

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinik / Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Mikroskopisch stereologische Untersuchung der Subregionen des Hippocampus Cornu Ammonis 4 und Gyrus Dentatus bei Schizophrenie: eine post mortem Studie

Dissertation

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

vorgelegt von

Laura Katharina Tatsch

aus

München

Jahr

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Andrea Schmitt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Patrick N. Harter
Prof. Dr. Rebecca Schennach

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Christoph Schmitz

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2024

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Tatsch, Laura Katharina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Mikroskopisch stereologische Untersuchung der Subregionen des Hippocampus Cornu Ammonis 4 und Gyrus Dentatus bei Schizophrenie: eine post mortem Studie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Zürich, 06.11.2024

Ort, Datum
Doktorand

Laura Tatsch

Unterschrift Doktorandin bzw.

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste	6
1. Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen	7
1.1 Beitrag zur Publikation I	7
1.2 Beitrag zur Publikation II	7
2. Einleitung	8
2.1 Schizophrenien.....	8
2.1.1 Prävalenz und sozioökonomische Folgen	8
2.1.2 Symptomatik.....	8
2.1.3 Therapie	9
2.1.4 Ätiologie.....	10
2.1.5 Theorien zur Pathogenese	10
2.1.5.1 Neurotransmitterhypothese	10
2.1.5.2 Theorie der Diskonnektivität.....	11
2.1.5.3 Histopathologische Untersuchungen.....	12
2.1.5.4 Stereologische Methoden.....	15
2.2 Ausblick	16
2.3 Ziele der vorliegenden Studien.....	18
2.3.1 Ziel der Studie I	18
2.3.2 Ziel der Studie II	18
3. Zusammenfassung:	19
4. Abstract (English):	21
5. Paper I	23
6. Paper II	24
7. Literaturverzeichnis	25
Danksagung	31

Abkürzungsverzeichnis

DG	Gyrus Dentatus
CA	Cornu Ammonis
D2	Dopaminrezeptor Typ 2
GABA	Gamma (γ)-Aminobuttersäure
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus
CNV	Kopienzahlvariation
MRT	Magnetresonanztomographie
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
FA	Fraktionelle Anisotropie
ERC	Entorhinaler Cortex
GFAP	Gliafilamentprotein
MBP	Myelin-basisches Protein
MAG	Myelin-assoziiertes Glykoprotein
PV	Parvalbumin
OPC	Oligodendrozyten-Vorläuferzelle
GAD 67	Glutamat-Decarboxylase 67

Publikationsliste

Schmitt, A., Tatsch, L., Vollhardt, A., Schneider-Axmann, T., Raabe, F. J., Roell, L., Heinsen, H., Hof, P. R., Falkai, P., & Schmitz, C. (2022). Decreased Oligodendrocyte Number in Hippocampal Subfield CA4 in Schizophrenia: A Replication Study. *Cells*, *11*(20), 3242.

Falkai, P., Raabe, F., Bogerts, B., Schneider-Axmann, T., Malchow, B., Tatsch, L., Huber, V., Slapakova, L., Dobrowolny, H., Schmitz, C., Cantuti-Castelvetri, L., Simons, M., Steiner, J., & Schmitt, A. (2020). Association between altered hippocampal oligodendrocyte number and neuronal circuit structures in schizophrenia: a postmortem analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *270*(4), 413–424.

1. Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen

1.1 Beitrag zur Publikation I

Die Arbeit wurde in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie unter Betreuung von Prof. Dr. Andrea Schmitt durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Andrea Schmitt, Prof. Dr. Peter Falkai und Prof. Dr. Christoph Schmitz. Sämtliche Versuche wurden von mir im neuroanatomischen Institut nach Einarbeitung durch die wissenschaftliche Mitarbeiterin Alisa Vollhardt eigenständig durchgeführt. Die bereits präparierten und gefärbten Gehirnschnitte wurden mir freundlicherweise von Prof. Dr. Helmut Heinsen zur Verfügung gestellt. Ich habe die zu untersuchenden Regionen (Gyrus Dentatus und Cornu Ammonis 4) selbstständig am Mikroskop abgegrenzt. Den projektbezogenen Versuchen gingen umfangreiche Pilotstudien zur Ermittlung der stereologischen Zählparameter voraus (Validierungsstudien), deren Bewertung in regelmäßiger Rücksprache mit Prof. Dr. Christoph Schmitz erfolgten. Die quantitativen Analysen der seriellen Gehirnschnitte mit Unterscheidung der verschiedenen Zelltypen am Mikroskop habe ich eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Unterstützung von Prof. Dr. Christoph Schmitz und Thomas Schneider-Axmann. Die Abbildungen und Tabellen habe ich in Zusammenarbeit mit Thomas Schneider-Axmann erstellt. Die Fotografien, sowie Legenden und das supplementäre Material habe ich eigenständig erstellt. Ich versichere, das Manuskript unter Supervision von Prof. Dr. Andrea Schmitt selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Die geteilte Erstautorenchaft ist dadurch begründet, dass mir meine Doktormutter Prof. Dr. Andrea Schmitt freundlicherweise das Forschungsthema und Konzept der Studie überlassen hat und wir den Schreibprozess dieses Papers gemeinsam gestaltet haben.

1.2 Beitrag zur Publikation II

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Peter Falkai und Prof. Dr. Andrea Schmitt. Die quantitativen Daten zur Anzahl der Oligodendrozyten und Neuronen im linken und rechten posterioren Hippocampus (in den Unterregionen Subiculum, CA1, CA2/3, CA4 und Gyrus Dentatus) stammen aus der stereologischen Analyse serieller Gesamthirnschnitte (Schmitt et al., 2009). Ich habe die weiteren zu untersuchenden Regionen (Hypothalamus, Gyrus cinguli, anteriorer und mediodorsaler Thalamus) auf den Gehirnschnitten derselben Fallgruppe eigenständig am Mikroskop, mittels „Videotracing“ an einem Bildschirm, abgegrenzt und die Volumina mittels Cavalieri Prinzip berechnet. Die Abbildungen, Tabellen und Legenden habe ich in Zusammenarbeit mit Thomas Schneider-Axmann erstellt. An der Erstellung des Manuskriptes war ich beteiligt.

2. Einleitung

2.1 Schizophrenien

2.1.1 Prävalenz und sozioökonomische Folgen

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine schwere psychische Erkrankung, die das Leben der Erkrankten wesentlich einschränkt und mit einer hohen Suizidrate von 10-20% und 2-3 fach erhöhten Prävalenz des metabolischen Syndroms nicht selten vorzeitig zum Tod führt (Siris, 2001, Schmitt et al., 2018). Die Prävalenz der Erkrankung beträgt circa 1% weltweit (Jablensky, 1995).

Meist tritt die erste akute Krankheitsperiode einer schizophrenen Psychose zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr auf und manifestiert sich häufig bereits im Rahmen der schulischen bzw. beruflichen Ausbildung durch einen Leistungsabfall sowie einen sozialen Rückzug (Häfner et al., 1995). Die häufig unvollständige Symptomremission sowie verbleibenden kognitiven Defizite führen zu einer Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Lebensbewältigung, die bei circa 70% der Erkrankten in Arbeitslosigkeit oder eingeschränkter Erwerbsfähigkeit mündet (an der Heiden et al., 2005). Gemäß der Global Burden of Disease Studie zählt Schizophrenie weltweit zu den fünfundzwanzig Erkrankungen mit der größten Anzahl durch »Behinderung beeinträchtigter Lebensjahre« in der Altersgruppe der 25- bis 49-Jährigen (2020). Zugleich verursachen schizophrene Psychosen aufgrund des frühen Beginns und des häufig chronischen Verlaufs erhebliche Kosten im Gesundheitssystem. Des Weiteren entstehen durch den Produktivitätsausfall (z.B. durch Erwerbsunfähigkeit, frühzeitige Berentung, vorzeitige Mortalität) schwerwiegende indirekte, insbesondere volkswirtschaftliche Kosten. Die jährlichen direkten und indirekten Gesamtkosten schizophrener Erkrankungen für das Gesundheits- und Sozialsystem in Deutschland belaufen sich schätzungsweise auf 4,4 bis 9,2 Milliarden Euro und verursachen damit ca. 2 % bis 4 % der Gesamtkosten für Gesundheitsleistungen in Deutschland (Konnopka et al., 2009).

2.1.2 Symptomatik

Die Symptomatik der Schizophrenie ist durch ein Muster von Störungen in den Funktionsbereichen Aufmerksamkeit, Inhaltliches Denken, Ich-Funktionen, Wahrnehmung, Intentionalität und Antrieb, Psychomotorik und Affektivität geprägt. Diese können orientierend in Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und kognitive Störungen untergliedert werden. Während die Positivsymptome wie Wahn, Ich-Störungen, Halluzinationen und formale Denkstörungen typischerweise den akuten Beginn der Krankheitsphase kennzeichnen, bleibt die Negativsymptomatik (reduzierte Affektivität, Störung des Antriebs, der Psychomotorik und des Sozialverhaltens) häufig als Restsymptomatik bestehen (Falkai, 2021b).

