

Die Septumregion bei Schizophrenie, affektiven Psychosen und Kontrollen: Morphometrische Untersuchungen an humanen Post-mortem-Gehirnen und an einem Tiermodell der Schizophrenie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

genehmigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Hans-Gert Bernstein

Prof. Dr. med. Andrea Schmitt

von M.Sc., MPH Ralf Günter Brisch

geb. am 31.07.1966 in Berlin

eingereicht am 25.10.2011

verteidigt am 12.04.2012

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Hans-Gert Bernstein danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die effektive Betreuung der Doktorarbeit.

Weiterhin bin ich den folgenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Universitätsklinikums Magdeburg¹, der Medizinischen Universität Gdańsk², der Ruhr-Universität Bochum³, dem Deutschen Institut für Ernährungsforschung⁴ und der Universität Duisburg-Essen⁵ für ihre stetige Unterstützung zu Dank verpflichtet:

- a) Herrn Prof. Dr. Bernhard Bogerts¹
- b) Herrn Dipl.-Ing. Dieter Krell¹
- c) Herrn Dipl.-Ing. Henrik Dobrowolny¹
- d) Frau Dipl.-Ing. Renate Stauch¹
- e) Herrn Prof. Dr. Siegfried Kropf¹
- f) Herrn Dr. habil. Tomasz Gos²
- g) Herrn PD Dr. Rainer Wolf³
- h) Herrn Dr. Sven Knüppel, MPH⁴
- i) Herrn Dr. Hendrik Bielau¹
- j) Herrn Dr. Kurt Trübner⁵
- k) Herrn PD Dr. Johann Steiner¹
- l) Frau Sieglinde Funke¹
- m) Frau Katrin Paelchen¹
- n) Herrn Kay Matzke¹
- o) Frau Gabriela Meyer-Lotz¹
- p) Frau Bianca Jerzykiewicz¹

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Klinik und Epidemiologie der schizophrenen Erkrankungen.....	1
1.2 Klinik und Epidemiologie der affektiven Erkrankungen.....	1
1.3 Hirnmorphologische Befunde bei schizophrenen Erkrankungen.....	2
1.4 Hirnmorphologische Veränderungen bei bipolaren affektiven Erkrankungen.....	8
1.5 Hirnmorphologische Veränderungen bei Patienten mit unipolaren Depressionen.....	10
1.6 Histopathologische Veränderungen bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	11
1.7 Die Septumregion bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	15
1.8 Der Fornix bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	19
1.9 Neurotransmitter und Neuromodulatoren bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	20
1.9.1 Die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie.....	20
1.9.2 Die Glutamat-Hypothese bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	22
1.9.3 Das GABA-erge System bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	24
1.9.4 Bedeutung von Stickoxid bei schizophrenen und unipolaren affektiven Erkrankungen.....	29
1.9.5 Bedeutung der Catechol-O-Methyltransferase für die Schizophrenie.....	30
1.10 Genetik der Schizophrenie und bipolarer affektiver Erkrankungen am Beispiel des Chromosoms 22q.....	32
1.10.1 Genetik schizophrener Erkrankungen am Beispiel des Chromosoms 22q.....	32
1.10.2 Genetik bipolarer affektiver Erkrankungen am Beispiel des Chromosoms 22q.....	34
1.11 Tiermodelle der Schizophrenie am Beispiel von Hippokampus-läsionierten Ratten.....	35
1.12 Zielsetzungen der Doktorarbeit.....	37
2 Material und Methoden.....	39
2.1 Magdeburger Hirnsammlung.....	39
2.2 Gewebsbehandlung.....	39
2.3 Histologische methodenkombinierte Markscheiden-Nissl-Färbung nach Heidenhain-Wölcke.....	39
2.4 Post-mortem-Gehirne für die volumetrischen Studien des Cavum septi pellucidi und der Septumregion bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	40
2.5 Post-mortem-Gehirne für die morphologischen Studien des Fornix bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	42
2.6 Gehirne für die morphometrische Studie des diagonalen Bands von Broca bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	43
2.7 Gehirne für die histopathologischen Studien der Septumkerne bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	44
2.8 Gehirne für die immunhistochemische Lokalisation von Calretinin in den Septumkernen bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	46
2.9 Gehirne für die immunhistochemische Lokalisation der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) in verschiedenen Hirnarealen.....	47
2.10 Hirnmaterial für die Studie an Ratten.....	48
2.11 Anatomische Abgrenzungen.....	49
2.11.1 Anatomische Abgrenzung der humanen Septumregion, des Fornix und des humanen diagonalen Bands von Broca.....	49

Inhaltsverzeichnis

2.11.2	Anatomische Abgrenzung der humanen Septumkerne und des frontalen Kortex.....	51
2.11.3	Anatomische Abgrenzung der Septumkerne an Ratten.....	53
2.12	Nachweis von Calretinin.....	53
2.13	Neuronale Stickoxidsynthase.....	54
2.13.1	Gewebsbehandlung und immunhistochemischer Nachweis von neuronaler Stickoxidsynthase nach der „Leipziger Methode“.....	54
2.13.2	Immunhistochemischer Nachweis von neuronaler Stickoxidsynthase (nNOS) nach der „Magdeburger Methode“.....	54
2.14	Immunhistochemischer Nachweis der Catechol-O-Methyltransferase (COMT).....	55
2.15	Statistische Analysen.....	56
3	Ergebnisse.....	57
3.1	Parameter der Cava septi pellucidi.....	57
3.2	Parameter der Septumregion.....	57
3.3	Korrelationen zwischen dem CSP und der Septumregion.....	60
3.4	Querschnittsflächen bei dem CSP und der Septumregion.....	60
3.5	Parameter des Fornix.....	61
3.6	Parameter des humanen diagonalen Bands von Broca.....	63
3.7	Die Neuronendichte in den Septumkernen von schizophrenen Patienten, Patienten mit affektiven Erkrankungen und Kontrollpersonen.....	63
3.8	Die Neuronenflächen in den Septumkernen von schizophrenen Patienten, Patienten mit affektiven Erkrankungen und Kontrollpersonen.....	64
3.9	Korrelationen zwischen den Neuronendichten und der Medikation und Krankheitsdauer bei Patienten mit affektiven Erkrankungen.....	66
3.10	Die Neuronendichte von Calretinin im lateralen Septumkern.....	69
3.11	Die neuronale Stickoxidsynthase im humanen Septum.....	70
3.12	Immunreaktion der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) im Kortex.....	71
3.13	Die Gliazellendichte der COMT-Zellen im frontalen Kortex.....	71
3.14	Das Volumen der Septumregion von Ratten.....	75
3.15	Die Neuronendichte in den Septumkernen von Ratten.....	77
4	Diskussion.....	79
4.1	Die Rolle der Septumregion bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	79
4.2	Der Fornix bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	84
4.3	Die Rolle von Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium bei der Neurogenese von affektiven und schizophrenen Erkrankungen.....	86
4.4	Die Septumkerne bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen.....	89
4.5	Calretinin-immunreaktive Neurone in den Septumkernen bei schizophrenen und affektiven Patienten.....	90
4.6	Neuronale Stickoxidsynthase im humanen Septum.....	91
4.7	Die Catechol-O-Methyltransferase bei schizophrenen Erkrankungen.....	91
4.7.1	Wechselwirkungen zwischen Neuroleptika und Dopaminrezeptoren bei schizophrenen Erkrankungen.....	92
4.7.2	Interaktionen zwischen COMT und dem Val-/Met-Polymorphismus, L-COMT/H-COMT und Neuroleptika.....	93
4.7.3	Bedeutung von COMT für schizophrene Psychosen.....	96
4.8	Glutamat-Veränderungen im frontalen Kortex bei schizophrenen Erkrankungen.....	96

Inhaltsverzeichnis

4.9	Das Septum bei Hippokampus-läsionierten Ratten als ein Tiermodell der Schizophrenie ...	97
4.10	Methodenkritische Aspekte: Einfluss von Psychopharmaka auf das Hirnvolumen, Defizite bei der psychiatrischen Diagnose und Limitationen von Post-mortem-Studien.....	100
4.10.1	Typische, atypische Neuroleptika, Lithium und Defizite bei der psychiatrischen Diagnose	100
4.10.2	Limitationen von Post-mortem-Studien	102
5	Zusammenfassung	104
5.1	Summary	105
6	Literaturverzeichnis.....	107
7	Anhang	233
7.1	Tabellen.....	233
8	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	238
8.1	Tabellenverzeichnis.....	238
8.2	Abbildungsverzeichnis	240

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
AMPA-Rezeptoren:	α -Amino-3-Methylisoxazol-4-Propionsäure-Rezeptoren
Aqua dest.:	aqua destillata
AP:	anterior-posterior
bcl-2:	B-Zellen-Lymphom-2
BSA:	bovines Serumalbumin
BDNF:	brain derived neurotrophic factor
bzw.:	beziehungsweise
PBS:	Phosphatpuffer
CA:	Cornu ammonis; CA1-bis CA4-Regionen des Hippokampus
CSP:	Cavum septi pellucidi
COMT:	Catechol-O-Methyltransferase
CREB:	cAMP responsive element binding protein
CT:	Computertomographie
CV:	Cavum Vergae
DAB:	3,3-Diaminobenzidin
D-Rezeptoren:	Dopamin-Rezeptoren
DAT:	Dopamin-Membrantransporter
FISH:	Fluoreszenz-in-situ-Hybridization
GABA:	Gamma-Aminobuttersäure
GAD:	Glutamatdecarboxylase
GAT:	GABA-Membrantransporter
GluR:	Glutamat-Rezeptoren
h:	Stunden
HIV:	human immunodeficiency virus
5-HT1 A-Rezeptoren:	Serotonin-Rezeptoren
H₂O₂:	Peroxidase
HPC:	Hippokampus
HPA-Achse:	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
IgG:	Immunglobulin der Klasse G

Abkürzungsverzeichnis

ML:	medial-lateral
MAO:	Monoaminoxidase
Mb-COMT:	membrangebundene Form der Catechol-O-Methyltransferase
Met:	Methionin
MRT:	Magnetresonanztomographie
MRI:	magnet resonance imaging
MRS:	Magnetresonanztomographie
mRNA:	messenger-Ribonucleinsäure
nNOS :	neuronale Stickoxidsynthase
NOS:	Stickoxidsynthase
NO:	Stickstoffmonoxid
Ncl.:	Nucleus
Ncll.:	Nuclei
NMDA-Rezeptoren:	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren
PBS:	Phosphatgepufferte Kochsalzlösung
PCR:	Polymerasekettenreaktion
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
SD:	Standardabweichungen
S-COMT:	lösliche Form der Catechol-O-Methyltransferase
SPECT:	single photon emission Computertomographie
Tab.:	Tabelle
VCFS:	velo-kardio-faziales Syndrom
VD:	ventro-dorsal
Val:	Valin
ZNS:	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Klinik und Epidemiologie der schizophrenen Erkrankungen

Der von *Emil Kraepelin* konzipierte Krankheitsbegriff „Schizophrenie“ gründet sich auf den Ansatz, Psychosen in manisch-depressive Erkrankungen und *Dementia praecox*, den heutigen Begriff Schizophrenie, mit einem frühen Krankheitsbeginn und einem ungünstigen Krankheitsverlauf einzuteilen (Olbrich *et al.* 2004). Die Schizophrenie wird in eine Negativsymptomatik (Gefühlsverarmung, Anhedonie, Affektverflachung, Aufmerksamkeitsstörungen und Alogie) und in eine Positivsymptomatik (Halluzinationen, Wahn, formale Denkstörungen, bizarre Verhaltensstörungen und Zwänge) unterteilt (Wunn 2006). Die formalen Denkstörungen bildeten für *Eugen Bleuler* neben Affektstörungen, Autismus und Ambivalenz eines der Grundsymptome der Schizophrenie (Olbrich *et al.* 2004). Bei der Diagnosestellung einer schizophrenen Erkrankung werden die internationalen Klassifikationssysteme (ICD-10) und die Symptome von Kurt Schneider verwendet (Wunn 2006). Zur Diagnosestellung Schizophrenie müssen laut ICD-10 mindestens ein Symptom 1. Ranges und zwei weitere der folgenden Symptome (Schneider-Symptome, formale Denkstörungen, Katatonie, Negativsymptomatik) vorhanden sein (Wunn 2006). Der Krankheitsbeginn liegt bei Männern zwischen 15 bis 25 Jahren, während die Erkrankung bei Frauen zwischen 25 bis 35 Jahren einsetzt (Wunn 2006). Die Metaanalyse von Aleman *et al.* (2003) zeigte, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein höheres Risiko aufweisen, an Schizophrenie zu erkranken. Die Punkteprävalenz beträgt 4,6 pro 1000 Einwohner und die Lebenszeitprävalenz 6,4 pro 1000 Einwohner (Jablensky 1995). Die Inzidenz der Schizophrenie liegt bei der Mehrzahl der Studien zwischen 0,16 und 0,35 Fällen pro 1000 Einwohner (Jablensky 1995). Migranten aus der Karibik haben im Vereinigten Königreich und in den Niederlanden eine signifikant erhöhte Inzidenzrate (Jablensky 1995) und eine signifikant erhöhte Punkteprävalenz (Schrier *et al.* 2001). Personen, die in den urbanen Regionen geboren wurden, zeigen ein höheres Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, als Personen, die in ländlichen Regionen geboren wurden (Marcelis *et al.* 1998).

