	1,00	-0,01	-0,27	0,01	0,48	-0,16	0,14	0,29	-0,44
	p	0,43	0,80	0,35	0,14	0,45		0,98	0,34	0,97	0,08	0,58	0,63	0,31	0,11
S100A1 _{gm}	r	0,00	-0,29	0,25	0,14	0,18	-0,01	1,00	0,80	0,07	-0,49	0,81	0,71	-0,17	0,40
	p	0,99	0,31	0,38	0,62	0,53	0,98		0,00	0,80	0,07	0,00	0,00	0,54	0,14
S100A1 _{wm}	r	0,25	-0,17	0,32	-0,03	0,24	-0,27	0,80	1,00	-0,01	-0,40	0,63	0,49	-0,34	0,33
	p	0,40	0,56	0,25	0,93	0,41	0,34	0,00		0,97	0,14	0,01	0,06	0,22	0,23
S100B _{gm}	r	0,02	-0,75	0,09	0,16	0,23	0,01	0,07	-0,01	1,00	0,07	-0,21	-0,24	0,47	-0,07
	p	0,95	0,00	0,74	0,57	0,42	0,97	0,80	0,97		0,80	0,45	0,38	0,08	0,80
S100B _{wm}	r	0,41	-0,10	-0,10	0,00	-0,27	0,48	-0,49	-0,40	0,07	1,00	-0,40	-0,56	0,36	-0,48
	p	0,15	0,74	0,73	0,99	0,35	0,08	0,07	0,14	0,80		0,14	0,03	0,19	0,07
S100A1 _{gm_{sc}}	r	-0,14	-0,25	0,15	0,03	0,09	-0,16	0,81	0,63	-0,21	-0,40	1,00	0,67	-0,18	0,49
	p	0,63	0,38	0,60	0,91	0,77	0,58	0,00	0,01	0,45	0,14		0,01	0,51	0,06
S100A1 _{wm_{sc}}	r	-0,35	0,02	0,17	-0,01	0,23	0,14	0,71	0,49	-0,24	-0,56	0,67	1,00	-0,43	0,05
	p	0,22	0,96	0,54	0,97	0,43	0,63	0,00	0,06	0,38	0,03	0,01		0,11	0,85
S100B _{gm_{sc}}	r	0,28	-0,49	-0,06	0,37	-0,14	0,29	-0,17	-0,34	0,47	0,36	-0,18	-0,43	1,00	-0,04
	p	0,34	0,07	0,83	0,18	0,63	0,31	0,54	0,22	0,08	0,19	0,51	0,11		0,89
S100B _{wm_{sc}}	r	0,21	-0,23	0,31	0,09	-0,02	-0,44	0,40	0,33	-0,07	-0,48	0,49	0,05	-0,04	1,00