2.1.3 Therapie

Seit über 60 Jahren sind Antipsychotika, die eine sehr heterogene Gruppe von Psychopharmaka abbilden, Basisbestandteil der Behandlung der Schizophrenie. Konventionelle Antipsychotika können anhand ihrer unterschiedlich ausgeprägten Affinität zum D2 Rezeptor in hoch- oder niedrigpotente Medikamente unterteilt werden. Die hochpotenten Antagonisten am D2 Rezeptor haben einen besseren antipsychotischen Effekt (im Vergleich der minimalen effektiven Dosis in mg), gehen aber häufig mit mehr extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen einher. Motorische Nebenwirkungen, Prolaktinerhöhung, unzureichende Effektivität in der Behandlung von Negativsymptomatik und kognitiven Defiziten sowie Dysphorie haben zur Entwicklung einer zweiten Generation von Antipsychotika geführt (mit geringerer Affinität zu Dopaminrezeptoren und relativ stärkerer Affinität zu anderen Rezeptorklassen wie beispielsweise dem Serotonin 5-HT_{2A} Rezeptor). In der Gruppe der atypischen Antipsychotika (vor allem Olanzapin, Zotepin und Clozapin) ist jedoch das Risiko für Gewichtszunahme, Glucose- sowie Fettstoffwechselentgleisung und unerwünschte Nebenwirkungen wie Sedation verhältnismäßig erhöht (Hasan et al., 2017). In einer aktuellen Metanalyse, in der 32 Antipsychotika der Erst- und Zweitgeneration auf Nebenwirkungen und Effektivität in der akuten Behandlung der Schizophrenie untersucht wurden, zeigte sich die wirksamste Reduktion der Gesamtsymptomatik durch die atypischen Neuroleptika Clozapin, Amisulprid, Zotepin, Olanzapin und Risperidon. Bezogen auf die Positivsymptomatik erwiesen sich Amisulprid, Risperidon, Olanzapin, Paliperidon, und Haloperidol als effektivste Antipsychotika. Als Hauptgrund für einen Behandlungsabbruch zeigte sich vor allem eine unzureichende Effektivität und weniger das Nebenwirkungsprofil der Medikamente (Huhn et al., 2019). Hinsichtlich medikamentöser Rückfallprävention konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Antipsychotika nachgewiesen werden, sodass individuell nach Verträglichkeit entschieden werden sollte (Schneider-Thoma et al., 2022). Negativsymptomatik wie Motivationslosigkeit, Affektverlust oder Freudlosigkeit, die eng mit der kognitiven Symptomatik bei Schizophrenie verknüpft sind, gehören zu den am schwersten zu behandelnden Symptomen und haben einen kritischen Effekt auf den Krankheitsverlauf (Kirkpatrick et al., 2006). Vor allem die neueren Antipsychotika Clozapin, Amisulprid und Olanzapin, und in geringerem Maße auch Risperidon und Zotepin, zeigten einen signifikanten Effekt auf die Behandlung der Negativsymptomatik. Es ließ sich jedoch nicht klar differenzieren, ob der Effekt nur primärer oder auch sekundärer Negativsymptomatik, die als Folge von anderen Symptomen bzw. medikamentösen Nebenwirkungen entsteht, zuzuschreiben ist (Huhn et al., 2019). Bezüglich Augmentation mit einem Antidepressivum besteht nach Abwägung des metabolischen Nebenwirkungsprofils die größte Evidenz für die Behandlung mit Mirtazapin. Antipsychotika scheinen auch einen günstigen Effekt auf die Kognition der schizophrenen Patienten zu haben, wobei die Unterscheidung der verschiedenen Medikamentenklassen bisher zu uneindeutigen Ergebnissen führt. Bisläng ist aber kein Medikament verfügbar mit dem sich negative und kognitive Symptomatik ausreichend und effektiv behandeln lassen (Hasan et al., 2017).

2.1.4 Ätiologie

Zur Ätiologie der Erkrankung existieren verschiedene Hypothesen. Nach aktuellem Kenntnisstand geht man von einem Mischbild aus neurobiologischen, psychologischen und sozialen Teilfaktoren aus. Dabei interagieren während der neuronalen Entwicklung vor allem genetische Faktoren mit umweltbedingten Risikofaktoren und bilden die Grundlage für die Pathophysiologie der Erkrankung. Die technische Entwicklung der letzten Jahre erlaubt die systematische Untersuchung aller Gene mittels genomweiter Assoziationsstudien in großen Patientenkollektiven mit Fall-Kontrollgruppen. Durch die Bestimmung genetischer Polymorphismen, sogenannte 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs), konnten bereits über 280 Risikovarianten für Schizophrenie identifiziert werden. Mittels genetischer Feinkartierung werden die Varianten genetischer Loci, die einen kausalen Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben, detektiert. Sowohl selten als auch häufig betroffene Gene scheinen im Zusammenspiel eine Auswirkung auf biologische Prozesse, die eine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen, zu haben. Besonders häufig betroffen sind Gene, die an der glutamatergen Neurotransmission (GRIN2A), synaptischer Plastizität oder der Funktion von Calcium Kanälen (CACNA1C) beteiligt sind (Trubetskoj et al., 2022). Neben SNPs gibt es auch seltene, aber penetrante Kopienzahlvariationen, sogenannte 'copy number variations' (CNVs). Hierbei handelt es sich meist um Deletionen oder Duplikationen einzelner DNA-Abschnitte, die möglicherweise familienspezifisch sind. Beispielsweise gibt es bei Trägern der 22q11.2 Deletion eine deutlich erhöhte Rate an Erkrankten (Singh et al., 2022).

Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit an einer Schizophrenie zu erkranken bei Verwandten 1. Grades auf 10 %, bei Verwandten 2. Grades auf etwa 5 % erhöht ist. Bei eineiigen Zwillingsgeschwistern eines schizophren Erkrankten steigt das Risiko zu erkranken auf etwa 45 % bis 50 % gegenüber 1 % bei der allgemeinen Bevölkerung. Wie die Konkordanzraten eineiiger Zwillinge zeigen, hat die genetische Prädisposition aber keine 100%ige Penetranz. Als ursächliche Umweltfaktoren, die im Sinne eines Vulnerabilitätsmodells auf Boden einer genetischen Prädisposition die Erkrankung manifest werden lassen, werden unter anderem perinatale Schädigungen und virale Infektionen in der Neugeborenenperiode diskutiert (Falkai, 2021a). Darüber hinaus gilt Cannabiskonsum in der Adoleszenz als Risikofaktor für einen Ausbruch der Erkrankung (Arseneault et al., 2004).

2.1.5 Theorien zur Pathogenese

2.1.5.1 Neurotransmitterhypothese

Beruhend auf dem Verständnis des Wirkprinzips typischer Neuroleptika, die durch einen Antagonismus am D2 Rezeptor die Positivsymptomatik wirksam behandeln, wurde die Dopamin-Hypothese entwickelt (Carlsson, 2002). Sie geht von einer Überaktivität des dopaminergen Systems im limbischen Kreislauf aus. Es gibt jedoch inzwischen Anhaltspunkte, dass im Zuge schizophrener Erkrankungen auch Modifikationen in der Kommunikation anderer Neurotransmittersysteme, wie beispielsweise Glutamat, Serotonin oder Gamma-Amino-Buttersäure (GABA), vorliegen. Eine zunehmende Forschungslage indiziert, dass negative und kognitive Symptomatik mit einer

Dysbalance der exzitatorischen und inhibitorischen Fasern durch die glutamatergen und GABA-ergen Synapsen, im Sinne einer gestörten Mikrokonnektivität, zusammenhängt. Diese Dysbalance könnte zu einer Störung der kortikalen und kortiko-subkortikalen Verbindungsfasern führen (Harrison and Eastwood, 2001).

2.1.5.2 Theorie der Diskonnektivität

Zahlreiche MRT-Studien bei an Schizophrenie erkrankten Patienten konnten strukturelle Veränderungen wie Volumenreduktionen in bestimmten Gehirnregionen, insbesondere im medialen Temporallappen, Frontal- und Parietallappen, sowie erweiterte Ventrikelsysteme nachweisen (Ho et al., 2003). Strukturelle MRT-Studien zeigten im medialen Temporallappen, insbesondere im Hippocampus und dessen Subregionen, unter anderem Volumenverluste als regelhafte Veränderung (Haukvik et al., 2018).

Neben strukturellen Veränderungen in einigen Gehirnregionen, haben sich in den letzten Jahren vor allem Veränderungen der weißen Substanz, der myelinisierten Nervenfasern, die eine Verbindung neuronaler Netzwerke herstellen, als die zentrale Pathophysiologie der Schizophrenie herauskristallisiert. Die meisten Neurone im Gehirn benötigen eine adäquate Myelinisierung ihrer Axone, um Funktionsabläufe auf allen Ebenen des neuronalen Netzwerks, von autonomen Prozessen und sensomotorischer Integration, bis zu Stimmung und Denkprozessen, aufrecht zu erhalten (Hoistad et al., 2009).

Die Annahme einer Störung der neuronalen Verbindungsfasern bestätigte sich zunächst in DTI (Diffusion Tensor Imaging) und in vivo funktionellen MRT-Aufnahmen, in denen sich eine verminderte Anisotropie der weißen Substanz bei Schizophrenie nachweisen ließ. Umfangreiche Metaanalysen von MRT-Studien zeigen eine globale Reduktion der fraktionellen Anisotropie (FA) bei schizophrenen Patienten, wobei diese vor allem in präfrontalen und temporalen Gehirnregionen mit kognitiven und motorischen Defiziten korreliert (Kubicki et al., 2007, Walther et al., 2011, Douaud et al., 2007). Die fraktionelle Anisotropie misst dabei die Diffusion entlang einer Achse und entspricht der Kohärenz einer Gehirnstruktur, wie beispielsweise der subkortikalen weißen Substanz (De Erausquin and Alba-Ferrara, 2013).