1.2 Klinik und Epidemiologie der affektiven Erkrankungen

Affektive Erkrankungen werden in unipolare Depressionen und bipolare affektive Erkrankungen unterteilt. Bei Patienten mit unipolaren depressiven Störungen sind die vorherrschenden Symptome entweder manisch oder depressiv, wobei die Krankheit in Schüben verläuft. Zwischen den Schüben können die Patienten beschwerdefrei sein. Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen weisen abwechselnd manische und depressive Episoden auf (Wunn 2006). Die Prävalenz einer Depression liegt zwischen 3 – 7 %, wobei Frauen doppelt so häufig an unipolaren Depressionen erkranken wie Männer. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt für Patienten mit unipolaren Depressionen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und für Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr, wobei Depressionen unter Jugendlichen (unter dem 18. Lebensjahr) und älteren Personen (ab dem 65. Lebensjahr) deutlich zugenommen haben (Wunn 2006).

1.3 Hirnmorphologische Befunde bei schizophrenen Erkrankungen

Amygdala und Hippokampus Die Amygdala ist für die emotionale Interpretation von Informationen zuständig, und die emotionalen Defizite bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen liefern die Erklärung für das Interesse der Schizophrenieforschung an dieser Hirnstruktur des limbischen Systems (Lawrie *et al.* 2003, Shayegan und Stahl 2005) (Abb. 1). Obgleich in einer Post-mortem-Studie (Chance *et al.* 2002) und auch in einigen bildgebenden Untersuchungen (Kalus *et al.* 2005, Tanskanen *et al.* 2005) keine Veränderungen in den Volumina der Amygdala bei schizophrenen Patienten im Vergleich mit Kontrollpersonen gefunden wurden, beobachteten die Mehrzahl der Arbeitsgruppen mit bildgebenden Verfahren eine Verringerung des Volumens der Amygdala bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (Barta *et al.* 1990, Rossi *et al.* 1994, Hirayasu *et al.* 1998, Sachdev *et al.* 2000, Lawrie *et al.* 2001, Joyal *et al.* 2003, Lawrie *et al.* 2003, Niu *et al.* 2004, Suzuki *et al.* 2005) oder eine verkürzte Struktur der Amygdala (Shenton *et al.* 2002). Bei den Nachkommen von schizophrenen Patienten finden sich linksseitig verkleinerte Volumina der Amygdala (Lawrie *et al.* 2001, Keshavan *et al.* 2002a) und bei Verwandten ersten Grades von schizophrenen Patienten beidseitige Verringerungen der Amygdala (Seidman *et al.* 1997, Seidman *et al.* 1999). Verschiedene Arbeiten (Marta *et al.* 1990, Aso *et al.* 2001) zeigen, dass linksseitige Verkleinerungen der Amygdala und des Temporal-lappens mit auditorischen Halluzinationen und einem frühen Krankheitsbeginn korrelieren. Der Hippokampus spielt eine wichtige Rolle bei der Informationsverarbeitung von Emotionen, die bei schizophrenen Erkrankungen verändert sind (Casanova und Rothberg 2002). Der Hippokampus zeigt Volumenverminderungen bei schizophrenen Patienten (Altshuler *et al.* 1990, Bogerts *et al.* 1990, Shenton *et al.* 1992, Whitworth *et al.* 1998, Razi *et al.* 1999, Velakoulis *et al.* 2001, Copolov *et al.* 2000, Gothelf *et al.* 2000, Heckers 2001, Anderson *et al.* 2002, Harris *et al.* 2002, Savas *et al.* 2002, Sumich *et al.* 2002, Szesko *et al.* 2002, Szeszko *et al.* 2003a, Narr *et al.* 2004, Weiss *et al.* 2005, McDonald *et al.* 2006, Velakoulis *et al.* 2006, Goldman *et al.* 2007, Metaanalyse von Helen *et al.* 2007). Auch eine verkleinerte Teilstruktur des Hippokampus ist bei schizophrenen Erkrankungen von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben worden (Narr *et al.* 2001a, Wang 2001, Csernansky *et al.* 2002, Keshavan *et al.* 2002a, Shenton *et al.* 2002, Sallet *et al.* 2003a, Tepest *et al.* 2003, Goldman *et al.* 2007). Aufgrund der strukturellen Defizite im Hippokampus treten funktionelle Störungen wie eingeschränkte Wortbenutzung und -erkennung (Jessen *et al.* 2003), Defizite im Sprachgedächtnis (Seidman *et al.* 2002), exekutive und motorische Mängel (Szeszko *et al.* 2002, Olypher *et al.* 2006, Rüsç *et al.* 2007) und Gedächtnisstörungen (Fletcher 1998) bei schizophrenen Patienten, die die positiven und negativen Symptome der schizophrenen Erkrankung mit verursachen, auf (Bogerts *et al.* 1985, Bogerts *et al.* 1993, Rajarethinam *et al.* 2001a, Seidman *et al.* 2002, Schmajuk 2001, Takebayashi *et al.* 2002, Szendi *et al.* 2006). Im Gegensatz zu dem Befund eines verkleinerten linken Hippokampus bei männlichen schizophrenen Patienten (Bogerts *et al.* 1990a) fand die Arbeitsgruppe von Flaum *et al.* (1995) keine geschlechtsspezifischen Korrelationen im Hippokampus bei schizophrenen Patienten. Obgleich Harris *et al.* (2002) sogar auf eine Volumenvergrößerung des

Einleitung

Hippokampus bei familiärer Schizophrenie hinwiesen, zeigen Angehörige von schizophrenen Patienten reduzierte Volumina und veränderte Strukturen des Hippokampus (O'Driscoll et al. 2001, Steel et al. 2002, Keshavan et al. 2002a, Tepest et al. 2003). Trotz der Ergebnisse verschiedener Untersuchungen (Smith et al. 2003, Schulze et al. 2003), die einen Hinweis darauf geben, dass reduzierte Volumina des Hippokampus keine familiäre genetische Ursache aufweisen, zeigt die Mehrzahl der Untersuchungen, dass Reduktionen im Hippokampus sowohl genetisch (Baare et al. 2001, Metaanalyse von Boos et al. 2007) als auch durch Umwelteinflüsse (van Erb et al. 2002, van Erb et al. 2004, Callicott et al. 2005) bedingt sind. Allerdings berichten andere MRT- und Post-mortem-Studien über keine Volumenunterschiede im Hippokampus bei schizophrenen Patienten (Niemann et al. 2000, Laakso et al. 2001, Levitt et al. 2001, Matsumoto et al. 2001, Rajarethinam et al. 2001, Wood et al. 2001, Phillips et al. 2002, Weiss et al. 2005, Whitworth et al. 2005).

Temporallappen, Frontallappen und olfaktorischer Kortex Die Sylvische Fissur (Aso et al. 2001, Falkai et al. 2002) und das temporale Horn (Roy et al. 1998, Falkai et al. 2003) sind bei schizophrenen Patienten vergrößert. Der temporale Kortex ist bei schizophrenen Erkrankungen verkleinert (Altshuler et al. 1990, Bogerts et al. 1990b, Lawrie und Abukmeil 1998, Metaanalyse von Wright et al. 2000, Downhill Jr. et al. 2001, Marsh et al. 2001, Lawrie et al. 2002, McCarley et al. 2002, Sumich et al. 2002, Mitelman et al. 2003, Metaanalyse von Honea et al. 2005, Kuroki et al. 2006a, Sim et al. 2006). Verschiedene Arbeitsgruppen konnten eine Assoziation zwischen Reduktionen im temporalen Kortex und auditorischen Halluzinationen (Barta et al. 1990, Woodruff et al. 1997, Hughdal et al. 2009), positiven Symptomen (Kurachi 2003, Review von Sun et al. 2009), frühem Krankheitsbeginn (Aso et al. 2001) und langer Krankheitsdauer (Velakoulis et al. 2002) ableiten. Hingegen konnten Job et al. (2005) keine Assoziation zwischen Defiziten in der grauen Substanz im temporalen Kortex und klinischen Symptomen bei schizophrenen Patienten feststellen. Eine Reduktion im medialen Temporallappen (Levitt et al. 2001) bei schizophrenen Patienten ab dem Kindesalter deutet auf Migrationsstörungen von Neuronen in der Schizophrenie hin. Trotzdem entdeckten Jacobsen et al. (1996) keine signifikanten Unterschiede bei dem verkleinerten medialen Temporallappen zwischen schizophrenen Patienten im Kindesalter und Erwachsenenalter. Verschiedene Arbeitsgruppen fanden keine Volumenunterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollfällen im superioren temporalen Gyrus (Kulynch et al. 1996) und im Planum Temporale (Meisenzahl et al. 2002). Der Gyrfikationsindex ist im rechten temporalen Kortex bei schizophrenen Patienten erhöht, was ein Zeichen von gestörten Verbindungen darstellt (Harris et al. 2004). Schizophrene Patienten präsentierten in verschiedenen MRT-Studien (Duggal et al. 2005, Takahashi et al. 2005) ein verringertes Volumen der Inselrinde im Vergleich zu Kontrollpersonen, wobei die Inselrinde als eine Schaltstelle zwischen dem somatosensorischen Kortex und den limbischen Hirnarealen fungiert. Zwischen dem frontalen und temporalen Kortex existieren bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen viele gestörte Verbindungswege (Meyer-Lindenberg et al. 2005, Winterer et al. 2003, Mitelman et al. 2005a).

Einleitung

Mehrere Studien ergaben ein vermindertes Volumen des Frontallappens mit gestörten Verbindungen bei schizophrenen Patienten (Bunney und Bunney 2000, Sanfilipo *et al.* 2002, Callicott *et al.* 2003, Shad *et al.* 2004, Meyer-Lindenberg *et al.* 2005, Sanz de la Torre *et al.* 2005, Molina *et al.* 2006), die auch genetisch bedingt sein können (Cannon *et al.* 2002, Prasad *et al.* 2005). Bei männlichen schizophrenen Patienten korrelierten schwere klinische Störungen im Gedankenablauf mit einem verminderten Volumen des Frontallappens (Cowell *et al.* 1996). Im Gyrus cinguli wurden keine Differenzen im Volumen zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollfällen festgestellt (Hirayasu *et al.* 1999). In bildgebenden Studien fanden verschiedene Arbeitsgruppen (Harris *et al.* 2004, Vogeley *et al.* 2000) im präfrontalen Kortex einen erhöhten Gyrfikationsindex bei schizophrenen Patienten, obgleich in einer anderen Studie von Sallet *et al.* (2003a) linksseitig ein reduzierter Gyrfikationsindex im frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen Kortex bei schizophrenen Patienten festgestellt wurde. Auch das Volumen des olfaktorischen Traktes ist bei schizophrenen Patienten verringert (Turetsky *et al.* 2000).

Graue und weiße Substanz in den Hirnarealen Die graue Substanz des präfrontalen Kortex (Sigmundson *et al.* 2001, Hulshoff Pol *et al.* 2002, Dickey *et al.* 2004, Falkai *et al.* 2004a, James *et al.* 2004, Wiegand *et al.* 2004, Molina *et al.* 2004), des frontalen Kortex (Zipursky *et al.* 1997, Salokangas *et al.* 2002, Selemon *et al.* 2002, Pantelis *et al.* 2003, Salokangas *et al.* 2002, Quarantelli *et al.* 2002, Gogtay *et al.* 2004, Ha *et al.* 2004) und des temporalen Kortex (Shenton *et al.* 1992, Schlaepfer *et al.* 1994, Barta *et al.* 1997, Zipursky *et al.* 1997, Hirayasu *et al.* 1998, Holinger *et al.* 1999, Hirayasu *et al.* 2000, Anderson *et al.* 2002, Kasai *et al.* 2003a, Kasai *et al.* 2003b, Pantelis *et al.* 2003, Mitelman *et al.* 2003, Kurocki *et al.* 2006a, McIntosh *et al.* 2006, Takahashi *et al.* 2006, Takahashi *et al.* 2007a) ist reduziert. Des Weiteren ist die graue Substanz des anterioren cingulären Kortex (Kubicki *et al.* 2002, Chua *et al.* 2003, Pantelis *et al.* 2003, Ha *et al.* 2004), des Thalamus (Hulshoff Pol *et al.* 2001), des Hippokampus (Anderson *et al.* 2002, Job *et al.* 2002) und der Amygdala (Anderson *et al.* 2002) oder des gesamten Gehirns (Zipursky *et al.* 1992, Zipursky *et al.* 1997, Zipursky *et al.* 1998, Hulshoff Pol *et al.* 2002, Mitelman *et al.* 2003, Kuroki *et al.* 2006) bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen verringert, was für die graue Substanz des Hippokampus von der Arbeitsgruppe von Hurlmann *et al.* (2005) aber nicht bestätigt werden konnte. Gesunde Zwillinge von schizophrenen Patienten haben ab dem Kindesalter Defizite in der grauen Substanz, insbesondere im Frontal- und Parietallappen (Gogtay *et al.* 2003). Im Alter ließ sich interessanterweise bei schizophrenen Patienten kein üblicherweise stattfindender Rückgang der grauen und weißen Substanz im Frontal- und Temporallappen feststellen (Bartzokis *et al.* 2003). Verschiedene Arbeitsgruppen (Henn und Braus 1999, Casanova und Lindzen 2003) diskutieren, dass der Rückgang der grauen Substanz bei schizophrenen Patienten einen Hinweis auf Veränderungen in Neuronen und kortikokortikalen und subkortikalen Verbindungen darstellt. Es kommt auch zu einem Rückgang der weißen Substanz im Temporallappen (Marsh *et al.* 2001), im präfrontalen Kortex

Einleitung

(Wible *et al.* 2001, Hulshoff Pol *et al.* 2002) und im frontalen Kortex (McIntosh *et al.* 2005) bei schizophrenen Patienten, der mit negativen Symptomen der Schizophrenie assoziiert ist (Sanfilippo *et al.* 2000). Das Myelin in der weißen Substanz nimmt signifikant ab und damit auch die Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Verarbeitung von Informationen schizophrener Patienten (Christensen *et al.* 2004). Bei jugendlichen schizophrenen Patienten wurden in einer MRT-Studie reduzierte Faserverbindungen in der weißen Substanz des Frontallappens festgestellt (Kumra *et al.* 2004). Das Verhältnis von grauer zu weißer Substanz ist bei medizierten schizophrenen Patienten im Striatum verringert (Tamagaki *et al.* 2005). Auch die Faserverbindungen in der weißen Substanz des Fasciculus unicus, welcher den temporalen mit den frontalen Hirnarealen verbindet, ist bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen reduziert (Kubicki *et al.* 2002). Einerseits scheinen die Fasertrakte im Gyrus cinguli bei Patienten mit schizophrenen Störungen reduziert zu sein (Kubicki *et al.* 2003), andererseits ist die weiße Substanz im Temporallappen erhöht (Mitelman *et al.* 2005b, Taylor *et al.* 2005). Andere Arbeitsgruppen fanden eine linksseitige Asymmetrie in der weißen Substanz im anterioren Cingulum (Wang *et al.* 2004a) und eine fehlende Asymmetrie der weißen Substanz in verschiedenen Hirnstrukturen, wie in der internen Kapsel, im Fasciculus unicus und im cerebellaren Pedunkel (Park *et al.* 2004) bei schizophrenen Patienten. Auch von einer Abnahme der weißen Substanz im Corpus Callosum bei schizophrenen Patienten ist berichtet worden (Hulshoff Pol *et al.* 2004). Eine gute Prognose für die schizophrenen Patienten korreliert mit einer Zunahme der weißen Substanz, während eine schlechte Prognose mit einer Abnahme der grauen Substanz im insularen Kortex (Crespo-Facorro *et al.* 2000) und Gyrus cinguli (Mitelman *et al.* 2005b) korreliert, was allerdings in der Longitudinalstudie von van Haren *et al.* (2003) nicht bestätigt wurde.