	p	0,47	0,43	0,27	0,76	0,94	0,11	0,14	0,23	0,80	0,07	0,06	0,85	0,89	
bipolare Störung		GFAPgm	GFAPwm	HLA gm	HLA wm	CD68 gm	CD68 wm	S100 A1 gm	S100 A1 wm	S100 B gm	S100 B wm	S100 A1 gm _{sc}	S100 A1 wm _{sc}	S100 B gm _{sc}	S100 B wm _{sc}
GFAPgm	r	1,00	0,00	0,35	0,37	-0,16	-0,34	-0,33	-0,18	-0,57	0,16	-0,02	-0,25	-0,41	-0,18
	p		0,99	0,22	0,20	0,58	0,23	0,25	0,53	0,03	0,59	0,96	0,39	0,14	0,53
GFAPwm	r	0,00	1,00	0,01	-0,35	0,42	0,14	-0,31	-0,02	0,20	0,45	-0,44	-0,01	0,47	0,25
	p	0,99		0,97	0,22	0,14	0,62	0,27	0,94	0,50	0,10	0,11	0,99	0,09	0,39
HLA gm	r	0,35	0,01	1,00	0,71	0,04	-0,03	0,02	0,02	0,01	0,64	0,07	-0,36	-0,25	0,41
	p	0,22	0,97		0,00	0,88	0,90	0,95	0,94	0,96	0,01	0,81	0,19	0,37	0,13
HLAwm	r	0,37	-0,35	0,71	1,00	-0,13	-0,16	-0,02	-0,10	-0,17	0,16	0,12	-0,44	-0,50	0,30
	p	0,20	0,22	0,00		0,64	0,57	0,93	0,73	0,53	0,58	0,68	0,10	0,06	0,28
CD68gm	r	-0,16	0,42	0,04	-0,13	1,00	0,69	0,06	0,27	0,62	0,27	0,10	0,40	0,49	-0,13
	p	0,58	0,14	0,88	0,64		0,00	0,84	0,33	0,01	0,33	0,73	0,14	0,06	0,63
CD68wm	r	-0,34	0,14	-0,03	-0,16	0,69	1,00	0,25	0,65	0,58	0,26	0,03	0,70	0,45	0,04
	p	0,23	0,62	0,90	0,57	0,00		0,38	0,01	0,02	0,34	0,91	0,00	0,09	0,87
S100A1gm	r	-0,33	-0,31	0,02	-0,02	0,06	0,25	1,00	0,49	0,32	0,07	0,58	0,24	-0,12	-0,01
	p	0,25	0,27	0,95	0,93	0,84	0,38		0,06	0,25	0,81	0,02	0,39	0,67	0,96
S100A1wm	r	-0,18	-0,02	0,02	-0,10	0,27	0,65	0,49	1,00	0,21	0,37	0,37	0,39	0,09	0,33
	p	0,53	0,94	0,94	0,73	0,33	0,01	0,06		0,44	0,18	0,18	0,15	0,75	0,23
S100Bgm	r	-0,57	0,20	0,01	-0,17	0,62	0,58	0,32	0,21	1,00	0,18	0,21	0,37	0,65	-0,10
	p	0,03	0,50	0,96	0,53	0,01	0,02	0,25	0,44		0,53	0,45	0,18	0,01	0,73
S100Bwm	r	0,16	0,45	0,64	0,16	0,27	0,26	0,07	0,37	0,18	1,00	0,09	-0,08	0,27	0,34
	p	0,59	0,10	0,01	0,58	0,33	0,34	0,81	0,18	0,53		0,74	0,78	0,32	0,21
S100A1gm _{sc}	r	-0,02	-0,44	0,07	0,12	0,10	0,03	0,58	0,37	0,21	0,09	1,00	0,12	0,12	-0,18
	p	0,96	0,11	0,81	0,68	0,73	0,91	0,02	0,18	0,45	0,74		0,66	0,66	0,51
S100A1wm _{sc}	r	-0,25	-0,01	-0,36	-0,44	0,40	0,70	0,24	0,39	0,37	-0,08	0,12	1,00	0,44	-0,11
	p	0,39	0,99	0,19	0,10	0,14	0,00	0,39	0,15	0,18	0,78	0,66		0,10	0,69
S100Bgm _{sc}	r	-0,41	0,47	-0,25	-0,50	0,49	0,45	-0,12	0,09	0,65	0,27	0,12	0,44	1,00	-0,11
	p	0,14	0,09	0,37	0,06	0,06	0,09	0,67	0,75	0,01	0,32	0,66	0,10		0,69
S100Bwm _{sc}	r	-0,18	0,25	0,41	0,30	-0,13	0,04	-0,01	0,33	-0,10	0,34	-0,18	-0,11	-0,11	1,00
	p	0,53	0,39	0,13	0,28	0,63	0,87	0,96	0,23	0,73	0,21	0,51	0,69	0,69	
Depression		GFAPgm	GFAPwm	HLA gm	HLA wm	CD68 gm	CD68 wm	S100 A1 gm	S100 A1 wm	S100 B gm	S100 B wm	S100 A1 gm _{sc}	S100 A1 wm _{sc}	S100 B gm _{sc}	S100 B wm _{sc}
GFAPgm	r	1,00	0,09	0,18	0,08	0,06	-0,39	-0,07	0,31	0,15	0,37	-0,27	-0,47	0,30	0,23
	p		0,74	0,53	0,78	0,82	0,15	0,80	0,26	0,61	0,18	0,34	0,08	0,28	0,41
GFAPwm	r	0,09	1,00	-0,16	-0,13	0,54	0,34	0,25	0,14	0,26	0,01	0,06	0,19	0,01	0,31
	p	0,74		0,58	0,64	0,04	0,21	0,37	0,63	0,34	0,97	0,82	0,51	0,98	0,27
HLA gm	r	0,18	-0,16	1,00	0,80	-0,15	-0,01	-0,67	0,30	0,29	0,45	-0,28	0,13	0,12	-0,03
	p	0,53	0,58		0,00	0,59	0,99	0,01	0,28	0,30	0,09	0,31	0,65	0,68	0,91
HLAwm	r	0,08	-0,13	0,80	1,00	-0,38	0,01	-0,40	0,32	0,07	0,07	-0,43	-0,09	-0,01	-0,07
	p	0,78	0,64	0,00		0,17	0,98	0,14	0,25	0,81	0,80	0,11	0,74	0,97	0,80
CD68gm	r	0,06	0,54	-0,15	-0,38	1,00	0,12	0,18	0,07	0,58	0,07	-0,11	0,34	0,23	0,25
	p	0,82	0,04	0,59	0,17		0,68	0,51	0,80	0,02	0,80	0,70	0,22	0,40	0,37
CD68wm	r	-0,39	0,34	-0,01	0,01	0,12	1,00	0,14	-0,14	-0,11	0,01	0,17	0,19	-0,48	0,27