DTI-Studien der weißen Substanz der Fornix und des Hippocampus zeigten eine verminderte FA und unterstützen die Hypothese der strukturellen und funktionellen Diskonnektivität (Kalus et al., 2004, Kuroki et al., 2006). Außerdem konnte eine Korrelation der kognitiven Funktion wie des verbalen deklarativen Gedächtnisses mit der FA des Hippocampus bei schizophrenen Patienten nachgewiesen werden (Lim et al., 2006). Im entorhinalen Kortex (ERC) zeigte eine kombinierte konventionelle MRT und DTI-Studie ein vermindertes Volumen des ERC und eine reduzierte FA, die eine gestörte Verbindung zum Hippocampus vermuten lässt (Kalus et al., 2005). Diese Beeinträchtigung der Verbindung in präfronto-temporalen neuronalen Netzwerken könnte Ursache von kognitiver als auch von klinischer Negativsymptomatik sein (Harrison, 2004, Kuroki et al., 2006). Diese Vermutung stützt sich darauf, dass insbesondere die neuronalen Fasern, die über den limbischen Weg den posterioren Hippocampus mit präfrontalen Gehirnregionen und dem anterioren Thalamus und anterioren Gyrus cinguli verbinden, ein für höhere Denkprozesse und

Informationsverarbeitung wichtiges neuronales Netzwerk abbilden (Fanselow and Dong, 2010, Goldman-Rakic et al., 1984).

Es fanden sich allerdings auch wenige Nervenbahnen mit erhöhter FA bei Schizophrenie verglichen mit Kontrollen, die in Zusammenhang mit positiven Symptomen wie Halluzinationen, Wahn und Bewegungsstörungen standen (Kubicki et al., 2007). Während die gestörte strukturelle Konnektivität in Negativsymptomatik resultiert, wird angenommen, dass die exazerbierte Konnektivität in bestimmten Gehirnregionen zu erhöhter Stimulation im Sinne von Halluzinationen führt. Es muss jedoch erwähnt werden, dass in seltenen Fällen auch Veränderungen der Axonstruktur zu einer verminderten FA führen können (De Erausquin and Alba-Ferrara, 2013). Aufgrund der somit verschiedenartigen neurophysiologischen Einflussmöglichkeiten auf die Reduktion der FA, haben histologische post mortem Studien eine ganz entscheidende Bedeutung, um bildgebende Forschungsergebnisse genauer einordnen zu können.

2.1.5.3 Histopathologische Untersuchungen

2.1.5.3.1 Allgemeine Befunde

Geringe Gewebe- bzw. Volumenverluste legen den Verdacht nahe, dass spezifische zelluläre Subpopulationen bei Schizophrenie vermindert sein könnten. Zahlreiche am Mikroskop durchgeführte post mortem Studien zeigten verminderte neuronale und gliale Zelldichten in bestimmten Gehirnregionen, unter anderem im Hippocampus, im entorhinalen Cortex, im präfrontalen Cortex, im anterioren Gyrus cinguli, im Cortex temporalis und Thalamus, die eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie spielen.

Hinsichtlich der Rolle der Oligodendrozyten stellten zahlreiche post mortem Studien in verschiedenen Gehirnregionen unter anderem im Gyrus frontalis superior (Hof et al., 2003), im Gyrus cinguli (Uranova et al., 2007) insbesondere der Gliazellen in Brodmann Areal 24 (Anette K. Stark et al., 2004) und im präfrontalen Kortex (Kolomeets and Uranova, 2019) insbesondere Brodmann Areal 10 (Uranova et al., 2007) eine verminderte Anzahl oder eine veränderte Verteilung von Oligodendrozyten bei Schizophrenie im Vergleich zu Kontrollgruppen fest. In einer kleinen Stichprobe konnten die Veränderungen in der Dichte von Gliazellen bzw. Neuronen im Gyrus cinguli in Brodmann Areal 24 mittels stereologischer Methoden nicht bestätigt werden. Allerdings differenzierte die Studie in ihrer Fallgruppe nicht zwischen Astrozyten und Oligodendrozyten, sondern diese wurden gemeinsam als Gliazellen gezählt (Hoistad et al., 2013).

Im entorhinalen Kortex fanden sich bezüglich der Gliazellen keine signifikanten Veränderungen (Falkai et al., 1988). Im Gegensatz zu Erkrankungen, die inzwischen sicher einer neurodegenerativen Genese zugeordnet werden, wie beispielsweise die Alzheimer Demenz, fand sich in post mortem Studien kein Hinweis auf Astrozytose bei Schizophrenie (Casanova et al., 1990). Falkai und Kollegen (Falkai et al., 1999) untersuchten die Dichte von GFAP-positiven Astrozyten in Gehirnregionen mit grauer (entorhinaler Kortex und Subiculum) und weißer Substanz (prämotori-

scher Kortex), und fanden keinen Hinweis auf Astrogliose im Vergleich zur Kontrollgruppe. Degenerative Prozesse gelten deshalb als unwahrscheinlicher Hauptpathomechanismus der Schizophrenie.

Frühere quantitative Studien des Hippocampus beschrieben auch eine reduzierte Dichte von Parvalbumin-immunoreaktiven Neuronen in allen Unterregionen des Hippocampus (Zhang and Reynolds, 2002) sowie eine verminderte Anzahl an Pyramidenzellen im eng mit dem Hippocampus verknüpften entorhinalen Kortex bei Schizophrenie. Roeske und Kollegen (Roeske et al., 2021) analysierten in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse die Ergebnisse aus 32 post mortem Studien zu Volumen, Anzahl und Dichte von Neuronen im Hippocampus bei Schizophrenie. Bezogen auf das Volumen des gesamten Hippocampus ergab sich in beiden Hemisphären ein reduziertes Volumen bei Schizophrenie, jedoch war das Volumen nach getrennter Untersuchung der einzelnen Subregionen nur in der linken Hemisphäre signifikant vermindert. Während sich eine reduzierte Anzahl der Neurone nur in der linken Hemisphäre in den drei Subregionen (Subiculum, CA1 und CA2/3) nachweisen ließ, war die Dichte der Neuronen beider Hemisphären in keiner Subregion signifikant verändert.

2.1.5.3.2 Besondere Rolle der Oligodendrozyten

Oligodendrozyten sind maßgeblich am Prozess der Myelinisierung während der Entwicklung des zentralen Nervensystems beteiligt. Eine reduzierte Anzahl und Abnormalitäten oder Zelltod von Oligodendrozyten beeinflussen und behindern die Integrität der Myelinscheiden und somit die Verbindung neuronaler Netzwerke (Kolomeets and Uranova, 2008). Die Myelinisierung von neuronalen Projektionen des Frontal- und Temporallappens, unter anderem des Hippocampus, erreicht seinen Höhepunkt in der späten Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter, parallel zum typischen Krankheitsausbruch der Schizophrenie (Yakovlev and Lecours, 1967). Man spricht deshalb auch von einer Entwicklungsstörung des Nervensystems.

Die Veränderungen der weißen Substanz und reduzierte Expression von Myelin-assoziierten Genen bei schizophrenen Patienten lässt vermuten, dass dysfunktionale Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (OPCs) und/oder dysfunktionale Oligodendrozyten eine Rolle in der Diskonnektivität der Gehirnregionen spielen (Bernstein et al., 2015), wobei die finalen Auswirkungen solcher genetischen oder umweltbedingten Risikofaktoren im biologischen Gefüge der Pathogenese der Schizophrenie noch weitgehend unverstanden sind (Raabe et al., 2018).

Falkai und Kollegen (Falkai et al., 2016c) konnten einen Zusammenhang zwischen reduzierter Oligodendrozytenzahl im anterioren und posterioren Hippocampus und kognitiven Einschränkungen bei schizophrenen Patienten feststellen. In zahlreichen weiteren Studien am Lichtmikroskop und Elektronenmikroskop fanden sich Hinweise wie beispielsweise die reduzierte Dichte perineuronaler Oligodendrozyten, verminderte Färbungsintensität des Myelin Basic Protein (MBP) und beschädigte Myelinscheiden, die die Rolle der Oligodendrozyten in der Pathophysiologie der Schizophrenie bestärken (Raabe et al., 2018). Mehrere Studien mit DNA microarray post mortem

Analysen zeigten vor allem eine veränderte Expression Myelin-assoziiierter Gene im präfrontalen Kortex (Hakak et al., 2001), im Gyrus temporalis superior, Gyrus cinguli und Hippocampus. Die betroffenen Gene sind zumindest teilweise an der Regulation axogliale Kontakte sowie an der funktionellen Integrität von Signaltransduktionen beteiligt (Haroutunian et al., 2007). In einer weiteren Studie wurde die post mortem Genexpression über multiple Gehirnregionen untersucht. Dabei stach die Gruppe der Oligodendrozyten/Myelin-assoziierten Gene wie MAG und MBP deutlich hervor. Die am auffälligsten veränderten Transkriptome codierten für Proteine, die an der glialen Differenzierung, Myelinstruktur und an axogliale Kontakten beteiligt sind (Katsel et al., 2005). Zusammenfassend finden sich zunehmend Beweise, die darauf hindeuten, dass Pathologien der Myelinisierung und Oligodendrozytenfunktion vermutlich zu der „Diskonnektivität“ der Gehirnregionen insbesondere im Hippocampus und den damit assoziierten kognitiven Einschränkungen bei Schizophrenie beitragen (Falkai et al., 2023).