Thalamus, Basalganglien und Ncl. accumbens Während der Thalamus in einigen Untersuchungen keine Unterschiede hinsichtlich der Volumina zwischen Patienten mit schizophrenen Erkrankungen und Kontrollfällen aufwies (Hazlett *et al.* 1999, Deicken *et al.* 2002, Preuss *et al.* 2005), zeigten andere bildgebende Studien (Sowell *et al.* 2000, James *et al.* 2004, Frazier *et al.* 2008) eine verringerte Ausdehnung des Thalamus bei schizophrenen Patienten. In weiteren MRT-Studien ist von signifikanten Volumenverlusten im Thalamus berichtet worden (Portas *et al.* 1998, Ettinger *et al.* 2001, Gilbert *et al.* 2001, Brickman *et al.* 2004, Csernansky *et al.* 2004). So sind insbesondere Reduktionen in den mediodorsalen, ventrolateralen, pulvinaren und den centro-medianen Kernen des Thalamus gefunden worden (Byne *et al.* 2001, Byne *et al.* 2002, Danos *et al.* 2002, Danos *et al.* 2003, Highley *et al.* 2003a, Kemether *et al.* 2003). Störungen im pulvinaren Kern korrelieren mit Aufmerksamkeitsdefiziten (Mitelman *et al.* 2006) und Volumendefizite im Thalamus mit kognitiven Störungen (Salgado-Pineda *et al.* 2003) bei schizophrenen Patienten. Der Thalamus nimmt aufgrund seiner Filterfunktion und seiner vielfältigen Verbindungen zum Cerebellum und frontalen Kortex eine herausragende Rolle in der Schizophrenieforschung ein (Andreasen 1997, Clinton *et al.* 2004, Danos 2004). So erreichen den Thalamus verschiedene Meldungen aus diversen Hirnarealen, die von den

Einleitung

spezifischen Kernen des Thalamus verarbeitet werden, und das Ergebnis wird über thalamo-kortikale Bahnen an die kortikalen Hirnareale weitergeleitet (Braus 2004). Personen mit einem genetisch erhöhten Risiko, schizophrene Erkrankungen zu entwickeln, zeigen strukturelle Veränderungen im Thalamus (Staal *et al.* 1998, Lawrie *et al.* 1999). Die Adhaesio interthalamica, welche den rechten und linken Thalamus miteinander verbinden, sind bei schizophrenen Patienten verkleinert und deuten auf Neuroentwicklungsstörungen hin (Takahashi *et al.* 2008a). Einige Forschungsgruppen haben Reduktionen des Volumens im internen Pallidum bei medizierten schizophrenen Patienten (Bogerts *et al.* 1990), im Putamen bei medizierten schizophrenen Patienten mit einer schlechten klinischen Prognose (Mitelman *et al.* 2009) und im Ncl. caudatus und im Putamen bei nicht medizierten schizophrenen Patienten (Keshavan *et al.* 1998, Shihabuddin *et al.* 1998, Levitt *et al.* 2002, Taylor *et al.* 2005, Mamah *et al.* 2007) nachgewiesen. Der Ncl. accumbens im ventralen Striatum zeigt bei schizophrenen Patienten ein signifikant vergrößertes Volumen (Lauer *et al.* 2001). Gunduz *et al.* (2002) berichteten hingegen von keinen Volumenunterschieden in den Basalganglien.

Cerebellum, Ventrikel und Corpus Callosum Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Volumen des Cerebellums und kognitiven Fähigkeiten bei gesunden Normalfällen, welche bei schizophrenen Patienten aufgehoben ist (Szeszko *et al.* 2003b). In Kontrast zu einigen Volumenstudien, die von einem progressiven Rückgang des Cerebellums bei schizophrenen Patienten (Keller *et al.* 2003) oder von Atrophien des Vermis bei Patienten mit schizophrenen Störungen (Levitt *et al.* 1999, Okugawa *et al.* 2003), insbesondere bei schizophrenen Patienten im Kindesalter (Jacobsen *et al.* 1997), berichteten, fanden andere Studien keine signifikanten Differenzen im Volumen des Cerebellums (Yates *et al.* 1987, Hauser *et al.* 1989a, Szeszko *et al.* 2003b, Andersen und Pakkenberg 2003, Wang *et al.* 2003a). Jüngst wurde ein reduzierter cerebellarer Gyrfizierungsindex bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen beschrieben (Schmitt *et al.* 2011). Verschiedene MRT-Studien berichten über Vergrößerungen des dritten Ventrikels (Fanon *et al.* 2000, Yotsutsuji *et al.* 2003) und der lateralen Ventrikel (Friedman *et al.* 1999a, Review von Steen *et al.* 2006) bei schizophrenen Patienten, die auch genetisch bedingt sein können (Baare *et al.* 2001, Staal *et al.* 2000). Die Mittellinienstrukturen des Gehirns, wie die Septumregion, das Corpus Callosum und Corpora mammillaria, sind von potenzieller Bedeutung für die Entstehung von Schizophrenien, weil Mittellinienstrukturen eine erhöhte Neigung zu entwicklungsbiologisch bedingten Fehlbildungen zugeschrieben wird. Einerseits sind Strukturveränderungen des Corpus Callosum bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen beschrieben worden (Rossi *et al.* 1989, Downhill Jr. *et al.* 2000, Narr *et al.* 2000, Frumin *et al.* 2002, Didwadkar *et al.* 2004, Goghari *et al.* 2005), und diese Reduktionen des Corpus Callosum führen zu einer gestörten interhemisphärischen Kommunikation zwischen der linken und rechten Gehirnhälfte, was die negativen und die positiven Symptome der Schizophrenie mitverursacht (Downhill Jr. *et al.* 2000). Highley *et al.* (1999) fanden bei weiblichen schizophrenen Patienten eine reduzierte Faserdichte im Corpus Callosum. Andererseits sind in anderen Studien (Hauser *et al.*

1989b, Meisenzahl *et al.* 1999, Price *et al.* 2006) keine Anomalien des Corpus Callosum bei schizophrenen Patienten gefunden worden. In einer Übersichtsarbeit von Innocenti *et al.* (2003) wurde auf die diskrepanten Resultate der morphometrischen Studien über das Corpus Callosum hingewiesen und damit auch die Aussagekraft dieser Studien in Frage gestellt.

Neuroentwicklungsstörung/Neurodegeneration und Gehirnasymmetrien Verschiedene MRT-Studien weisen nicht nur auf eine progressive Verringerung des Hippokampus, parahippocampalen Gyrus und eine progressive Ventrikelvergrößerung bei chronisch schizophrenen Patienten (Rasi *et al.* 1999, Lieberman *et al.* 2001), sondern auch auf einen fortschreitenden Volumenverlust des Cerebellums als auch der grauen Substanz im Frontal-, Okzipital- und Temporallappen bei schizophrenen Patienten im Kindesalter (Keller *et al.* 2003, Gogtay *et al.* 2004, Review von Murray *et al.* 2004) und Erwachsenenalter (Thompson *et al.* 2001) hin. Eine negative Korrelation zwischen Krankheitsdauer und dem Volumen der grauen Substanz im linken Planum Temporale ist bei unbehandelten schizophrenen Patienten (Takahashi *et al.* 2007a), zwischen Krankheitsdauer und Volumina des Gyrus temporalis medius und der grauen Substanz im Gyrus cinguli anterior bei chronisch schizophrenen Patienten (Velakoulis *et al.* 2003) ebenso wie zwischen Krankheitsdauer und Hippokampusvolumen bei schizophrenen Patienten in der frühen Krankheitsphase (Matsumoto *et al.* 2001) beschrieben worden. Verschiedene Studien (Allin und Murray 2002, Church *et al.* 2002, Delamilleure *et al.* 2002) diskutieren, dass schizophrene Erkrankungen auch neurodegenerative Prozesse aufweisen, obgleich die Mehrzahl der Untersuchungen belegt, dass es sich bei schizophrenen Erkrankungen primär um Neuroentwicklungsstörungen handelt (Weinberger 1987, Murray *et al.* 1992, Cotter *et al.* 1998, Woods 1998, Henn und Braus 1999, Mallard *et al.* 1999, Niizato *et al.* 2001, Walker *et al.* 2002a, De Haan und Bakker 2004, Rapoport *et al.* 2005, Fatemi und Folsom 2009). Ein weiterer Hinweis auf den Beitrag der Neuroentwicklungsstörung bei der Entstehung von schizophrenen Erkrankungen sind die teilweise aufgehobenen anatomischen Asymmetrien im linken Temporallappen (Crow 1990), in der linken Sylvischen Fissur (Falkai *et al.* 1992), im präfrontalen Kortex (Falkai *et al.* 2004b) oder zwischen der vorderen und hinteren Gehirnachse (Szeszko *et al.* 2003c, Barrick *et al.* 2005, Chance *et al.* 2005) sowie die funktionellen Asymmetrien im linken frontalen Kortex und linken Hippokampus (Galderisi *et al.* 1999). Nur der Fasciculus uncinatus zeigt eine normal vergrößerte rechte Struktur sowohl bei schizophrenen Patienten als auch bei Kontrollpersonen (Highley *et al.* 2002). Eine bildgebende Untersuchung von Kegeles *et al.* (2000a) fand keine Asymmetrie des Hippokampus bei schizophrenen Patienten. Die normalen Gehirnasymmetrien sind bei schizophrenen und affektiven Patienten abgeschwächt (Bilder *et al.* 1999). Im Gegensatz dazu berichteten andere Studien von größeren rechten Gehirnhemisphären (Sallet *et al.* 2003a) und einem vergrößerten rechten Hippokampus bei schizophrenen Patienten (Sallet *et al.* 2003b, Kalus *et al.* 2004), während linksseitig der Gyrus parahippocampi und der Gyrus fusiforme bei schizophrenen Patienten verringert sein soll (McDonald *et al.* 2000). Im Frontallappen, Temporallappen und Cerebellum zeigt sich eine links-

Einleitung

seitige Asymmetrie bei schizophrenen Patienten (Narr *et al.* 2001a, Szeszko *et al.* 2003c). Verschiedene Studien (Crow 1995, Crow 2000, Crow 2002, Crow 2008, Leask und Crow 200, Mitchell und Crow 2005) postulieren, dass die linksseitige Sprachdominanz bei schizophrenen Patienten als auch bei Kindern, die später schizophrene Störungen entwickeln, über evolutionäre und genetische Prozesse gestört ist.

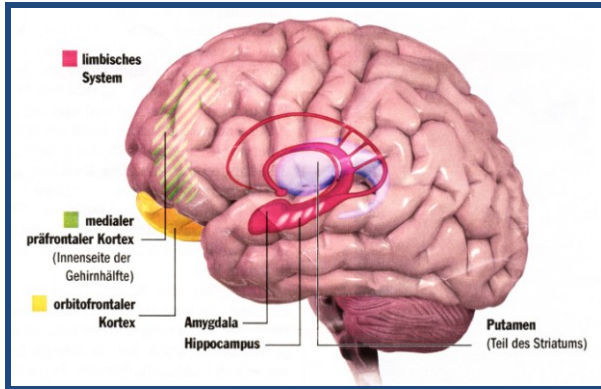


Abb. 1: Darstellung der Hirnareale (wie präfrontaler und orbitofrontaler Kortex, Amygdala, Hippokampus und Putamen), die bei schizophrenen Erkrankungen betroffen sind.