	p	0,15	0,21	0,99	0,98	0,68		0,62	0,61	0,69	0,98	0,54	0,50	0,07	0,32
S100A1gm	r	-0,07	0,25	-0,67	-0,40	0,18	0,14	1,00	-0,18	0,23	-0,41	0,17	0,08	-0,17	0,28
	p	0,80	0,37	0,01	0,14	0,51	0,62		0,52	0,41	0,13	0,54	0,77	0,54	0,31
S100A1wm	r	0,31	0,14	0,30	0,32	0,07	-0,14	-0,18	1,00	0,08	0,00	-0,19	-0,04	-0,06	-0,35
	p	0,26	0,63	0,28	0,25	0,80	0,61	0,52		0,79	0,99	0,50	0,89	0,84	0,20
S100Bgm	r	0,15	0,26	0,29	0,07	0,58	-0,11	0,23	0,08	1,00	0,31	-0,01	0,46	0,40	0,17
	p	0,61	0,34	0,30	0,81	0,02	0,69	0,41	0,79		0,27	0,98	0,09	0,14	0,55
S100Bwm	r	0,37	0,01	0,45	0,07	0,07	0,01	-0,41	0,00	0,31	1,00	0,43	-0,04	0,55	-0,13
	p	0,18	0,97	0,09	0,80	0,80	0,98	0,13	0,99	0,27		0,11	0,90	0,03	0,65
S100A1gmssc	r	-0,27	0,06	-0,28	-0,43	-0,11	0,17	0,17	-0,19	-0,01	0,43	1,00	0,33	0,22	-0,33
	p	0,34	0,82	0,31	0,11	0,70	0,54	0,54	0,50	0,98	0,11		0,23	0,43	0,23
S100A1wmssc	r	-0,47	0,19	0,13	-0,09	0,34	0,19	0,08	-0,04	0,46	-0,04	0,33	1,00	0,11	0,11
	p	0,08	0,51	0,65	0,74	0,22	0,50	0,77	0,89	0,09	0,90	0,23		0,69	0,69
S100Bgmssc	r	0,30	0,01	0,12	-0,01	0,23	-0,48	-0,17	-0,06	0,40	0,55	0,22	0,11	1,00	-0,11
	p	0,28	0,98	0,68	0,97	0,40	0,07	0,54	0,84	0,14	0,03	0,43	0,69		0,69
S100Bwmssc	r	0,23	0,31	-0,03	-0,07	0,25	0,27	0,28	-0,35	0,17	-0,13	-0,33	0,11	-0,11	1,00
	p	0,41	0,27	0,91	0,80	0,37	0,32	0,31	0,20	0,55	0,65	0,23	0,69	0,69	

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Wolfgang Eisenmenger, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Möglichkeit, diese Arbeit am Institut für Rechtsmedizin durchführen zu können.

Mein Dank gilt in besonderem Maße meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Büttner, Institut für Rechtsmedizin der Universität Rostock, für die unermüdliche fachliche, inhaltliche sowie menschliche Unterstützung, die auf sehr freundschaftlicher Weise erfolgte.

Dem Executive Director Dr. E.F. Torrey, Stanley Medical Research Institute, Bethesda, USA, danke ich für die Bereitstellung der histologischen Präparate.

Jeannette Dulay, B.Sc.M.T., Stanley Medical Research Institute, danke ich für die Herstellung der immunhistochemischen Präparate.

Mein Dank gilt des weiteren Herrn Prof. Dr. Serge Weis, Labor für Neuropathologie, Institut für klinische Pathologie und Neuropathologie an der Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und für die kritische Diskussion.

Frau Susanne Ring, technische Assistentin am Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, danke ich für ihre fachliche Hilfe, aber vor allem für viele sehr unterhaltsame Stunden, die die Arbeit sehr erleichtert haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinem Freund Ingo für zahlreiche Motivationsanstöße und Aufmunterungen. Genauso möchte ich meinen Eltern und auch meinen Brüdern für ihre Unterstützung in vielerlei Hinsicht danken.

9. Lebenslauf

NAME: Stephanie Natascha Hügenell

GEBURTSDATUM: 1. Juni 1983

GEBURTSORT: München

STAATSANGEHÖRIGKEIT: deutsch

SCHULBILDUNG:

1989-1993 Grundschule an der Fromundstraße, München

1993-2002 Theodolinden-Gymnasium München

28. Juni 2002 Allgemeine Hochschulreife

STUDIUM:

WS 2002/03 Immatrikulation zum Studium der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians Universität, München

3/2005 Ärztliche Vorprüfung

5/2009 Ärztliche Prüfung

PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN

Februar 2008 bis Januar 2009 Praktisches Jahr:

- Chirurgie, Chirurgische Klinik Dr. Rinecker
- Innere Medizin, Krankenhaus Harlaching
- Pädiatrie, Dr. von Haunersches Kinderspital