2.1.5.3.3 Besondere Rolle des Hippocampus

Zur Hippocampusformation zählen die Strukturen des entorhinalen Cortex, Gyrus dentatus, Cornu Ammonis (CA) und das Subiculum. CA, Gyrus Dentatus und Subiculum bilden makroskopisch die gemeinsame Struktur des Hippocampus, die sich zum größten Teil im Temporallappen an der Medialwand des Seitenventrikelunterhorns befindet. Im Hippocampus persistiert die Neurogenese im Gyrus Dentatus bis ins Erwachsenenalter im Sinne eines konstanten Umsatzes. Der Gyrus Dentatus besitzt eine trilaminäre Struktur, die sich aus der molekularen Schicht, der Körnerzellschicht und der polymorphen Schicht zusammensetzt. Der entorhinale Cortex fungiert als Ausgangspunkt für den Tractus perforans, dessen Axone über die hippocampale Fissur die Dendriten der Granularzellen im Stratum moleculare des Gyrus dentatus erreichen. Die Axonfortsätze der glutamatergen Granularzellen aus der Körnerzellschicht verzweigen sich in der polymorphen Schicht in Moosfasern und projizieren über den sogenannten 'mossy fiber pathway' auf die Pyramidenzellen der CA3 Region. Zahlreiche Moosfasern bilden jedoch auch Synapsen an verschiedenen inhibierenden GABAergen Interneuronen (Amaral et al., 2007), unter anderem den 'fast spiking' Parvalbumin-positiven Korbzellen. Diese scheinen eine bedeutende Rolle in der Mustererkennung, der Differenzierung von ähnlichen Gedächtnisinhalten, die einen zentralen Bestandteil des episodischen Gedächtnisses bildet, zu spielen (Espinoza et al., 2018, Madar et al., 2019). Die Pyramidenzellen der CA3 Region projizieren über sogenannte Schaffer-Kollaterale in die CA1 Region und weiter in das Subiculum, welches als wichtigste Ausgangsstruktur der hippocampalen Efferenzen fungiert (Amaral et al., 2007). Diese synaptische Verschaltungsreihe, bestehend aus dem Tractus perforans, den Moosfasern und den Schaffer-Kollaterale, wird auch als trisynaptischer Weg bezeichnet (Hitti and Siegelbaum, 2014). Die Efferenzen des Hippocampus verlaufen nahezu alle im Fornix und bilden den sogenannten Papez-Neuronenkreis. Die Fasern verlaufen über die Corpora mamillaria und den Hypothalamus zum Ncl. anterior des Thalamus, über den Gyrus cinguli, der zurück in die Area entorhinalis und über den Tractus perforans in den Hippocampus projiziert. Dieser Schaltkreis übernimmt im limbischen System eine entscheidende Funktion für verschiedene kognitive Leistungen, wie Gedächtnis, räumliche Orientierung, Integration von Emotionen, Verhalten und autobiographische Erinnerungen (Falkai et al., 2019).

Schmitt und Kollegen (Schmitt et al., 2009) untersuchten zunächst den posterioren Teil des Hippocampus von Patienten mit chronischer Schizophrenie mittels design-basierter Stereologie und entdeckten eine verminderte Anzahl von Oligodendrozyten im rechten und linken CA4, der polymorphen Schicht des Gyrus Dentatus, durch den die Axone der Körnerzellen in die CA3 Region ziehen.

Im anterioren Teil des Hippocampus konnten die Ergebnisse in einer anschließenden stereologischen Studie an der gleichen Fallgruppe nur in der linken Hemisphäre bestätigt werden. Bezogen auf den gesamten Hippocampus (anteriorer und posteriorer Hippocampus) blieb die reduzierte Oligodendrozyten-Zellzahl in CA4 jedoch in beiden Hemisphären signifikant. Diese Ergebnisse indizieren eine gestörte Konnektivität der CA4 Region im Hippocampus und tragen zu der wachsenden Beweislage an Studien bei, die eine Beteiligung des Hippocampus in der Pathophysiologie der Schizophrenie stützen.

Des Weiteren fand sich eine verminderte Anzahl von Neuronen im linken Gyrus dentatus (Falkai et al., 2016a). Diese Veränderung resultiert möglicherweise aus einer gestörten Neurogenese im Erwachsenenalter oder während der neuronalen Entwicklung. In post mortem Studien konnte unter anderem eine gestörte Zellproliferation im Hippocampus bei Schizophrenie nachgewiesen werden, die in Relation zu kognitiven Defiziten steht (Allen et al., 2016, Chen et al., 2012). Außerdem wird ein Zusammenhang zwischen Defiziten in Mustertrennung und deklarativem Gedächtnis mit einer Dysfunktion im zweiten Abschnitt des trisynaptischen Weges (DG-CA3) vermutet (Tamminga et al., 2012).

Die in den vorherigen Kapiteln bereits beschriebenen zahlreichen Veränderungen des Volumens, Myelinisierung, sowie Zellzahlen in den Subregionen des Hippocampus, insbesondere CA4, unterstreichen die zentrale Bedeutung des Hippocampus in der Pathophysiologie der Schizophrenie und verdeutlichen die Auswirkungen einer Schädigung des Hippocampus auf die Gedächtnisbildung.

2.1.5.4 Stereologische Methoden

In der histopathologischen Diagnostik des ZNS haben sich in den letzten Jahren morphologische post mortem Studien, vor allem stereologische Methoden, die inzwischen auf computerabhängigen Analysen basieren, etabliert. Stereologie (von griechisch stereos = fest, körperlich) bedeutet im ursprünglichen Wortsinn die Analyse/Studie zur Abschätzung von geometrischen Größen. Die vier kardinalen Quantitäten, die in der Stereologie untersucht werden sind Anzahl, Länge, Volumen und Oberfläche. Die Entwicklung design-basierter Stereologie ermöglicht die dreidimensionale, unvoreingenommene und objektive Analyse von Gewebeschnitten. Durch Generierung von virtuellen, systematisch-randomisierten Zählrahmen innerhalb der abgegrenzten Region, können mit verschiedenen stereologischen Methoden repräsentative Hochrechnungen zu Dichte, Zellzahl, Volumen der zu untersuchenden Zellen der Region getroffen werden (Gundersen et al., 1988). Durch entsprechende Protokolle können potenzielle Bias (z.B. Fixations- und Schrumpfungsprozesse oder unvollständige Färbung) auf ein Minimum reduziert werden. Im Unterschied

zu konventionellen Analysen am Mikroskop lässt sich histopathologisches Material damit nicht nur beschreiben, sondern die quantitative Analyse ermöglicht den Nachweis statistisch signifikanter Veränderungen, auch bei diskreten Pathologien (Schmitz and Hof, 2005).

2.2 Ausblick

In unseren Studien konnten wir die bisherigen Ergebnisse des statistisch signifikanten Verlustes von Oligodendroglia in der hippocampalen Subregion CA4 bei Schizophrenie an einer unabhängigen Fallgruppe replizieren. Wir konnten außerdem einen direkten Zusammenhang zwischen der Oligodendrozyten-Zellzahl in CA4 und dem Volumen des Hypothalamus, sowie einen indirekten Zusammenhang mit dem Volumen des mediodorsalen Thalamus nachweisen. Diese Regionen sind funktionell mit dem Hippocampus verknüpft und haben einen wichtigen Einfluss auf die Gedächtnisbildung. In der Literatur finden sich uneinheitliche Ergebnisse zu Volumenveränderungen des Hypothalamus bei Schizophrenie (Falkai et al., 2019). Es gibt jedoch zahlreiche Hinweise, wie eine gestörte Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und ein Zusammenhang zwischen irregulär erhöhtem Kortisol-Spiegel und beeinträchtigter Gedächtnisleistung, die auf eine Beteiligung des Hypothalamus schließen lassen (Walker and Diforio, 1997, Havelka et al., 2016). Der mediodorsale Thalamus schafft außerdem eine essenzielle Verbindung zwischen präfrontalem Kortex und Hippocampus, die die Funktion des episodischen Gedächtnisses unterstützt (Griffin, 2015). Vorausgesetzt die reduzierte Anzahl von Oligodendrozyten verursacht eine verminderte Myelinisierung der axonalen Fasern, die ausgehend vom Hippocampus in Richtung Hypothalamus und mediodorsalen Thalamus projizieren, lässt sich folglich argumentieren, dass kognitive Defizite bei schizophrenen Patienten aus diesen funktionellen und strukturellen Abnormitäten resultieren. Diese Ergebnisse stützen somit die Hypothese einer veränderten funktionellen Konnektivität innerhalb des Hippocampus und verdeutlichen die wichtige Rolle der Oligodendrozyten in der Pathophysiologie der Schizophrenie im Sinne einer gestörten Myelinisierung.

In unseren Studien identifizierten wir Oligodendrozyten anhand morphologischer Kriterien, verwendeten aber keine immunhistochemischen Methoden, um zwischen den verschiedenen Reifestadien der Oligodendrozyten zu unterscheiden. Bisher ist allerdings noch unklar, ob eine gestörte Differenzierung der OPCs oder ein Verlust von reifen Oligodendrozyten Ursache für die verminderte Oligodendrozyten-Zellzahl sind (Schmitt et al., 2019).