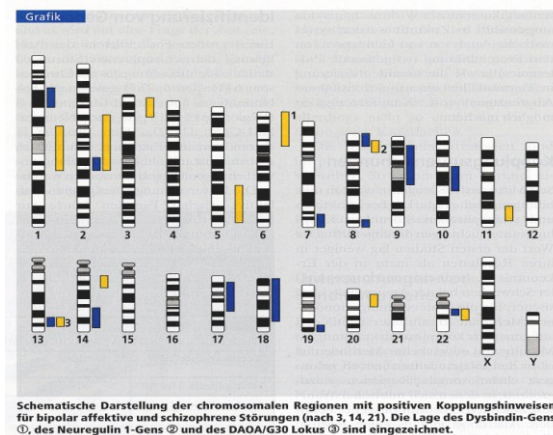


Abb. 2: Kopplungsstudie für schizophrene und bipolare affektive Erkrankungen (aus: Nöthen *et al.* 2004)

1.4 Hirnmorphologische Veränderungen bei bipolaren affektiven Erkrankungen

Eine Metaanalyse von Hoge *et al.* (1999) fand keinen cerebralen Volumenverlust bei bipolaren affektiven Patienten. Auch Schlaepfer *et al.* (1994) konnten in einer MRT-Studie keinen kortikalen Verlust in der grauen Substanz bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen ermitteln. Wurden Strukturdefizite gefunden, so waren eindeutig diejenigen Hirnareale (wie präfrontaler Kortex, Gyrus cinguli, Hippokampus und Amygdala) davon betroffen, die für die Stimmungsregulation bedeutsam sind (Krishnan *et al.* 1991, Drevets *et al.* 1997, Soares und Mann 1997, Blumberg *et al.* 2000, Strakowski *et al.* 2000, Harrison 2002, Bertolino *et al.* 2003, Blumberg *et al.* 2002, Baumann *et al.* 2003, Sharma *et al.* 2003, Haldane und Frangou 2004, Scherk *et al.* 2004, Caetano *et al.* 2005, Monkul *et al.* 2005, Frangou *et al.* 2006, Konarski *et al.* 2008), während in späteren Untersuchungen eine Verringerung der Amygdala (Pearlson *et al.* 1997, Brambilla *et al.* 2002, Blumberg *et al.* 2003a,

Einleitung

DelBello *et al.* 2004), der Basalganglien (Baumann *et al.* 1999, Baumann und Bogerts 1999, Baumann und Bogerts 2001), der subkortikalen Kerne und der subkortikalen weißen Substanz (Moore *et al.* 2001a, Moore *et al.* 2001b, Biellau *et al.* 2005), des linken subgenualen Kortex (Hiryasu *et al.* 1999) und des Cerebellums (DelBello *et al.* 1999, Brambilla *et al.* 2002, Mills *et al.* 2005) bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen beobachtet wurde. Es wurden sowohl Reduktionen der Volumina im präfrontalen frontalen, cingulären, parietalen und temporalen Kortex bei bipolaren affektiven Patienten gefunden (Hauser *et al.* 1989, Lim *et al.* 1999, Lopez-Larson *et al.* 2002, Sharma *et al.* 2003, Chen *et al.* 2004a, Doris *et al.* 2004, Lochhead *et al.* 2004, Lyoo *et al.* 2004, Adler *et al.* 2005, Nugent *et al.* 2006) als auch Verkleinerungen der cerebralen grauen Substanz, der kortikalen weißen Substanz und der grauen Substanz des orbito-frontalen Kortex bei männlichen bipolaren affektiven Patienten (Davis *et al.* 2004, Najt *et al.* 2007). Adler *et al.* (2005) entdeckten sowohl Zunahmen der grauen Substanz im Gyrus cinguli und präfrontalen Kortex als auch Reduktionen der grauen Substanz im Parietallappen. Bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen sind ebenfalls Reduktionen in der grauen Substanz des cingulären, temporalen Kortex (Doris *et al.* 2004, Nugent *et al.* 2006) und Vergrößerungen in der weißen Substanz des cingulären und orbitalen Kortex festgestellt worden (Botteron *et al.* 1992, Nugent *et al.* 2006). Atrophien des Hippokampus wurden bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen gefunden (Sheline *et al.* 1996). Defizite im Cerebellum zeigen sich bei bipolaren affektiven Patienten aufgrund der Vernetzung des Cerebellums mit präfrontalem, parietalem und temporalem Kortex (Schmahmann und Sherman 1998). Andere bildgebende Studien ergaben eine Vergrößerung der Amygdala (Altshuer *et al.* 2000, Walker *et al.* 2002b, DelBello *et al.* 2004), des Ncl. caudatus (Aylward *et al.* 1994, Swayze *et al.* 1992), des Putamen bzw. der Basalganglien (Strakowski *et al.* 2002a, DelBello *et al.* 2004), der Sulci (Friedman *et al.* 1999, Young *et al.* 1999, Rabins *et al.* 2000), des Ncl. accumbens (Frazier *et al.* 2008), der weißen Substanz (Botteron *et al.* 1992, Dupont *et al.* 1995), des Temporallappens (Roy *et al.* 1998), der lateralen Ventrikel (Pearlson *et al.* 1984, Andreasen *et al.* 1990, Swayze *et al.* 1990, Strakowski *et al.* 1993, Metaanalyse von Elkis *et al.* 1995, Norris *et al.* 1997, Hauser *et al.* 2000, Strakowski *et al.* 2000, Strakowski *et al.* 2002b, McDonald *et al.* 2004, Strasser *et al.* 2005), des dritten Ventrikels (Takahashi *et al.* 2008b) und des Thalamus (Swayze *et al.* 1992, Blumberg *et al.* 2003b, Brambilla *et al.* 2003) bei bipolaren affektiven Patienten. Sowohl die Strukturveränderungen des Hippokampus als auch Volumenvergrößerungen des Ncl. caudatus bei bipolaren affektiven Patienten können aufgrund der Resultate von Zwillingsstudien auch genetisch verursacht sein (Noga *et al.* 2001). Verschiedene Arbeitsgruppen berichteten allerdings von keinen Veränderungen im Cerebellum (Yates *et al.* 1987, Hauser *et al.* 1989) und Corpus Callosum (Hauser *et al.* 1989) bei bipolaren affektiven Patienten. In nachfolgenden MRT-Studien wurden diverse Strukturveränderungen des Corpus Callosum bei Patienten mit affektiven Erkrankungen (Frumin *et al.* 2002), insbesondere bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen (Atmaca *et al.* 2007), gefunden. Zum Beispiel wurden Querschnittsflächenabnahmen des Corpus Callosum bei bipolaren affektiven Patienten festgestellt (Atmaca *et al.* 2007).

Einleitung

Die Hirnanhangdrüse zeigt bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen eine Volumenabnahme (Sassi *et al.* 2001). Somit können gestörte Emotionen und Aufmerksamkeitsdefizite bei bipolaren affektiven Patienten durch Mängel im präfrontalen Kortex und in den subkortikalen Hirnarealen begründet werden (Baumann *et al.* 1999, Strakowski *et al.* 2000, Benabarre *et al.* 2002, Blumberg *et al.* 2003c, Blumberg *et al.* 2004, Caetano *et al.* 2005, Strakowski *et al.* 2005). Bei bipolaren affektiven Patienten ist eine Asymmetrie des Gehirns festgestellt worden (Reite *et al.* 1999). Verschiedene Arbeiten (Jurius *et al.* 1993a, Monkul *et al.* 2005, Sanches *et al.* 2008) liefern Anzeichen von Neuroentwicklungsstörungen bei bipolaren affektiven Erkrankungen. Nichtsdestoweniger zeigen sich bei Patienten mit depressiven Erkrankungen Abnahmen in der Neurogenese (Eisch *et al.* 2008).

1.5 Hirnmorphologische Veränderungen bei Patienten mit unipolaren Depressionen

Strukturelle Hirnveränderungen und Volumenverluste sind im Hippokampus, in der Amygdala, in den Basalganglien, im Cerebellum, im anterioren cingulären Kortex und im Frontalkortex bei Patienten mit unipolaren Depressionen beschrieben worden (Nasrallah *et al.* 1989, Guze und Gitlin 1994, Goodwin 1997, Sheline *et al.* 1998, von Gunten *et al.* 2000, Meervaala *et al.* 2000, Sapolsky 2000, Sheline 2000, Beyer und Krishnan 2002, Brambilla *et al.* 2002, Davidson *et al.* 2002, Frodl *et al.* 2002, Krishnan *et al.* 2002, Caetano *et al.* 2004, Videbeck *et al.* 2004, Ende *et al.* 2006, Lorenzetti *et al.* 2009). Diese Hirnregionen sind in Störungen der Emotionen und Aufmerksamkeit involviert (Davidson *et al.* 2002). Hauptsächlich sind Volumenreduktionen (Krishnan *et al.* 1991, Sheline *et al.* 1996, Bremner *et al.* 2000, Steffens *et al.* 2000, Frodl *et al.* 2002, Hsieh *et al.* 2002, Vythilingam *et al.* 2002, Mac Queen *et al.* 2003, Sheline *et al.* 2003a, Hastings *et al.* 2004) und Strukturveränderungen des Hippokampus (Posener *et al.* 2003) sowie die Volumina im frontalen bzw. dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Patienten mit unipolaren Depressionen verringert (Steingard *et al.* 1996, Brody *et al.* 2001, Kumar *et al.* 2002, Metaanalyse von Seminowicz *et al.* 2004). Es sind Defizite in der grauen Substanz im anterioren cingulären, orbito-frontalen Kortex und Gyrus rectus bei älteren Patienten mit unipolaren Depressionen gefunden worden (Ballmaier *et al.* 2004). Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten mit unipolaren Depressionen sind der frontale Kortex, Ncl. caudatus, Ncl. accumbens, Pallidum, Putamen, Basalganglien, Thalamus und Adhaesio interthalamica von verringerten Volumina betroffen (Goodwin 1997, Baumann *et al.* 1999, Sheline *et al.* 2000, Takahashi *et al.* 2009). Die Krankheitsdauer bei älteren unipolaren depressiven Patienten korreliert signifikant positiv mit einer Reduktion des rechten Hippokampus und entorhinalen Kortex (Bell-McGinthy *et al.* 2002). Ältere unipolare depressive Patienten (Alexopoulos *et al.* 1992) und unipolare depressive Patienten mit einem späten Krankheitsbeginn (Rabins *et al.* 1991, Dahabra *et al.* 1998) zeigen auch vergrößerte laterale Ventrikel. Zusätzlich ist von Vergrößerungen des dritten Ventrikels bei älteren unipolaren affektiven Patienten (Beats *et al.* 1991, Rabins *et al.* 1991, Dahabra *et al.* 1998) und von Ausbreitungen des Corpus Callosum (Wu *et al.* 1993) berichtet worden. Andere Studien fanden keine

signifikanten Volumenunterschiede im Hippokampus, in der Amygdala und in der weißen Substanz bei unipolaren affektiven Patienten (Axelson *et al.* 1993, Pantel *et al.* 1997, Pantel *et al.* 1998, Ashtari *et al.* 1999, Vakili *et al.* 2000, Rusch *et al.* 2001, Videbech *et al.* 2001).

1.6 Histopathologische Veränderungen bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Neuronale Störungen bei schizophrenen Erkrankungen Während einige nachfolgende Post-mortem-Studien keine Unterschiede in der Zelldichte oder Zellgröße der Pyramidenzellen im Hippokampus bei schizophrenen Erkrankungen fanden (Christison *et al.* 1989, Heckers 1991, Walker *et al.* 2002b, Highley *et al.* 2003b), aber auch eine Reduktion von Pyramidenzellen im CA1 (Falkai und Bogerts 1986, Benes *et al.* 1991, Jönsson *et al.* 1998, Jönsson *et al.* 1999), CA3 (Jönsson *et al.* 1999) und CA4 (Jeste und Lohr 1989) und Nichtpyramidenzellen im CA2 (Benes *et al.* 1998a) des Hippokampus präsentieren, weisen frühe Arbeiten auf eine vermehrte Anzahl von Pyramidenzellen oder auf vergrößerte Dichten von Pyramidenzellen in den verschiedenen Teilregionen des Hippokampus (West and Grundersen 1990, Zaidel *et al.* 1997, Zaidel 1999) oder auf eine verkleinerte Anzahl von Pyramidenzellen in den Subregionen CA1 und CA3 bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen hin (Luts *et al.* 1998). Es zeigen sich auch Strukturveränderungen der Pyramidenzellen im Hippokampus (Conrad *et al.* 1991, Casanova and Rothberg 2002). Die Arbeitsgruppe von Beckmann und Mitarbeitern (Lauer *et al.* 2003, Senitz und Beckmann 2003) fand eine vermehrte Zahl von Granularzellen mit basalen Dendriten im Gyrus dentatus bei schizophrenen Patienten, obschon sich bei Andersen *et al.* (2004) ergab, dass die Anzahl von Neuronen im Gyrus dentatus bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen unverändert bleibt. Bogerts (1997) vermutet, dass diese strukturellen Anomalien im Hippokampus die positiven Symptome von schizophrenen Patienten erklären können. Olney und Farber (1997) bringen die Theorie des temperolimbischen Systems von Bogerts in Verbindung mit dem Verlust von NMDA-Rezeptoren und den Defiziten an GABA-ergen Neuronen bei schizophrenen Erkrankungen. Verschiedene Studien (Harrison und Eastwood 2001, Heckers und Konradi 2002, Harrison *et al.* 2003) betrachten die veränderten GABA- und Glutamat-Rezeptoren in Verbindung mit den Strukturdefiziten im Hippokampus bei schizophrenen Erkrankungen. Die Neuronengröße ist im entorhinalen Kortex (Schicht II), im anterioren cingulären Kortex (Schicht II) (Benes und Bird 1987), Subikulum und im CA1 bei schizophrenen Patienten signifikant reduziert (Arnold *et al.* 1995), insbesondere die Größe der Pyramidenzellen (Benes *et al.* 1991). Indessen ist die Größe der Nucleoli in Neuronen im entorhinalen Kortex nicht verringert (Casanova *et al.* 1992). Diese Anomalitäten wirken sich auf die Verbindungen mit anderen limbischen Hirnregionen und das phänotypische Erscheinungsbild dieser Krankheit aus (Arnold *et al.* 1995). Patienten mit schizophrenen Erkrankungen zeigen einen Rückgang in der neuronalen Zelldichte im anterioren cingulären Kortex (Benes *et al.* 1993, Gittins und Harrison 2004a). Im vorderen Cingulum der Schicht II finden sich Rückgänge in der Zelldichte der Interneurone bei bipolaren affektiven Erkrankungen und schizophrenen Erkrankungen (Benes *et al.* 2001a). Die Metaanalyse von Todtenkopf *et al.* (2005)