Falkai und Kollegen (Falkai et al., 2016b) untersuchten in einer stereologischen post mortem Studie im posterioren Hippocampus unreife und reife, Olig-1 positive und Olig-2 positive Oligodendrozyten mittels immunhistochemischer Marker. Die Ergebnisse zeigten lediglich einen Trend hin zu einer Reduktion der Olig-1 positiven Oligodendrozyten in der Subregion CA4. Diese Hinweise sollten anhand von weiteren oligodendrozytären Markern an einer neuen und größeren Fallgruppe untersucht werden, um spezifische therapeutische Ansätze zur Differenzierung von oligodendrozytären Stammzellen/Vorläuferzellen zu entwickeln, beziehungsweise um die Anzahl

von reifen und funktionalen Oligodendrozyten zu erhöhen und folglich eine verbesserte Konnektivität in Regionen der Gedächtnisbildung bei Schizophrenie zu erreichen.

In unserer Studie zeigten sich weder in den gesunden Gehirnen, noch in den schizophrenen Gehirnen Hinweise auf Astrozytose. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit vorherigen Untersuchungen, die neurodegenerative Prozesse als entscheidenden Pathomechanismus der Schizophrenie ausschließen (Falkai et al., 1999). Eine kürzlich veröffentlichte stereologische post mortem Studie ermittelte, verglichen mit unseren Daten, sehr ähnliche Ergebnisse zu Gesamtgliazellen (Summe der Astrozyten und Oligodendrozyten) und Zellzahlen der Neuronen in den auch von uns untersuchten Unterregionen des Hippocampus. Signifikante Unterschiede zwischen den Fallgruppen konnten bezüglich der Gesamtgliazellen jedoch nicht festgestellt werden (Chen et al., 2020). Die signifikante Reduktion der Oligodendrozyten in CA4 ließ sich demnach erst nach Unterscheidung der verschiedenen Gliazelltypen nachweisen. Dies ist vermutlich ein Schwachpunkt früherer stereologischer Studien, der zu uneinheitlichen Ergebnissen in der Literatur zur Neuropathologie der Schizophrenie führte.

Signifikante Unterschiede bezüglich der Neurone konnten wir, im Kontrast zu Ergebnissen aus weiteren stereologischen Studien, hinsichtlich der Anzahl von Interneuronen in CA4 (Konradi et al., 2011) und Granularzellen im DG im linken anterioren Hippocampus (Falkai et al., 2016a), weder im DG noch in CA4 bestätigen. Allerdings differenzierten wir in unserer Studie nicht zwischen Pyramidenzellen und verschiedenen Interneuronen, da in Galloxyanin-gefärbten Gehirnschnitten ohne Anwendung von immunhistochemischen Färbungen die Abgrenzung anhand morphologischer Kriterien nicht möglich ist. Aus früheren immunhistochemischen Untersuchungen gibt es aber Hinweise auf eine spezifische Reduktion von Neuron-Subpopulationen im Hippocampus, wie beispielsweise von Somatostatin-positiven Interneuronen in CA4 und Parvalbumin-positiven (PV+) Interneuronen in CA4 (Konradi et al., 2011), bei unveränderter Neuron-Gesamtzahl. Ergebnisse aus Studien der letzten Jahre deuten besonders eindrücklich auf eine Pathologie der PV+ GABAergen Interneurone hin. So ließ sich beispielsweise eine verminderte Expression von Glutamat-Decarboxylase 67 (GAD67), ein Hauptenzym für die Synthese von GABA und von Parvalbumin im Hippocampus und präfrontalen Kortex bei Schizophrenie nachweisen (Stedehouder and Kushner, 2017). Des Weiteren gibt es Hinweise dafür, dass durch Myelinisierung die metabolische und trophische Versorgung der energetisch aufwändigen PV+ Interneurone unterstützt wird. Außerdem kommunizieren Oligodendrozyten und PV+ Interneurone über zahlreiche synaptische Kontakte. Die Interneurone scheinen über die synaptische Übertragung an der Regulation der Differenzierung von OPCs beteiligt zu sein. Durch synchronisierte Inhibition von Pyramidenzellverbänden, generieren die sogenannten 'fast-spiking' Interneurone kortikale Oszillationen im Gamma-Bereich. Die verminderte Myelinisierung dieser Interneurone könnte zu einer Funktionsbeeinträchtigung führen, die in Veränderungen der Gamma-Synchronisation, mit potenziellen Auswirkungen auf die Integrität von thalamo-kortikalen und kortiko-striatalen Signalkreisen, resultiert (Stedehouder and Kushner, 2017). Die Theorie der gestörten Mikrokonnektivität durch verminderte Myelinisierung der Interneurone vereint die Pathologien der Interneurone und Oli-

godendrozyten in der Pathogenese der Schizophrenie. Weitere immunhistochemische und funktionelle Studien sind nötig, um die Myelinisierung der Neuron-Subpopulationen in verschiedenen Gehirnregionen genauer zu untersuchen und in Tiermodellen weitere Erkenntnisse über die Auswirkungen auf Verhalten und Symptomatik der Schizophrenie zu gewinnen.

2.3 Ziele der vorliegenden Studien

2.3.1 Ziel der Studie I

Die vorliegende Studie soll die These verifizieren, dass in den Subregionen des Hippocampus CA4 und Gyrus Dentatus, entsprechend den Ergebnissen vorheriger Autoren, bei an Schizophrenie erkrankten Patienten strukturelle Alterationen bestehen. Dafür wurde eine verblindete, designbasierte stereologische Studie durchgeführt. Es wurden fortlaufende post mortem Schnitte des gesamten Hippocampus untersucht. Ziel meiner Studie war, die aufgestellte Hypothese zu prüfen, dass die Anzahl von Neuronen im Gyrus Dentatus und die Anzahl von Oligodendrozyten in CA4 bei Schizophrenie vermindert sind.

2.3.2 Ziel der Studie II

Die vorliegende Studie soll die These verifizieren, dass ein Zusammenhang zwischen der reduzierten Anzahl von Neuronen beziehungsweise Oligodendrozyten in den Unterregionen des Hippocampus mit einem verringerten Volumen des mediodorsalen Thalamus, Hypothalamus, anterioren Thalamus und Gyrus cinguli besteht. Diese Regionen sind Teil des Papez-Kreises, der eine wichtige Rolle in der Gedächtnisbildung spielt und funktionell eng mit dem Hippocampus verbunden ist. Es wurde eine stufenweise logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um Prädiktoren für die Diagnosegruppen zu bestimmen.

3. Zusammenfassung:

Bildgebende Studien (MRT, DTI) der letzten Jahre zeigten bei schizophrenen Patienten sowohl regionale Volumenverluste im Gehirn z.B. im Hippocampus, als auch einen verminderten Anteil von weißer Substanz und eine gestörte Integrität der weißen Substanz. Diese besteht aus myelinisierten Nervenfasern, deren Myelinscheiden im ZNS von Oligodendrozytenfortsätzen gebildet werden. Man spricht deshalb von der Hypothese einer gestörten Myelinisierung und folgend einer gestörten funktionellen Konnektivität verschiedener Hirnareale bei Schizophrenie, die unter anderem mit kognitiven Einschränkungen assoziiert ist. Diese Areale finden sich vor allem in neuronalen Netzwerkverbindungen zwischen dem präfrontalen und temporalen Cortex. In vorherigen Studien zeigte sich außerdem eine verminderte Genexpression von Myelin-assoziierten Genen, die vermuten lässt, dass dysfunktionale Oligodendrozyten-Vorläuferzellen und/oder Oligodendrozyten zu der gestörten Konnektivität beitragen. In einer stereologisch-mikroskopischen post mortem Studie an der Magdeburger Gehirnsammlung von 10 an Schizophrenie erkrankten Patienten und einer Kontrollgruppe ohne psychische Erkrankung wurden bei Untersuchung von Oligodendrozyten, Neuronen und Astrozyten vor einigen Jahren bereits verschiedene Subregionen des Hippocampus (CA1, CA2, CA3, CA4, Gyrus Dentatus, Subiculum) unterschieden. Dabei konnte ein statistisch signifikanter Verlust von Oligodendroglia in der Region CA4 festgestellt werden, während die Anzahl der Neurone unverändert war. Anhand der selben Gehirnschnitte wurde von unserer Gruppe der Zusammenhang zwischen Zellzahl der Oligodendrozyten und Neuronen im Hippocampus, dem Volumen des Hippocampus und den Gehirnregionen, die den sogenannten Papez-Kreis bilden und funktionell mit dem Hippocampus verbunden sind, mittels logistischer Regressionsanalysen untersucht. Schlussendlich zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Zellzahl der Oligodendrozyten im Hippocampus und dem Volumen des Hypothalamus, einer Gehirnregion, die eng mit dem Hippocampus verknüpft ist und wichtig für kognitive Fähigkeiten ist. Ziel meiner Studie war es, die Hypothese der strukturellen Alterationen im Hippocampus an einer neuen Fallgruppe aus der Würzburger Gehirnsammlung zu verifizieren. Dafür wurde eine stereologische post mortem Studie des Hippocampus in den Subregionen CA4 und Gyrus Dentatus bei 11 schizophrenen Patienten und 11 gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Es wurden sowohl das Gesamtvolumen als auch die Zellzahl und Dichteverhältnisse von Neuronen im Gyrus Dentatus sowie von Neuronen, Oligodendrozyten und Astrozyten in CA4 ermittelt. Die Untersuchung erfolgte an einem stereologischen Arbeitsplatz, systematisch und unter Verblindung, im Seitenvergleich der Hemisphären, an Galloxyanin-gefärbten histologischen Gesamthirnserienschnitten. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren Zellzahl und der Dichte von Oligodendrozyten in der Region CA4 bei Schizophrenie im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Neurone konnten weder in CA4, noch im Gyrus Dentatus, Unterschiede zwischen den Kohorten nachgewiesen werden. Außerdem zeigten sich weder in den gesunden Gehirnen, noch in den schizophrenen Gehirnen Hinweise auf Astrozytose. Die isolierte Reduktion von Oligodendrozyten in der Unterregion des Hippocampus CA4 ist somit spezifisch und stimmt mit den Ergebnissen vorheriger stereologischer Analysen überein (Schmitt et al.,

2009). Diese Ergebnisse stützen somit die Hypothese einer veränderten funktionellen Konnektivität innerhalb des Hippocampus. Die Ergebnisse haben darüber hinaus gezeigt, dass die zytologische und neuropathologische Differenzierung zwischen verschiedenen Gliazellen (in diesem Fall Astrozyten und Oligodendrozyten, die unterschiedliche Funktionen im Gehirn erfüllen) entscheidend ist, um aussagekräftige stereologische Daten zu erheben.

4. Abstract (English):

Magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging studies demonstrated regional atrophy in the brain for example in the hippocampus, as well as a decrease in white matter and disturbed integrity of white matter in schizophrenia. White matter constitutes of myelinated nerve fibers, whose myelin sheaths are build by the projections of oligodendrocytes in the central nerve system. Based on these findings the hypothesis of disturbed myelination and impaired functional connectivity of different brain regions in schizophrenia has been established, resulting in cognitive deficits. These regions are mainly situated in neuronal networks between the prefrontal and temporal cortex. Previous studies also showed a decreased gene expression of myelin-related genes, which allows for the assumption that dysfunctional oligodendrocyte precursor cells and/or dysfunctional oligodendrocytes may contribute to the disturbed connectivity. In a stereological-microscopic post mortem study conducted on the 'Magdeburg' Brain Collection, 10 patients with schizophrenia and an equal number of controls without mental illness were examined. The subregions of the hippocampus (CA1, CA2, CA3, CA4, dentate gyrus and subiculum) were investigated with respect to total volume, total cell numbers and densities of oligodendrocytes, neurons, and astrocytes. A statistically significant loss of oligodendroglia in the right and left CA4 region was observed, while the number of neurons remained unchanged. The hippocampus plays a role in cognitive functions and is linked to the hypothalamus, anterior thalamus, and cingulate cortex, creating the Papez circuit, as well as to the mediodorsal thalamus. Based on the results of the previously described case group, our group investigated the relationship between the cell count of oligodendrocytes and neurons in the hippocampus, the volume of the hippocampus, and the brain regions that form the so-called Papez circuit, which are functionally connected to the hippocampus, through logistic regression analyses. Ultimately, a positive correlation was found between the cell count of oligodendrocytes in the hippocampus and the volume of the hypothalamus, a brain region closely linked to the hippocampus and important for cognitive abilities. The aim of my study was to verify the hypothesis of structural alterations in subregions of the hippocampus in schizophrenia in a new case group from the 'Würzburger' brain collection. A stereological post mortem study of the hippocampus was conducted in the subregions CA4 and dentate gyrus, involving 11 male schizophrenic patients and 11 age and gender-matched healthy controls. In addition to measuring the overall volume, cell counts and density ratios were determined for neurons in the dentate gyrus, as well as for neurons, oligodendrocytes, and astrocytes in CA4, in comparison of the hemispheres. The investigation was carried out systematically and in a blinded manner at a stereological workstation on Galloxyanin-stained histological whole-brain serial sections. A statistically significant reduction in the mean cell count and density of oligodendrocytes was observed in the CA4 region (right and left) in schizophrenia compared to the control group. Simultaneously, there were no significant differences in the volume or the number and density of neurons, neither in CA4 nor in DG, in comparison with the control group. Additionally, there were no signs of astrocytosis in either cohort. The isolated reduction of oligodendrocytes in the hippocampal subregions CA4 is therefore specific and confirms results of earlier stereological analyses (Schmitt et al., 2009). These results consequently support the hypothesis of disturbed functional

connectivity within the hippocampus. Furthermore, the findings underline the significance of cytological and neuropathological differentiation between different glial cell types (in this case astrocytes and oligodendrocytes, that serve different functions in the brain) to collect meaningful stereological data.

5. Paper I

Schmitt, A., Tatsch, L., Vollhardt, A., Schneider-Axmann, T., Raabe, F. J., Roell, L., Heinsen, H., Hof, P. R., Falkai, P., & Schmitz, C. (2022). Decreased Oligodendrocyte Number in Hippocampal Subfield CA4 in Schizophrenia: A Replication Study. *Cells*, *11*(20), 3242.

DOI: [10.3390/cells11203242](https://doi.org/10.3390/cells11203242)

6. Paper II

Falkai, P., Raabe, F., Bogerts, B., Schneider-Axmann, T., Malchow, B., Tatsch, L., Huber, V., Slapakova, L., Dobrowolny, H., Schmitz, C., Cantuti-Castelvetri, L., Simons, M., Steiner, J., & Schmitt, A. (2020). Association between altered hippocampal oligodendrocyte number and neuronal circuit structures in schizophrenia: a postmortem analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(4), 413–424.

DOI: [10.1007/s00406-019-01067-0](https://doi.org/10.1007/s00406-019-01067-0)

7. Literaturverzeichnis

2020. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396, 1204-1222.
- ALLEN, K. M., FUNG, S. J. & WEICKERT, C. S. 2016. Cell proliferation is reduced in the hippocampus in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 50, 473-80.
- AMARAL, D. G., SCHARFMAN, H. E. & LAVENEX, P. 2007. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Progress in brain research*, 163, 3-22.
- AN DER HEIDEN, W., KÖNNECKE, R., MAURER, K., ROPETER, D. & HÄFNER, H. 2005. Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255, 174-84.
- ANETTE K. STARK, M.D. , HARRY B.M. UYLINGS, PROF., M.D., PH.D. , ERNESTO SANZ-ARIGITA, M.D., PH.D. , AND BENTE PAKKENBERG, M.D., DR.MED.SCI. 2004. Glial Cell Loss in the Anterior Cingulate Cortex, a Subregion of the Prefrontal Cortex, in Subjects With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161, 882-888.
- ARSENEAULT, L., CANNON, M., WITTON, J. & MURRAY, R. M. 2004. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*, 184, 110-7.
- BERNSTEIN, H. G., STEINER, J., GUEST, P. C., DOBROWOLNY, H. & BOGERTS, B. 2015. Glial cells as key players in schizophrenia pathology: recent insights and concepts of therapy. *Schizophr Res*, 161, 4-18.
- CARLSSON, A. 2002. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: New Aspects. In: NAGATSU, T., NABESHIMA, T., MCCARTY, R. & GOLDSTEIN, D. S. (eds.) *Catecholamine Research: From Molecular Insights to Clinical Medicine*. Boston, MA: Springer US.
- CASANOVA, M. F., STEVENS, J. R. & KLEINMAN, J. E. 1990. Astrocytosis in the molecular layer of the dentate gyrus: A study in Alzheimer's disease and schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 35, 149-166.
- CHEN, F., BERTELSEN, A. B., HOLM, I. E., NYENGAARD, J. R., ROSENBERG, R. & DORPH-PETERSEN, K. A. 2020. Hippocampal volume and cell number in depression, schizophrenia, and suicide subjects. *Brain Res*, 1727, 146546.
- CHEN, Q., KOGAN, J. H., GROSS, A. K., ZHOU, Y., WALTON, N. M., SHIN, R., HEUSNER, C. L., MIYAKE, S., TAJINDA, K., TAMURA, K. & MATSUMOTO, M. 2012. SREB2/GPR85, a schizophrenia risk factor, negatively regulates hippocampal adult neurogenesis and neurogenesis-dependent learning and memory. *Eur J Neurosci*, 36, 2597-608.
- DE ERAUSQUIN, G. & ALBA-FERRARA, L. 2013. What does anisotropy measure? Insights from increased and decreased anisotropy in selective fiber tracts in schizophrenia. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7.
- DOUAUD, G., SMITH, S., JENKINSON, M., BEHRENS, T., JOHANSEN-BERG, H., VICKERS, J., JAMES, S., VOETS, N., WATKINS, K., MATTHEWS, P. M. & JAMES, A. 2007. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*, 130, 2375-2386.
- ESPINOZA, C., GUZMAN, S. J., ZHANG, X. & JONAS, P. 2018. Parvalbumin+ interneurons obey unique connectivity rules and establish a powerful lateral-inhibition microcircuit in dentate gyrus. *Nature Communications*, 9, 4605.
- FALKAI, HONER, DAVID, BOGERTS, MAJTENYI & BAYER 1999. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 25, 47-52.