Einleitung

bestätigte diesen Befund im anterioren cingulären Kortex sowohl bei schizophrenen als auch bipolaren affektiven Patienten. Die Arbeitsgruppe von Benes veröffentlichte Studien von Rückgängen in der Neuronendichte im präfrontalen Kortex (Schicht VI), im cingulären Kortex (Schicht V) und motorischen Kortex (Schicht III) (Benes *et al.* 1986, Benes *et al.* 1998b) und von einem Defizit von Interneuronen im präfrontalen und cingulären Kortex (Benes *et al.* 1991a) bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen. Benes *et al.* (2001a) berichteten über eine Verringerung von Nicht-Pyramiden-Neuronen in den tiefen Schichten des anterioren cingulären Kortex (Schicht IV) bei schizophrenen Patienten, obgleich Todtenkopf *et al.* (2005) keine Verminderung von Pyramidenzellen in den Schichten IV, V und VI und nur eine signifikante Verringerung von Pyramidenzellen in der Schicht VI im anterioren cingulären Kortex von schizophrenen Patienten und sogar eine erhöhte Dichte von Neuronen im anterioren cingulären Kortex (Schicht V) (Chana *et al.* 2003), im präfrontalen (Selemon *et al.* 1995, Rajkowska *et al.* 1998, Selemon *et al.* 1998) und im okzipitalen Kortex (Selemon *et al.* 1995) festgestellt haben. In der Broca Area 44 und 9 des frontalen bzw. präfrontalen Kortex finden sich keine veränderten neuronalen Dichten bei schizophrenen Patienten (Selemon *et al.* 2003). Auch die Anzahl von Neuronen im präfrontalen Kortex (Thune *et al.* 2001) und primären auditorischen Kortex (Dorph-Petersen *et al.* 2009) ist bei schizophrenen Patienten unverändert. Hingegen ist die Neuronengröße im präfrontalen Kortex bei Patienten mit schizophrenen Störungen verringert (Rajkowska *et al.* 1998). Die Neuronengröße im Locus coeruleus war bei schizophrenen Patienten signifikant vergrößert (Marnier *et al.* 2005). Verschiedene Forschungsgruppen berichten von einem Rückgang von Dendriten der Pyramidenzellen im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Erkrankungen (Glantz und Lewis 2000, Broadbelt *et al.* 2002, Black *et al.* 2004), was zu vermindertem Neuropil und zu gestörten Verbindungen im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten führt (Black *et al.* 2004). Dagegen sind die Somata von Interneuronen im präfrontalen Kortex vergrößert (Miguel-Hidalgo *et al.* 2005), ebenso die Somata von Pyramidenneuronen im präfrontalen Kortex (Pierri *et al.* 2001, Pierri *et al.* 2003), aber die Somata im insularen Kortex (Pennington *et al.* 2008) und die basilaren Dendriten im präfrontalen Kortex (Kalus *et al.* 2000) sind verringert. Im Striatum zeigte sich eine rechtsseitige erhöhte Anzahl von Neuronen bei schizophrenen Patienten (Beckmann und Lauer 1997). Im Putamen, Ncl. caudatus und in der lateralen Amygdala wurde eine reduzierte Anzahl an Neuronen bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen gefunden (Kreczmanski *et al.* 2007). Die sogenannte „Cluster-Bildung“ im entorhinalen Kortex als Beweis einer Neuroentwicklungsstörung bei schizophrenen Erkrankungen wird durchaus kontrovers diskutiert (Beckmann und Jakob 1991, Benes 1991, Jakob und Beckmann 1994, Falkai *et al.* 2000, Beckmann 1999, Beckmann und Senitz 2002), mit einer Bestätigung (Kovalenko *et al.* 2003) der ursprünglichen Resultate, aber auch zwei Widerlegungen der Ergebnisse (Krimmer *et al.* 1997, Bernstein *et al.* 1998a). Während in einigen Arbeiten keine Unterschiede hinsichtlich der neuronalen Zelldichte in der mediodorsalen Kerngruppe (Cullen *et al.* 2003, Dorph-Petersen *et al.* 2004, Danos *et al.* 2005) und im Ncl. geniculatis lateralis (Dorph-Petersen *et al.* 2009a) des Thalamus bei Patienten mit schizophrenen

Einleitung

Erkrankungen festgestellt wurden, wurde in anderen Studien von neuronalen Zellverlusten in mediodorsalen und anterioren Kerngruppen des Thalamus oder im Ncl. ventralis lateralis posterior bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen berichtet (Andreasen 1997, Pakkenberg 1990, Popken *et al.* 2000, Young *et al.* 2000, Danos *et al.* 2002, Byne *et al.* 2006). Neuronenverluste im Thalamus führen zu einem unzusammenhängenden Gedankenprozess bei schizophrenen Patienten (Jones 1997). Das Cerebellum ist durch eine reduzierte Purkinje-Zellgröße im Vermis bei älteren Patienten mit schizophrenen Erkrankungen charakterisiert (Tran *et al.* 1998), obgleich die Purkinje-Zelldichte im Vermis (Lingärde *et al.* 2000) sowie die Anzahl von Neuronen im Cerebellum (Andersen und Pakkenberg 2003) zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollfällen nicht signifikant verschieden ist. Auch die Neuronendichte des olfaktorischen Epithels ist bei schizophrenen Patienten signifikant verringert (Arnold *et al.* 2001a).

Neuronale Störungen bei affektiven Erkrankungen Bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen finden sich in einigen Studien eine verringerte Anzahl von Nicht-Pyramidenzellen im anterioren cingulären Kortex (Schicht II) (Benes *et al.* 2001a, Todtenkopf *et al.* 2001) und eine reduzierte Dichte von Neuronen in den Schichten III, V, VI des anterioren cingulären Kortex (Bouras *et al.* 2001), im Hippokampus (Benes *et al.* 1998a) und im lateralen Kern der Amygdala (Beretta *et al.* 2007). Im Unterschied dazu präsentieren andere Arbeitsgruppen keine Veränderungen in der Dichte von Neuronen im anterioren cingulären Kortex (Cotter *et al.* 2001a), Heschl's Gyrus (Cotter *et al.* 2004) oder sogar eine erhöhte Dichte von Neuronen in den Schichten V und VI des anterioren cingulären Kortex (Chana *et al.* 2003) bei bipolaren affektiven Patienten. Im präfrontalen Kortex wurden auch keine Veränderungen in der Dichte von Neuronen - weder bei bipolaren affektiven Patienten noch bei unipolaren depressiven Patienten - gefunden (Öngür *et al.* 1998). Rajkowska *et al.* (2001) konnten hingegen Verringerungen in der Dichte von Neuronen (Schicht III) und von Pyramidenzellen (Schicht III und IV) im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei bipolaren affektiven Patienten aufzeigen. Im orbitofrontalen Kortex (Schicht I) (Cotter *et al.* 2005) sowie im anterioren cingulären Kortex (Cotter *et al.* 2002a), im Hippokampus (CA1) (Liu *et al.* 2007) und in der Amygdala (Bezchlibnyk *et al.* 2007) zeigen sich Reduktionen in der Neuronengröße bei bipolaren affektiven Patienten, was auch zu Dysfunktionen im betreffenden Kortex und in der Amygdala führen könnte (Cotter *et al.* 2005). Im Planum Temporale, einem auditorischen Hirnareal im Temporallappen, fanden sich hingegen keine verringerte Neuronengröße und Gliazelldichte, aber Abnahmen in der Anordnung der Neurone zueinander (= Clustering) bei bipolaren affektiven Patienten (Beasley *et al.* 2005). Im dorsalen Raphekern zeigte sich ein Defizit an Neuronen sowohl bei bipolaren affektiven als auch bei unipolaren depressiven Patienten (Baumann *et al.* 2002). Im Gegensatz dazu fand sich bei anderen Arbeitsgruppen (Hoogendijk *et al.* 1999, Hendricksen *et al.* 2004) kein signifikanter Unterschied im dorsalen Raphekern bei Patienten mit einer späten unipolaren depressiven Störung. Die Arbeitsgruppe von Damadzic *et al.* (2002) konnte keine pathohistologischen Veränderungen in

Einleitung

verschiedenen Hirnarealen wie dem entorhinalen Kortex, Subikulum und Hippokampus sowohl bei bipolaren affektiven als auch bei unipolaren depressiven Patienten nachweisen. Es wurden allerdings bei affektiven Erkrankungen nicht nur Reduktionen in der Zelldichte in verschiedenen Hirnarealen, sondern auch Erhöhungen in der Zellanzahl gefunden. So wird über eine signifikant erhöhte Anzahl von Interneuronen für Arginin-Vasopressin im Ncl. suprachiasmaticus bei Patienten mit affektiven Störungen berichtet (Zhou *et al.* 2001), aber auch der mediodorsale, anteroventrale und anteromediale Thalamus ist bei unipolaren depressiven Erkrankungen von einer gesteigerten Anzahl von Neuronen betroffen (Young *et al.* 2004). Stockmeier *et al.* (2004) beschreiben in ihrer Studie hingegen erhöhte Dichten von Neuronen und Gliazellen im Hippokampus bei unipolaren depressiven Patienten. Im Ncl. paraventricularis des Hypothalamus wurde eine signifikant erniedrigte Anzahl von Neuronen bei unipolaren depressiven als auch bipolaren affektiven Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen gefunden (Manaye *et al.* 2005). Beasley *et al.* (2005) konnten keine Unterschiede in der neuronalen Dichte im Planum temporale, was ein auditorisches Assoziationsgebiet innerhalb des Gyrus temporalis superior darstellt, bei unipolaren depressiven Patienten nachweisen. In der Übersichtsarbeit von Harrison (2002) werden Zellveränderungen im anterioren cingulären und präfrontalen Kortex bei affektiven Erkrankungen als Ausdruck einer gestörten Neuroentwicklung und Neuroplastizität betrachtet. Die Reduktionen von Neuronen in verschiedenen anderen Hirngebieten wie dem präfrontalen Kortex bei affektiven Patienten weisen auf Störungen der Neuroplastizität bei affektiven Erkrankungen hin (Rajkowska 2000, Rajkowska 2002a, Rajkowska 2002b, Law und Harrison 2003).

Störungen der Gliazellen bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen Verschiedene Studien berichteten nicht nur über einen Rückgang der Oligodendrozyten im präfrontalen Kortex, in der CA4-Region des Hippokampus (Schmitt *et al.* 2009) und in der Amygdala (Hamidi *et al.* 2004) bei Patienten mit schizophrenen und affektiven Erkrankungen (Uranova *et al.* 2004), sondern auch über eine Reduktion der Gliazellen im anterioren cingulären Kortex (Knable *et al.* 1999, Cotter *et al.* 2001a, Cotter *et al.* 2001b, Stark *et al.* 2004, Gittins und Harrison 2004a), in der weißen Substanz des superioren temporalen Kortex (Beasley *et al.* 2009) und in den anterioren Kerngruppen des Thalamus (Byne *et al.* 2006) bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen. Die Zellgröße der Gliazellen bleibt im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten unverändert (Rajkowska *et al.* 1998). Nicht nur die Zelldichte der Oligodendrozyten im frontalen Kortex ist bei schizophrenen Patienten signifikant verringert (Hof *et al.* 2002, Hof *et al.* 2003), sondern auch die Zelldichte der perineuronalen Oligodendrozyten im frontalen Kortex bei schizophrenen und affektiven Patienten (Vostrikov *et al.* 2007). Defizite in den Oligodendrozyten und im Myelin stimmen mit der Abnahme der Anisotropie in der weißen Substanz bei schizophrenen Patienten überein (Davis *et al.* 2003). Bei Patienten mit affektiven Erkrankungen findet sich ein Rückgang der Gliazellen im präfrontalen Kortex (Önür *et al.* 1998, Miguel-Hidalgo und Rajkowska 2003), insbesondere bei Patienten mit unipolaren depressiven Störungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Cotter *et al.* 2002b). Sowohl bei unipolaren

depressiven Patienten (Cotter *et al.* 2001a) als auch bei bipolaren affektiven Patienten (Knable 1999) zeigen sich reduzierte Gliazelldichten im anterioren cingulären Kortex. Sowohl die Zellfläche, die von den Gliazellen eingenommen wird, als auch das Verhältnis von Neuronen zu Gliazellen ist im temporalen Kortex bei bipolaren affektiven Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen signifikant verringert (Brauch *et al.* 2006). Der Rückgang der Astrozyten bei schizophrenen und unipolaren depressiven Erkrankungen steht eventuell im Zusammenhang mit den Störungen des glutamatergen Systems bei diesen Erkrankungen (Cotter *et al.* 2001b, Bernstein *et al.* 2009). Des Weiteren wird von einer Abnahme der Astroglia im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten berichtet (Rajkowska *et al.* 2002). Es konnte weder eine Astroglie im cerebralen Kortex (Arnold *et al.* 1996), im entorhinalen Kortex (Falkai *et al.* 1999, Damadzic *et al.* 2001) noch im Subikulum, in der subventrikulären Zone des dritten Ventrikels oder im Unterhorn bei schizophrenen Patienten gefunden werden (Falkai *et al.* 1999). Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Post-mortem-Gehirnen von schizophrenen Patienten zeigen im Ncl. caudatus zum einen dystrophische Veränderungen bei Astrozyten (Uranova *et al.* 1996) und zum anderen Apoptose von Oligodendrozyten im präfrontalen Kortex und im Ncl. caudatus (Uranova *et al.* 2001). Der Glutamat-Transporter für die Astrozyten GLT-1 ist im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten erhöht (Matute *et al.* 2005). Microarray-Studien belegen einen Zusammenhang zwischen erhöhten neurotrophischen Signalen und funktionellen Gliastörungen bei schizophrenen Erkrankungen (Sugai *et al.* 2004). Es wird eine Beziehung zwischen Mikroglia-Aktivierung und Dysfunktionen verschiedener Neurotransmittersysteme vermutet (Coyle und Schwarcz 2000, Munn 2000). Im präfrontalen Kortex wurde bei Patienten mit schizophrenen und bipolaren affektiven Erkrankungen eine verringerte Zelldichte von pGFAP (phosphorylated glial fibrillary acidic protein), die an Blutgefäßen anliegen, gefunden (Webster *et al.* 2001, Toro *et al.* 2005) und als Ergebnis einer gestörten Signaltransduktion beurteilt (Vawter 2000). Verschiedene Studien entdeckten eine Zunahme von Mikroglia-Zellen im frontalen und temporalen Kortex von schizophrenen Patienten (Bayer *et al.* 1999, Radewicz *et al.* 2000, Wierzbica-Bobrowicz *et al.* 2005).