- FALKAI, P. 2021a. Ätiologie und Pathogenese. In: FALKAI, P., LAUX, G., DEISTER, A. & MÖLLER, H.-J. (eds.) *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 7., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- FALKAI, P. 2021b. Symptomatik und klinische Subtypen. In: FALKAI, P., LAUX, G., DEISTER, A. & MÖLLER, H.-J. (eds.) *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 7., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- FALKAI, P., BOGERTS, B. & ROZUMEK, M. 1988. Limbic pathology in schizophrenia: The entorhinal region—a morphometric study. *Biological Psychiatry*, 24, 515-521.
- FALKAI, P., MALCHOW, B., WETZESTEIN, K., NOWASTOWSKI, V., BERNSTEIN, H. G., STEINER, J., SCHNEIDER-AXMANN, T., KRAUS, T., HASAN, A., BOGERTS, B., SCHMITZ, C. & SCHMITT, A. 2016a. Decreased Oligodendrocyte and Neuron Number in Anterior Hippocampal Areas and the Entire Hippocampus in Schizophrenia: A Stereological Postmortem Study. *Schizophr Bull*, 42 Suppl 1, S4-s12.
- FALKAI, P., RAABE, F., BOGERTS, B., SCHNEIDER-AXMANN, T., MALCHOW, B., TATSCH, L., HUBER, V., SLAPAKOVA, L., DOBROWOLNY, H., SCHMITZ, C., CANTUTI-CASTELVETRI, L., SIMONS, M., STEINER, J. & SCHMITT, A. 2019. Association between altered hippocampal oligodendrocyte number and neuronal circuit structures in schizophrenia: a postmortem analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.
- FALKAI, P., ROSSNER, M. J., RAABE, F. J., WAGNER, E., KEESER, D., MAURUS, I., ROELL, L., CHANG, E., SEITZ-HOLLAND, J., SCHULZE, T. G. & SCHMITT, A. 2023. Disturbed Oligodendroglial Maturation Causes Cognitive Dysfunction in Schizophrenia: A New Hypothesis. *Schizophr Bull*.
- FALKAI, P., STEINER, J., MALCHOW, B., SHARIATI, J., KNAUS, A., BERNSTEIN, H.-G., SCHNEIDER-AXMANN, T., KRAUS, T., HASAN, A., BOGERTS, B. & SCHMITT, A. 2016b. Oligodendrocyte and Interneuron Density in Hippocampal Subfields in Schizophrenia and Association of Oligodendrocyte Number with Cognitive Deficits. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10.
- FALKAI, P., STEINER, J., MALCHOW, B., SHARIATI, J., KNAUS, A., BERNSTEIN, H. G., SCHNEIDER-AXMANN, T., KRAUS, T., HASAN, A., BOGERTS, B. & SCHMITT, A. 2016c. Oligodendrocyte and Interneuron Density in Hippocampal Subfields in Schizophrenia and Association of Oligodendrocyte Number with Cognitive Deficits. *Front Cell Neurosci*, 10, 78.
- FANSELOW, M. S. & DONG, H. W. 2010. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, 65, 7-19.
- GOLDMAN-RAKIC, P. S., SELEMON, L. D. & SCHWARTZ, M. L. 1984. Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience*, 12, 719-43.
- GRIFFIN, A. L. 2015. Role of the thalamic nucleus reuniens in mediating interactions between the hippocampus and medial prefrontal cortex during spatial working memory. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9.
- GUNDERSEN, H. J., BAGGER, P., BENDTSEN, T. F., EVANS, S. M., KORBO, L., MARCUSSEN, N., MOLLER, A., NIELSEN, K., NYENGAARD, J. R., PAKKENBERG, B. & ET AL. 1988. The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *Apmis*, 96, 857-81.
- HÄFNER, H., NOWOTNY, B., LÖFFLER, W., AN DER HEIDEN, W. & MAURER, K. 1995. When and how does schizophrenia produce social deficits? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 246, 17-28.
- HAKAK, Y., WALKER, J. R., LI, C., WONG, W. H., DAVIS, K. L., BUXBAUM, J. D., HAROUTUNIAN, V. & FIENBERG, A. A. 2001. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 4746-51.
- HAROUTUNIAN, V., KATSEL, P., DRACHEVA, S., STEWART, D. G. & DAVIS, K. L. 2007. Variations in oligodendrocyte-related gene expression across multiple cortical regions:

- implications for the pathophysiology of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10, 565-73.
- HARRISON, P. J. 2004. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)*, 174, 151-62.
- HARRISON, P. J. & EASTWOOD, S. L. 2001. Neuropathological studies of synaptic connectivity in the hippocampal formation in schizophrenia. *Hippocampus*, 11, 508-19.
- HASAN, A., FALKAI, P., WOBROCK, T., LIEBERMAN, J., GLENTHOJ, B., GATTAZ, W. F., THIBAUT, F. & MOLLER, H. J. 2017. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 21, 82-90.
- HAUKVIK, U. K., TAMNES, C. K., SÖDERMAN, E. & AGARTZ, I. 2018. Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 104, 217-226.
- HAVELKA, D., PRIKRYLOVA-KUCEROVA, H., PRIKRYL, R. & CESKOVA, E. 2016. Cognitive impairment and cortisol levels in first-episode schizophrenia patients. *Stress*, 19, 383-389.
- HITTI, F. L. & SIEGELBAUM, S. A. 2014. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature*, 508, 88-92.
- HO, B.-C., ANDREASEN, N. C., NOPOULOS, P., ARNDT, S., MAGNOTTA, V. & FLAUM, M. 2003. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 60, 585-94.
- HOF, P. R., HAROUTUNIAN, V., FRIEDRICH, V. L., JR., BYNE, W., BUITRON, C., PERL, D. P. & DAVIS, K. L. 2003. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53, 1075-1085.
- HOISTAD, M., HEINSEN, H., WICINSKI, B., SCHMITZ, C. & HOF, P. R. 2013. Stereological assessment of the dorsal anterior cingulate cortex in schizophrenia: absence of changes in neuronal and glial densities. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 39, 348-61.
- HOISTAD, M., SEGAL, D., TAKAHASHI, N., SAKURAI, T., BUXBAUM, J. D. & HOF, P. R. 2009. Linking white and grey matter in schizophrenia: oligodendrocyte and neuron pathology in the prefrontal cortex. *Front Neuroanat*, 3, 9.
- HUHN, M., NIKOLAKOPOULOU, A., SCHNEIDER-THOMA, J., KRAUSE, M., SAMARA, M., PETER, N., ARNDT, T., BÄCKERS, L., ROTHE, P., CIPRIANI, A., DAVIS, J., SALANTI, G. & LEUCHT, S. 2019. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 394, 939-951.
- JABLENSKY, A. 1995. Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev*, 17, 10-20.
- KALUS, P., BURI, C., SLOTBOOM, J., GRALLA, J., REMONDA, L., DIERKS, T., STRIK, W. K., SCHROTH, G. & KIEFER, C. 2004. Volumetry and diffusion tensor imaging of hippocampal subregions in schizophrenia. *Neuroreport*, 15, 867-71.
- KALUS, P., SLOTBOOM, J., GALLINAT, J., FEDERSPIEL, A., GRALLA, J., REMONDA, L., STRIK, W. K., SCHROTH, G. & KIEFER, C. 2005. New evidence for involvement of the entorhinal region in schizophrenia: a combined MRI volumetric and DTI study. *Neuroimage*, 24, 1122-9.
- KATSEL, P., DAVIS, K. L. & HAROUTUNIAN, V. 2005. Variations in myelin and oligodendrocyte-related gene expression across multiple brain regions in schizophrenia: a gene ontology study. *Schizophr Res*, 79, 157-73.
- KIRKPATRICK, B., FENTON, W. S., CARPENTER, W. T., JR. & MARDER, S. R. 2006. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia bulletin*, 32, 214-219.

- KOLOMEETS, N. S. & URANOVA, N. A. 2008. [Pathology of oligodendroglia and myelinated fibers of the hippocampus in schizophrenia (an ultrastructural and morphometric study)]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 108, 52-60.
- KOLOMEETS, N. S. & URANOVA, N. A. 2019. Reduced oligodendrocyte density in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 269, 379-386.
- KONNOPKA, A., KLINGBERG, S., WITTORF, A. & KÖNIG, H. H. 2009. [The cost of schizophrenia in Germany: a systematic review of the literature]. *Psychiatr Prax*, 36, 211-8.
- KONRADI, C., YANG, C. K., ZIMMERMAN, E. I., LOHMANN, K. M., GRESCH, P., PANTAZOPOULOS, H., BERRETTA, S. & HECKERS, S. 2011. Hippocampal interneurons are abnormal in schizophrenia. *Schizophr Res*, 131, 165-73.
- KUBICKI, M., MCCARLEY, R., WESTIN, C. F., PARK, H. J., MAIER, S., KIKINIS, R., JOLESZ, F. A. & SHENTON, M. E. 2007. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 41, 15-30.
- KUROKI, N., KUBICKI, M., NESTOR, P. G., SALISBURY, D. F., PARK, H. J., LEVITT, J. J., WOOLSTON, S., FRUMIN, M., NIZNIKIEWICZ, M., WESTIN, C. F., MAIER, S. E., MCCARLEY, R. W. & SHENTON, M. E. 2006. Fornix integrity and hippocampal volume in male schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 60, 22-31.
- LIM, K. O., ARDEKANI, B. A., NIERENBERG, J., BUTLER, P. D., JAVITT, D. C. & HOPTMAN, M. J. 2006. Voxelwise correlational analyses of white matter integrity in multiple cognitive domains in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163, 2008-10.
- MADAR, A. D., EWELL, L. A. & JONES, M. V. 2019. Temporal pattern separation in hippocampal neurons through multiplexed neural codes. *PLOS Computational Biology*, 15, e1006932.
- RAABE, F. J., GALINSKI, S., PAPIOL, S., FALKAI, P. G., SCHMITT, A. & ROSSNER, M. J. 2018. Studying and modulating schizophrenia-associated dysfunctions of oligodendrocytes with patient-specific cell systems. *NPJ Schizophr*, 4, 23.
- ROESKE, M. J., KONRADI, C., HECKERS, S. & LEWIS, A. S. 2021. Hippocampal volume and hippocampal neuron density, number and size in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem studies. *Mol Psychiatry*, 26, 3524-3535.
- SCHMITT, A., MAURUS, I., ROSSNER, M. J., RÖH, A., LEMBECK, M., VON WILMSDORFF, M., TAKAHASHI, S., RAUCHMANN, B., KEESER, D., HASAN, A., MALCHOW, B. & FALKAI, P. 2018. Effects of Aerobic Exercise on Metabolic Syndrome, Cardiorespiratory Fitness, and Symptoms in Schizophrenia Include Decreased Mortality. *Front Psychiatry*, 9, 690.
- SCHMITT, A., SIMONS, M., CANTUTI-CASTELVETRI, L. & FALKAI, P. 2019. A new role for oligodendrocytes and myelination in schizophrenia and affective disorders? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269, 371-372.
- SCHMITT, A., STEYSKAL, C., BERNSTEIN, H. G., SCHNEIDER-AXMANN, T., PARLAPANI, E., SCHAEFFER, E. L., GATTAZ, W. F., BOGERTS, B., SCHMITZ, C. & FALKAI, P. 2009. Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol*, 117, 395-407.
- SCHMITZ, C. & HOF, P. R. 2005. Design-based stereology in neuroscience. *Neuroscience*, 130, 813-31.
- SCHNEIDER-THOMA, J., CHALKOU, K., DÖRRIES, C., BIGHELLI, I., CERASO, A., HUHN, M., SIAFIS, S., DAVIS, J. M., CIPRIANI, A., FURUKAWA, T. A., SALANTI, G. & LEUCHT, S. 2022. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 399, 824-836.
- SINGH, T., POTERBA, T., CURTIS, D., AKIL, H., AL EISSA, M., BARCHAS, J. D., BASS, N., BIGDELI, T. B., BREEN, G., BROMET, E. J., BUCKLEY, P. F., BUNNEY, W. E., BYBJERG-GRAUHOLM, J., BYERLEY, W. F., CHAPMAN, S. B., CHEN, W. J., CHURCHHOUSE, C., CRADDOCK, N., CUSICK, C. M., DELISI, L., DODGE, S., ESCAMILLA, M. A., ESKELINEN, S., FANOUS, A. H., FARAONE, S. V., FIORENTINO,

- A., FRANCIOLI, L., GABRIEL, S. B., GAGE, D., GAGLIANO TALIUN, S. A., GANNA, A., GENOVESE, G., GLAHN, D. C., GROVE, J., HALL, M.-H., HÄMÄLÄINEN, E., HEYNE, H. O., HOLI, M., HOUGAARD, D. M., HOWRIGAN, D. P., HUANG, H., HWU, H.-G., KAHN, R. S., KANG, H. M., KARCZEWSKI, K. J., KIROV, G., KNOWLES, J. A., LEE, F. S., LEHRER, D. S., LESCAI, F., MALASPINA, D., MARDER, S. R., MCCARROLL, S. A., MCINTOSH, A. M., MEDEIROS, H., MILANI, L., MORLEY, C. P., MORRIS, D. W., MORTENSEN, P. B., MYERS, R. M., NORDENTOFT, M., O'BRIEN, N. L., OLIVARES, A. M., ONGUR, D., OUWEHAND, W. H., PALMER, D. S., PAUNIO, T., QUESTED, D., RAPAPORT, M. H., REES, E., ROLLINS, B., SATTERSTROM, F. K., SCHATZBERG, A., SCOLNICK, E., SCOTT, L. J., SHARP, S. I., SKLAR, P., SMOLLER, J. W., SOBELL, J. L., SOLOMONSON, M., STAHL, E. A., STEVENS, C. R., SUVISAARI, J., TIAO, G., WATSON, S. J., WATTS, N. A., BLACKWOOD, D. H., BØRGLUM, A. D., COHEN, B. M., CORVIN, A. P., ESKO, T., FREIMER, N. B., GLATT, S. J., HULTMAN, C. M., MCQUILLIN, A., PALOTIE, A., PATO, C. N., PATO, M. T., PULVER, A. E., ST. CLAIR, D., et al. 2022. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*, 604, 509-516.
- SIRIS, S. G. 2001. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 15, 127-35.
- STEDERHOUDER, J. & KUSHNER, S. A. 2017. Myelination of parvalbumin interneurons: a parsimonious locus of pathophysiological convergence in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 22, 4-12.
- TAMMINGA, C. A., SOUTHCOFF, S., SACCO, C., WAGNER, A. D. & GHOSE, S. 2012. Glutamate dysfunction in hippocampus: relevance of dentate gyrus and CA3 signaling. *Schizophr Bull*, 38, 927-35.
- TRUBETSKOY, V., PARDIÑAS, A. F., QI, T., PANAGIOTAROPOULOU, G., AWASTHI, S., BIGDELI, T. B., BRYOIS, J., CHEN, C.-Y., DENNISON, C. A., HALL, L. S., LAM, M., WATANABE, K., FREI, O., GE, T., HARWOOD, J. C., KOOPMANS, F., MAGNUSSON, S., RICHARDS, A. L., SIDORENKO, J., WU, Y., ZENG, J., GROVE, J., KIM, M., LI, Z., VOLOUDAKIS, G., ZHANG, W., ADAMS, M., AGARTZ, I., ATKINSON, E. G., AGERBO, E., AL EISSA, M., ALBUS, M., ALEXANDER, M., ALIZADEH, B. Z., ALPTEKIN, K., ALS, T. D., AMIN, F., AROLT, V., ARROJO, M., ATHANASIU, L., AZEVEDO, M. H., BACANU, S. A., BASS, N. J., BEGEMANN, M., BELLIVEAU, R. A., BENE, J., BENYAMIN, B., BERGEN, S. E., BLASI, G., BOBES, J., BONASSI, S., BRAUN, A., BRESSAN, R. A., BROMET, E. J., BRUGGEMAN, R., BUCKLEY, P. F., BUCKNER, R. L., BYBJERG-GRAUHOLM, J., CAHN, W., CAIRNS, M. J., CALKINS, M. E., CARR, V. J., CASTLE, D., CATTI, S. V., CHAMBERT, K. D., CHAN, R. C. K., CHAUMETTE, B., CHENG, W., CHEUNG, E. F. C., CHONG, S. A., COHEN, D., CONSOLI, A., CORDEIRO, Q., COSTAS, J., CURTIS, C., DAVIDSON, M., DAVIS, K. L., DE HAAN, L., DEGENHARDT, F., DELISI, L. E., DEMONTIS, D., DICKERSON, F., DIKEOS, D., DINAN, T., DJUROVIC, S., DUAN, J., DUCCI, G., DUDBRIDGE, F., ERIKSSON, J. G., FAÑANÁS, L., FARAONE, S. V., FIORENTINO, A., FORSTNER, A., FRANK, J., FREIMER, N. B., FROMER, M., FRUSTACI, A., GADELHA, A., GENOVESE, G., GERSHON, E. S., et al. 2022. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604, 502-508.
- URANOVA, N. A., VOSTRIKOV, V. M., VIKHREVA, O. V., ZIMINA, I. S., KOLOMEETS, N. S. & ORLOVSKAYA, D. D. 2007. The role of oligodendrocyte pathology in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10, 537-45.
- WALKER, E. F. & DIFORIO, D. 1997. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychological review*, 104 4, 667-85.
- WALTHER, S., FEDERSPIEL, A., HORN, H., RAZAVI, N., WIEST, R., DIERKS, T., STRIK, W. & MÜLLER, T. J. 2011. Alterations of white matter integrity related to motor activity in schizophrenia. *Neurobiology of Disease*, 42, 276-283.
- YAKOVLEV, P. I. & LECOURE, A. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. 1967.
- ZHANG, Z. J. & REYNOLDS, G. P. 2002. A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res*, 55, 1-10.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Andrea Schmitt für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für ihre intensive Betreuung und für ihre Hilfsbereitschaft und Geduld, die sie mir jederzeit entgegenbrachte. Ebenso danke ich ihr für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen wertvollen Hinweise, die zur Vollendung der Arbeit notwendig waren.

Herrn Thomas Schneider-Axmann danke ich für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie der grafischen Aufbereitung der Ergebnisse.

Frau Alisa Vollhardt danke ich für die Einarbeitung in die Methodik und die gute Betreuung am neuroanatomischen Institut.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Christoph Schmitz für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase am neuroanatomischen Institut.

Herrn Prof. Dr. Helmut Heinsen danke ich für die Überlassung der histologischen Gehirnschnitte.

Meinem Vater danke ich für seine hilfreichen Ratschläge und Anmerkungen nach Durchsicht der Arbeit.