1.7 Die Septumregion bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Die Septumregion (Area septalis) besteht aus dem Septum pellucidum und dem Septum verum, wo sich die Septumkerne (Nuclei septales) befinden. Die Septumregion (Area septalis) ist Bestandteil des limbischen Systems. Normalerweise bilden die beiden Blätter des Septum pellucidum nur einen schmalen Spalt (Aldur *et al.* 1999). Das Septum pellucidum besteht aus einem äußeren Blatt der grauen Substanz und einem inneren Blatt der weißen Substanz (Aldur *et al.* 2002). Das Septum pellucidum ist erstmals von den Anatomen Smith (1896) und Shimazono (1912) und das Cavum septi pellucidi (CSP) von Dart (1925), Thompson (1932) und Hochstetter (1935) beschrieben worden. Defekte des Septum pellucidum umfassen die Agenesie des Septum pellucidum, CSP und Cavum veli interposti (Supprian *et al.* 2000). Eine Vergrößerung vor dem Fornix wird als CSP und hinter dem

Einleitung

Fornix als Cavum Vergae (CV) bezeichnet (Sarwar 1989). Das Cavum veli interposti liegt zwischen CSP und CV (Zellweger 1959). Es werden verschiedene Typen von Erweiterungen des CSP und des CV unterschieden - einerseits ein erweitertes CSP mit intakten Septumwänden, das nicht mit dem Ventrikelsystem kommuniziert, und andererseits ein erweitertes CSP mit zerstörten Septumwänden, das mit den Seitenventrikeln oder 3. Ventrikeln kommuniziert (Reichl 1968). Über die Herkunft der Flüssigkeit im nicht kommunizierenden CSP existieren verschiedene Theorien. Die sowohl in dem CSP als auch in dem CV enthaltene Flüssigkeit stammt wohl von embryonal versprengten Resten der Pia und Arachnoidea (Dandy 1931, Seyfeddinipur 1974). Nach der Arbeit von van Wagenen und Aird (1934) fehlt eine Ependymschicht an der Wand des CSP, während andere Autoren wie Kautzky (1938), Liss und Mervis (1964) und Oliveros (1965) diese Ependymschicht nachweisen konnten. Eine Hypothese geht von Resorption aus: Flüssigkeit wird entlang einem Druckgradienten aus den lateralen Ventrikeln über die Kapillaren und Venen des Septums resorbiert (Sencer *et al.* 2001). Das humane Septum kann im dritten Embryonalmonat nachgewiesen werden. Das zunächst weite CSP verringert nach dem vierten Embryonalmonat den Durchmesser durch das kraniale Wachstum des Fornix (Dart 1925, MacLaren Thompson 1932, Hochstetter 1935, Sonntag *et al.* 1951, Reichl 1968, Brown 1983). Im Laufe der Phylogenese nimmt das Volumen der Septumregion im Vergleich zur Körpergröße zu (Andy und Stephan 1959, Andy und Stephan 1966). Die Septumkerne wurden zum ersten Mal von Brockhaus (1942) beschrieben, der diese in einen medialen und lateralen Anteil unterteilte. Die Septumkerne werden nach Andy und Stephan (1969) in einen dorsalen (Ncl. septalis dorsalis), ventralen (Ncl. septalis lateralis), medialen (Ncl. septalis medialis, Ncl. des diagonalen Bands von Broca) und einen kaudalen Anteil (Ncl. septalis fimbrialis, Ncl. septalis triangularis, bed Nucleus der Commissura anterior, bed Nucleus der Stria terminalis) differenziert. Horvath und Palkovits (1987) gliedern die Septumkerne in eine laterale und mediale Zellgruppe. Die laterale Zellgruppe besteht aus dem Ncl. lateralis (pars anterior, pars ventralis und pars dorsalis) und dem Ncl. dorsalis. Die mediale Zellgruppe setzt sich zusammen aus dem Ncl. medialis (pars dorsalis, pars ventralis, pars fimbrialis, pars intermedia und pars posterior), dem Ncl. triangularis und dem diagonalen Band von Broca (vertikaler Abschnitt). Größere Neurone befinden sich im medialen Septumkern und im diagonalen Band von Broca (Ulfing 1989, Ulfing und Braak 1989, Tosevski *et al.* 1993). Der benachbarte Ncl. accumbens ist für das Belohnungsverhalten zuständig (Smith und Berridge 2007). Vergrößerte Septumkerne zeigen sich bei an „Kuru“ erkrankten Angehörigen des Stamms Fore im Hochland von Papua-Neuguinea (Beck und Gajdusek 1966). Averbach (1981) berichtet von vergrößerten Neuronen im Septum von Patienten mit schizophrenen Störungen. Durch Pneumoenzephalographie, Ventrikulographie und Post-mortem-Untersuchungen sind erstmals Erweiterungen und Rupturen des CSP beschrieben worden (Meyer 1930, Dandy 1931, van Wagenen and Aird 1934, Wolf und Bamford 1935, Pendergrass und Hodess 1935, Kötter 1936, Laubenthal 1937, Liber 1938, Love 1938, Berkwitz 1939, Bannwarth 1939, Echternacht und Campbell 1946, Swenson 1944, Schwidde *et al.* 1952, Schunk 1963, Bergleiter und Fekas 1964, Finke und Koch 1968, Bonitz 1969), die zu neurologischen

Einleitung

Beschwerden/Befunden wie Kopfschmerzen (Lancon *et al.* 1996, Wang *et al.* 2004b), septooptischer Dysplasie (Gasparetto *et al.* 2003) und Hydrozephalus (Wester *et al.* 1995, Barkovich und Norman 1988, Fratzoglou *et al.* 2003) sowie zu psychiatrischen Auffälligkeiten wie Schizophrenie (Wilder 1938, Laine 1980, Lewis und Mezey 1985, Wolf *et al.* 1994) führen können. Vereinzelt bilden sich vergrößerte CSP spontan zurück (Kocer *et al.* 2000). In einer Post-mortem-Studie konnte Oterulo (1986) eine Prävalenz des CSP von 18 % und eine Prävalenz eines gemeinsamen CSP und CV von 1,12 % aufzeigen. In einer MRT-Studie berichteten Born *et al.* (2004) von einer Prävalenz des CSP, die zwischen 80 % bei Kindern, 68 % bei jungen Erwachsenen und 72 % bei älteren Erwachsenen liegt. Ein CV wurde in der gleichen Studie von Born *et al.* (2004) bei 22 % der Kinder, 39 % der jungen Erwachsenen und 36 % der älteren Erwachsenen aufgezeigt. Das CV stellt eine frühere Fehlbildung des Gehirns mit schweren neuropsychiatrischen Auswirkungen schon im Kindesalter dar (Schonenberg 1950). Dementsprechend finden sich nur vereinzelt klinische Fallbeispiele von schizophrenen Patienten mit einem vergrößerten CV (Bayar *et al.* 1996, Donati *et al.* 2003). Von einer Zyste, also einer extremen Erweiterung des CSP, wird gesprochen, wenn die beiden Blätter mehr als 10 mm auseinanderliegen (Sener 1995). Durch Tumore im CSP (siehe Abb. 3) kann es zu Symptomen wie Kopfschmerzen (Ronsin *et al.* 1997), Hormonstörungen (Inamo *et al.* 1991) und psychischen Störungen (Zeman und King 1958, Miyamori *et al.* 1995) kommen, wobei ein neurochirurgischer Eingriff empfohlen wird (Laine 1980, Krauss *et al.* 1991, Fratzoglou *et al.* 2003). Ein Fehlen des Septum pellucidum kann primär durch eine Anlagestörung oder sekundär durch pathologische Prozesse wie Hydrozephalus, septo-optische Dysplasie oder Agenesie des Corpus Callosum entstehen (Madonick *et al.* 1964, Voigt 1969, Barkovich und Norman 1998, Kuhn *et al.* 1993, Kirkpatrick *et al.* 1997, Supprian *et al.* 1999, Malinger *et al.* 2005). Eine Aplasie des Septum pellucidum kann auch ohne weitere Fehlbildungen des Gehirns auftreten (Supprian *et al.* 1999a, Supprian *et al.* 1999b). Sowohl ein CSP als auch ein CV können durch eine isolierte Typ-1 Lissenzephalie (Morris-Rosendahl und Wolff 2003) und Pneumokokken-Infektion (Pong *et al.* 2003) entstehen. Das Apert-Syndrom kann unter anderem eine Hypoplasie des Septum pellucidum bewirken (Yacubian-Fernandes *et al.* 2004). Störungen in der Septumregion haben aufgrund der Verschaltungen innerhalb des limbischen Systems schwere neuropsychiatrische Auswirkungen (Taren 1965). Während Patienten mit PTSD (post-traumatic stress disorder) (Myslobodsky *et al.* 1995, May *et al.* 2004), Patienten mit Zwangsstörungen (Chon *et al.* 2010) und HIV-Patienten (Lalonde *et al.* 1996) eine erhöhte Prävalenz an CSP aufweisen, findet sich bei Patienten mit Panikstörungen (Crippa *et al.* 2004) und Krebspatienten (Matsuoka *et al.* 2006) keine gesteigerte Prävalenz an CSP. Kinder mit einem hyperkinetischen Syndrom zeigen keine erhöhte Prävalenz an vergrößerten CSP (Nopoulos *et al.* 2000). Schon frühe tierexperimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass Septumläsionen zu Störungen im Verhalten von Ratten, wie gesteigertem Startle-Response-Verhalten (Brady und Nauta 1953, Brady und Nauta 1955), emotionalem und aggressivem Verhalten (King 1958), Vermeidungsverhalten (Ross *et al.* 1975) und verstärkter motorischer Aktivität (Grossman 1977), führen. Mit Hilfe elektrophysiologischer Untersuchungen

Einleitung

(evozierte Potenziale) wurden die Verbindungen des Septums zu anderen Hirnstrukturen, wie der Habenula (Mok und Mogenson 1972a, Mok und Mogenson 1972b, Heath und Walker 1985), zum Hippokampus (Moroni *et al.* 1978) oder zum Hypothalamus (Miller und Mogenson 1971, Oliveira *et al.* 1990), untersucht. Der septo-hippokampale Komplex ist für die Theta-Aktivität im Hippokampus zuständig, die von einem Schrittmacher im medialen Septumkern kontrolliert wird (Petsche *et al.* 1964, McLenan und Miller 1974, McNaughton und Gray 2000, Sotty *et al.* 2003). Der septo-hippokampale Komplex ist involviert in Lern- und Gedächtnisprozesse und die Inhibition von Sexualverhalten (Endepols *et al.* 2006) und spielt auch eine Rolle bei räumlichen Orientierungen (Ono und Nishijo 1999). Hirnstimulationen des Cerebellums im Tierversuch haben schon sehr früh gezeigt, dass dadurch sowohl die Emotionen in der Septumregion in Hinsicht auf eine Verminderung von aggressivem Verhalten als auch Epilepsien beeinflusst werden können (Heath *et al.* 1978, Heath *et al.* 1980). Im Gegensatz dazu rufen Septumläsionen Hyperreaktionen (Caplan 1973, Goldstein 1974), Störungen im emotionalen Verhalten (King 1959, Fried 1972), Aggressionen (Schwartzbaum und Kreinick 1974) hervor und Läsionen im medialen Septum eine verstärkte Aktivität im Tiermodell mit Ratten (Martin *et al.* 2007). Elektrophysiologische Reizungen des Septums bewirken eine verstärkte Futter- und Wasserzufuhr bei Ratten (Gentil *et al.* 1971, Mc Gowan 1972, Altman und Wishart 1971, Wishart *et al.* 1973).



Abb. 3: Hirntumor im Septumgewebe einer Patientin

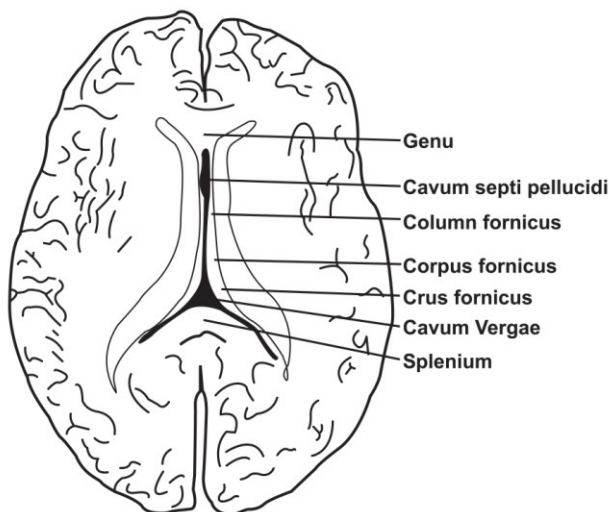


Abb. 4: Darstellung des CSP, des CV und des Fornix (aus: Bergmann *et al.* 2004)

Limbischer Kortex	Gyrus paraterminalis, Indusium griseum, Hippokampus, Gyrus parahippocampalis mit Area entorhinalis, Gyrus cinguli mit Area subcallosa
Limbische Kerngebiete im Telencephalon	Area septalis mit Ncl. septales, Ncl. accumbens, Amygdala
Limbische Kerngebiete im Diencephalon	Corpus mammillare, Ncl. habenulares, Ncl. anteriores thalami
Limbische Kerngebiete im Mesencephalon	Ncl. interpeduncularis, Ncl. tegmentalis dorsalis, Area tegmentalis ventralis
Limbische Verbindungen	Fornix, Cingulum, Commissura anterior, Tractus perforans, Stria terminalis, Stria diagonalis, Fasciculus medialis telencephali, Fasciculus mamillothalamicus und Fasciculus mamillothalamicus

Tab. 1: Wichtige limbische Strukturen und Verbindungen (aus: Garzorz 2009)

1.8 Der Fornix bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Der Fornix ist eine Faserbahn des limbischen Systems. Er entspringt als Fimbria hippocampi am Hippokampus und verläuft als Crus fornicis zum Corpus callosum. Dort vereinigen sich beide Fornices und bilden den gemeinsamen Fornixkörper, Corpus fornicis, welcher zum Vorderrand des Foramen interventriculare (Monroi) zieht. Die ab dem Foramen Monroi wieder getrennten Fornixsäulen, Columnae fornicis, verlaufen zur Commissura anterior, wo sich der Fornix in einen prä-commissuralen Schenkel zum basalen Vorderhirn und in einen postcommissuralen Schenkel zu den Corpora mammillaria teilt (White *et al.* 2008). Der Papez-Kreis gehört zum limbischen System (Papez 1937) und stellt eine in sich geschlossene Verbindung über verschiedene Strukturen (Hippokampus-Fornix-Corpora mamillaria-Tractus mamillothalamicus-Ncl. ant. thalami-Radiatio thalami-Cingulum-entorhinaler Kortex-Hippokampus) dar, mit der Option, kreisende Erregungen auszubilden. Der Fornix ist funktionell in solche Aufgaben eingebunden wie sprachliches und räumliches Gedächtnis, Gedächtniserkennung und Motoraktivität, die bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen gestört sind (Bussey *et al.* 2000). Atrophien des Fornix sind bei Patienten mit traumatischen Hirnschäden gefunden worden und können zu epileptischen Anfällen führen (Gale *et al.* 1993, Gale *et al.* 1995, Tate und Bigler 2000, Burneo *et al.* 2003). Funktionell ist der Fornix in Gedächtnisleistungen eingebunden; so beeinträchtigen Zysten im Fornix die kognitiven Fähigkeiten (Aggleton *et al.* 2000). Läsionen im Fornix führen zu Defiziten im Lernverhalten (Weiner *et al.* 1998), Lernstörungen (Brasted *et al.* 2002, Easton *et al.* 2002, Sziklas und Petrides 2002, White *et al.* 2003) und Gedächtnisstörungen (Gaffan 1993, Gaffan *et al.* 1994, Calabrese *et al.* 1995, Parker und Gaffan 1997, Ferbinteanu und McDonald 2001, Galani *et al.* 2002, Buckley *et al.* 2004, Winters und Dunnett 2004, Fletcher *et al.* 2006, Poreh *et al.* 2006, Takei *et al.* 2008, Thomas *et al.* 2011). Eine Transsektion des Fornix verursacht Störungen der GABA-ergen Neurone im medialen Septum (Kermer *et al.* 1995) und eine Hemmung der Dopaminausschüttung im Ncl. accumbens, was schizophrene Symptome auslöst

(Mitchell *et al.* 2000). Des Weiteren bewirkt eine Transektion des Fornix eine Neurodegeneration der Septumkerne (Ginsberg *et al.* 1999). Obwohl in zahlreichen MRT-Studien die Volumina und Querschnittsflächen der Fornix bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen bestimmt wurden, sind die Ergebnisse in Bezug auf die Bedeutung des Fornix bei Schizophrenie divergierend. Des Weiteren existiert bisher nur eine Post-mortem-Studie von Chance *et al.* (1999) über die Volumina und die Querschnittsflächen des Fornix bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen.

1.9 Neurotransmitter und Neuromodulatoren bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

1.9.1 Die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie

Dopamin wird in der Substantia nigra und im ventralen Tegmentum hergestellt (Sesack und Carr 2002). Dopaminerge Projektionen sind zu unterteilen in ein nigrostriatales, ein mesolimbisches und ein mesokortikales System. Die nigrostriatale Projektion zieht vom ventralen Tegmentum zum dorsalen Striatum und ist für kognitive Prozesse verantwortlich. Die nigrostriatalen Projektionsbahnen werden inhibitorisch von Serotoninrezeptoren im Striatum gelenkt (Alex *et al.* 2005). Zum Beispiel wird das laterale Septum von dopaminergen Projektionsbahnen vom ventralen Tegmentum innerviert (Adams und Moghadam 2000). Das mesolimbische System projiziert vom ventralen Tegmentum zum ventralen Striatum, Hippokampus und Amygdala. Das mesokortikale System zieht vom ventralen Tegmentum zum orbitofrontalen, medialen präfrontalen, cingulären und dorsolateralen präfrontalen Kortex. Dopaminerge Projektionen ziehen von der Amygdala zum Striatum (Fudge und Emiliano 2003), vom Hippokampus zum Ncl. accumbens (Totterdell und Smith 1989) und vom mediodorsalen Thalamus zum präfrontalen Kortex (Thompson *et al.* 2004). Die Dopaminausschüttung im Ncl. accumbens wird über inhibitorische Dopaminneurone im präfrontalen Kortex reguliert (Ventura *et al.* 2004).

Dopaminkonzentrationen und Dopaminrezeptoren Während erhöhte Konzentrationen von Dopamin im Ncl. accumbens bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen nachgewiesen wurden, zeigten die Dopaminkonzentrationen in den Septumkernen, der Amygdala, im Ncl. caudatus und im Putamen bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollfällen keine Unterschiede (Bird *et al.* 1979). Die Dopamin-Rezeptoren sind unterteilt in eine D₁-Gruppe (D₁- und D₅-Rezeptoren) und D₂-Gruppe (D₂-, D₃ und D₄-Rezeptoren) (Emmilien *et al.* 1999). Die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie besagt, dass einerseits in den subkorticalen Hirnarealen (wie den Basalganglien) ein gesteigerter Dopaminmetabolismus über D₂-Rezeptoren vorzufinden ist, der zu positiven Symptomen führt (Willner 1997, Al-Adawi *et al.* 2000, Miyamoto *et al.* 2003). Andererseits bewirkt die Hypostimulation von D₁-Rezeptoren in kortikalen Hirngebieten (wie dem präfrontalen Kortex) bei schizophrenen Patienten negative Symptome und kognitive Defizite, vor allem im Arbeitsgedächtnis (Lynch 1992, Jentsch *et al.* 1997, Lewis und Akil 1997, Jentsch *et al.* 2000, Abi-Dargham *et al.* 2002, Abi-Dargham und Moore 2003, Perlstein *et al.* 2003, Abi-Dargham 2004,

Einleitung

Goldman-Rakic *et al.* 2004, Seamans und Yang 2004). Die Dopamin-Rezeptoren im präfrontalen Kortex entwickeln ihre Funktion während der Adoleszenz, was das verspätete Auftreten der Symptome hauptsächlich im Erwachsenenalter erklären könnte (Tseng und O'Donnell 2007, Weickert *et al.* 2007). Im Striatum sind überwiegend D₂-Rezeptoren mit Wechselwirkungen zu D₁-Rezeptoren lokalisiert (Seeman und Tallerico 2003, Seeman *et al.* 2005), und die Blockade von D₂-Rezeptoren durch typische Neuroleptika unterstützt die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie (Seeman 1987, Gurevich *et al.* 1997). Bei schizophrenen Erkrankungen ist eine Sensivität von D₂-Rezeptoren im Striatum in Tierversuchen (Seeman *et al.* 2005), aber auch eine erniedrigte D₂-Rezeptorbindung im dorsomedialen und pulvinaren Thalamus (Yasuno *et al.* 2004) und im Ncl. caudatus (Wong *et al.* 1997) bei mit Neuroleptika medizierten schizophrenen Patienten in PET-Studien nachgewiesen worden. Bei unmedizierten schizophrenen Patienten existieren keine wesentlichen Unterschiede von D₂-Rezeptoren im Striatum im Vergleich zu Kontrollpersonen (Hietala *et al.* 1994). D₂- und D₄-Rezeptoren werden in den Hirnregionen durch Neuroleptika unterschiedlich beeinflusst (Tarazi *et al.* 1998, Tarazi und Baldessarini 1999). Sowohl die D₁-Rezeptoren als auch die D₂-Rezeptoren sind an G-Proteine gebunden (Eells 2003). Es existieren unterschiedliche Verteilungen von Dopamin-Rezeptoren bei schizophrenen Erkrankungen. Die Dopaminhypothese der Schizophrenie beruht auf der Tatsache, dass Neuroleptika die Dopaminrezeptoren, insbesondere D₂-Rezeptoren, blockieren. Typische Neuroleptika setzen vor allen an D₂-, D₃-, D₄-Rezeptoren an (Seeman 1992). Typische und atypische Neuroleptika blockieren die D₂-Rezeptoren unter anderem im Striatum (Breier *et al.* 1997, Farde 1997, Yoki *et al.* 2002, Vernaleken *et al.* 2004) und im präfrontalen Kortex (Lidow und Goldman-Rakic 2004, Wang und Goldman-Rakic 2004). Durch die Blockade von D₂-Rezeptoren kommt es zur Hochregulierung von D₂-Rezeptoren im Striatum und präfrontalen Kortex (Joyce *et al.* 1988, Pearce *et al.* 1990, Castner *et al.* 2000), zu keinen Veränderungen von D₁-Rezeptoren im Striatum (Pearce *et al.* 1990, Sanci *et al.* 2002) und zu einer Abnahme von D₁-Rezeptoren im präfrontalen Kortex (Castner *et al.* 2000) bei schizophrenen Patienten. PET-Studien über D₁-Rezeptoren im präfrontalen Kortex kamen zu keinen einheitlichen Ergebnissen (Guo *et al.* 2007). So sind die D₁-Rezeptoren im parietotemporalen Kortex erhöht (Domyo *et al.* 2001), während die D₁-Rezeptoren im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten erniedrigt sind (Okubo *et al.* 1997, Friedman *et al.* 1999b, Goldman-Rakic *et al.* 2000) und die kognitiven Defizite verursachen (Goldman-Rakic *et al.* 2004). Die D₃- und D₄-mRNA Expression ist im präfrontalen Kortex (Meador-Woodruff *et al.* 1997) und die D₂- und D₃-Rezeptorbindung im dorsomedialen und pulvinaren Thalamus (Talvik *et al.* 2003, Yasuno *et al.* 2005) bei schizophrenen Patienten herabgesetzt, während die Anzahl der D₄-Rezeptoren im Striatum (Seeman *et al.* 1993, Murray *et al.* 1997, Tarazi *et al.* 2004) und im entorhinalen Kortex (Lahti *et al.* 2004) bei schizophrenen Patienten erhöht ist. Die Arbeitsgruppe von Koh *et al.* (2003) fand bei schizophrenen Patienten im dorsolateralen präfrontalen Kortex die doppelte Menge von Calcyon, einem D₁-Rezeptor-Protein. Dopamin-Antagonisten verbessern die positiven Symptome von schizophrenen Patienten (Al-Aldawi *et al.* 2000). Im

präfrontalen Kortex sind D₁-Rezeptoren in den Pyramidenzellen und die D₂-, D₃- und D₄-Rezeptoren in den GABA-Interneuronen lokalisiert (Abi-Dargham und Moore 2003). Dopamin-Rezeptoren wie D₂ sind auch auf cholinergen Interneuronen im Striatum und im Ncl. accumbens lokalisiert (Alcantara *et al.* 2003). Bezüglich der Synthese von Dopamin zeigen Frauen erhöhte Werte von Dopamin im Striatum (Laasko *et al.* 2002). Es besteht kein Antagonismus zwischen den Dopaminrezeptoren im präfrontalen Kortex und den Dopaminrezeptoren im Ncl. accumbens, wobei die Dopaminrezeptoren von beiden Hirnarealen an der Präpulsinhibition beteiligt sind (Bast *et al.* 2002). Durch die Blockade von D₁-Rezeptoren im Striatum werden die D₂-Rezeptoren im Striatum in einen Zustand der niedrigen Affinität konfiguriert (Seeman und Tallerico 2003). Bei nicht behandelten schizophrenen Patienten ist ein Rückgang von D₂-Rezeptoren im anterioren cingulären Kortex festzustellen (Suhara *et al.* 2002).

1.9.2 Die Glutamat-Hypothese bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Ein Mangel an Glutamat im cerebralen Kortex von schizophrenen Patienten wird in der Glutamat-Hypothese der Schizophrenie postuliert (Tamminga *et al.* 1995, Carlsson 1999, Review von Pralong *et al.* 2002, Konradi und Heckers 2003, Tamminga *et al.* 2003, Lang *et al.* 2007), wobei Defekte der glutamatergen Neurotransmission die präfrontalen und temporalen Hirnareale (insbesondere den Hippokampus) mit einhergehenden kognitiven Störungen und negativen Symptomen betreffen (Goff und Coyle 2001, Egan *et al.* 2004). Verschiedene Interaktionen zwischen Dopamin, GABA und Glutamat sind bei schizophrenen Patienten festgestellt worden (Scott *et al.* 2002, Tzschentke 2001, Javitt 2007, Stone *et al.* 2007), wobei Stress bei neuropsychiatrischen Erkrankungen als Auslöser für die Dopamin- und Glutamatdefizite im präfrontalen Kortex angesehen wird (Moghaddam 2002, Jay *et al.* 2004). Im Tiermodell wurde gezeigt, dass Dopamin über D₁-Rezeptoren die NMDA-Rezeptoren im präfrontalen Kortex verstärkt (Wirkner *et al.* 2004). In verschiedenen MRS-Studien ist Glutamat im präfrontalen Kortex und im Hippokampus bei schizophrenen Patienten erhöht (van Elst *et al.* 2005, Theberge *et al.* 2007). In anderen Hirnregionen wie dem Mittelhirn schütten dopaminerge Neurone bei schizophrenen Erkrankungen nicht nur Dopamin, sondern auch Glutamat aus (Review von Seutin 2005) und diese interaktiven Prozesse von Glutamat und Dopamin sind bei schizophrenen Erkrankungen gestört (Peleg-Raibstein *et al.* 2005).

Glutamatrezeptoren. NMDA- und AMPA-Rezeptoren liegen benachbart an glutamatergen Synapsen (Boksha 2004). Die Defizite der NMDA-Rezeptoren im präfrontalen Kortex führen zu der Hyperstimulation von D₂-Rezeptoren im Striatum und der Hypostimulation von D₁-Rezeptoren im präfrontalen Kortex bei Schizophrenie (Laruelle *et al.* 2003). Eine Hypofunktion der NMDA-Rezeptoren in Kombination mit den Interaktionen zwischen den D₁- und D₂-Rezeptoren bewirkt die Symptome der schizophrenen Erkrankungen (Scott und Aperia 2009). Während die AMPA- und NMDA-Rezeptoren im präfrontalen Kortex und Hippokampus bei schizophrenen Patienten keine Defizite zeigen (Healy *et al.* 1998, Gao *et al.* 2000), sind die NMDA-Rezeptoren im (mediodorsalen)

Einleitung

Thalamus bei schizophrenen Patienten verringert (Meador-Woodruff *et al.* 2003). Nicht nur die Schlüsselenzyme des Glutamat- und des Glutamin-Stoffwechsels, die Glutamin-Synthetase und die Glutamat-Dehydrogenase, sind im präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen erhöht (Burbaeva *et al.* 2003), sondern auch die m-RNA der Glutamat-Carboxypeptidase in der CA3-Region des Hippokampus (Ghose *et al.* 2004) und die Glutamat-Carboxypeptidase im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Ghose *et al.* 2009) sind bei schizophrenen Patienten gesteigert. Die Arbeitsgruppe von Guillarte *et al.* (2008) fand hingegen, dass die Glutamat-Carboxypeptidase im präfrontalen und entorhinalen Kortex bei schizophrenen Patienten erniedrigt ist. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Neuroleptika wie Haloperidol und Clozapin zu einer erhöhten Aktivität von Glutamat-Carboxypeptidase in kortikolimbischen Regionen der Ratte führt (Flores und Coyle 2003). Insbesondere Tiermodelle, die NMDA-Dysfunktionen bei schizophrenen Erkrankungen untersuchen, zeigen eine Abbildvalidität und bieten somit die Möglichkeit, neue Psychopharmaka zu entwickeln (Moghaddam und Jackson 2003). Während auf der Ebene der Glutamat-Rezeptoren, wie bei den metabotropischen Glutamat-Rezeptoren, im dorsolateralen präfrontalen Kortex Verringerungen bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollfällen bestehen, präsentieren sich auf der Ebene der Rezeptorimmunreaktivität keine Abweichungen zwischen den beiden Gruppen (Crook *et al.* 2002, Scarr *et al.* 2005, Ghose *et al.* 2009). Die Untersuchungen von Corti *et al.* (2011) ergaben, dass bestimmte Glutamat-Rezeptoren (GluR 1, Glu R5) im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten signifikant reduziert sind. Im Gegensatz dazu weisen die metabotropischen Glutamatrezeptoren (mGluR) im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Erkrankungen eine deutliche Erhöhung auf (Gupta *et al.* 2005). Ein Genotyp des metabotropischen Glutamatrezeptors, GRM3, ist im Hippokampus und präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten verändert (Egan *et al.* 2004). Metabotrophische Glutamatrezeptoren-Agonisten bewirken die Freisetzung von Dopamin im präfrontalen Kortex von Ratten (Maeda *et al.* 2003). Auch im präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten (Castner und Williams 2007) und im Tiermodell (Peleg-Raibstein *et al.* 2005) finden Interaktionen zwischen den D₁-Rezeptoren und NMDA-Rezeptoren statt. Glutamatagonisten gehen sowohl Wechselwirkungen mit den metabotropischen Glutamat-Rezeptoren als auch mit D₂-Rezeptoren im Striatum bei schizophrenen Patienten ein (Seeman 2009). In der Übersichtsarbeit von Moghaddam (2002) wird der Beweis erbracht, dass Stress bei schizophrenen Erkrankungen die HPA-Achse aktiviert und zur Dopamin-ausschüttung führt, wobei die Menge an Dopamin im präfrontalen Kortex über Glutamat reguliert wird. Der Hippokampus spielt eine bedeutsame Rolle im glutamatergen Stoffwechsel bei schizophrenen Erkrankungen; so ist der Glutamat-Transporter GLT (vesiculärer Glutamat-Transporter-1) im Hippokampus von schizophrenen Patienten vermindert (Eastwood und Harrison 2005). Die Untersuchungen von Gao *et al.* (2000) zeigen, dass NMDA- und größtenteils auch AMPA-Rezeptoren im Hippokampus (CA2-4) bei schizophrenen Patienten keine Veränderungen aufweisen. Hingegen stellen Harrison *et al.* (2003a) in ihrer Übersichtsarbeit deutliche Reduzierungen der

Einleitung

Glutamat-Rezeptoren (NMDA, AMPA, Kainat) im Hippokampus von schizophrenen Patienten dar. Konradi und Heckers (2003) legen in einer Übersichtsarbeit dar, dass bei schizophrenen Erkrankungen die NMDA-Rezeptoren erniedrigt sind. Die Arbeitsgruppe von Benes *et al.* (2001b) findet bei den Nicht-NMDA-Glutamat-Rezeptoren (insbesondere den Kainat-Rezeptoren) im Hippokampus deutliche Reduzierungen bei schizophrenen Patienten. Eine erhöhte Glutamatkonzentration im linken Hippokampus korreliert mit kognitiven Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten (Rüsch *et al.* 2008). Während verschiedene Glutamat-Transporter im anterioren cingulären Kortex bei bipolaren affektiven Patienten signifikant erhöht sind (Eastwood und Harrison 2010), ist der Kainat-Rezeptor im anterioren cingulären Kortex bei schizophrenen und bipolaren affektiven Patienten signifikant erniedrigt (Woo *et al.* 2008a). In der Übersichtsarbeit von Ng *et al.* (2009) wird dargestellt, dass bei bipolaren affektiven Erkrankungen insbesondere der Thalamus und Hippokampus durch glutamaterge Defizite gekennzeichnet ist. Der mediale Anteil des Septumregion und das diagonale Band von Broca weisen exzitatorische glutamaterge Synapsen an den GABA-Zellen auf, die die Wirkung der inhibitorischen GABA-ergen Synapsen an den GABA-Zellen der Septumregion beeinflussen (Hajszan *et al.* 2004).

1.9.3 Das GABA-erge System bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

GABA im Gehirn (insbesondere im Septum) GABA ist ein inhibitorischer Neurotransmitter in verschiedenen Hirnarealen mit der höchsten Konzentration (50 % aller Projektionen) im cerebralen Kortex, der bei neuropsychiatrischen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt (Benes und Berreta 2001, Sarter und Bruno 2002, Guidotti *et al.* 2005). So sind GABA_A-Rezeptoren im präfrontalen Kortex mitverantwortlich für die Freisetzung von Dopamin in das Striatum (Matsumoto *et al.* 2003a). GABA-erge Neurone zeigen eine Expression der kalziumbindenden Proteine Parvalbumin, Calretinin oder Calbindin (Hashimoto *et al.* 2008a). Die GABA-Zellen, welche Parvalbumin exprimieren, stellen inhibitorische Synapsen an den Zellkörpern von exzitatorischen Pyramidenneuronen zur Verfügung, während die GABA-Zellen, welche Calretinin-positiv sind, entweder inhibitorische Synapsen an den Dendriten der Pyramidenzellen oder inhibitorische Synapsen zu anderen GABA-Zellen ausbilden (Hashimoto *et al.* 2004, Lewis *et al.* 2004). So sind im humanen medialen Septumkern und im diagonalen Band von Broca auch GABA-erge neben cholinergen Neuronen lokalisiert (Sarter und Bruno 2002, Bassant *et al.* 2005, Henderson und Jones 2005), die durch Wachstumsfaktoren reguliert werden (Yokoyama *et al.* 1994). Im medialen Septum und im diagonalen Band von Broca von Ratten sind Interaktionen zwischen GABA und Serotonin über 5HT_{1A} nachgewiesen worden (Lüttgen *et al.* 2004, Lüttgen *et al.* 2005). GABA ist in der septohippokampalen Projektion, die den medialen Septumkern und das diagonale Band von Broca umfasst, an Lernvorgängen und an Prozessen im Gedächtnis beteiligt (Wu *et al.* 2000a, Degroot *et al.* 2003). GABA-erge und cholinerge Neurone im medialen Septumkern sind in die Funktion des Theta-Rhythmus im Hippokampus eingebunden,

Einleitung

welcher wiederum an Lernvorgängen beteiligt ist (Borhegyi und Freund 1998, Bassant *et al.* 2005, Yoder und Peng 2005). Die sogenannten „hippokampalen septalen Neurone“ sind GAD₆₇ immunreaktive Neurone (Jiino und Kosaka 2002) und innervieren Interneurone im Hippokampus, welche ihrerseits zu GABA-ergen Neuronen im medialen Septum projizieren (Gulyas *et al.* 2003). GAD ist sowohl in den medialen und lateralen Septumkernen als auch im diagonalen Band von Broca von Ratten lokalisiert (Panula *et al.* 1984, Köhler und Chan-Palay 1983, Köhler *et al.* 1984, Tsukahara *et al.* 2003, Castaneda *et al.* 2005).

GABA bei schizophrenen Erkrankungen Über ein GABA-Defizit wurde wiederholt bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen berichtet (Review von Blum und Mann 2002). Dagegen fand sich keine erhöhte Expression von GABA_A-Rezeptoren im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen (Akbarian *et al.* 1995a). Spokes *et al.* (1980) fanden Reduktionen von GABA im Ncl. accumbens bei schizophrenen Patienten. Weitere Defizite von GABA, die durch Calbindin dargestellt wurden, wurden im präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten entdeckt (Beasley *et al.* 2002). Sogenannte neurochemische Marker wie RNA- und Protein-Marker fanden in Post-mortem-Gehirnen von Patienten mit schizophrenen und affektiven Patienten signifikante Erniedrigungen von Reelin, Parvalbumin und GAD₆₇ im Hippokampus, präfrontalen Kortex, cingulären und temporalen Kortex (Torrey *et al.* 2005). Auch eine erniedrigte mRNA-Expression von Reelin ist im cerebralen Kortex von schizophrenen Patienten entdeckt worden (Eastwood und Harrison 2003, Review von Suarez-Sola *et al.* 2009). In einem Tiermodell der Schizophrenie war die Anzahl von Reelin-immunpositiven Neuronen im Hippokampus der Ratte verringert (Hoareu *et al.* 2006). Diese Reduktionen von GAD₆₇ im präfrontalen Kortex (Volk *et al.* 2000, Woo *et al.* 2008b) und im anterioren cingulären Kortex (Woo *et al.* 2004) wurden auch bei schizophrenen und bipolaren affektiven Patienten entdeckt. Hingegen berichteten die Arbeitsgruppen von Woo *et al.* (1997) und Tooney und Chal (2004) über keine Veränderungen von Parvalbumin-, Calbindin- und Calretinin-immunreaktiven Neuronen im präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten. Bennet *et al.* (1979) untersuchten die Bindungen von GABA-Rezeptoren und GAD-Rezeptoren und fanden keine Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollfällen, hingegen berichteten Benes *et al.* (2007) von erhöhten GABA-Rezeptoren im Hippokampus bei schizophrenen Patienten. Demnach postulierten Benes *et al.* (1998b) einen Regelkreis zwischen erhöhten GABA-Rezeptoren auf postsynaptischen Pyramidenneuronen und erniedrigten GABA-Interneuronen bei Patienten mit schizophrenen Störungen im anterioren cingulären Kortex. Eine erhöhte Dichte von GABA_A-Rezeptoren ist im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Dean *et al.* 1999) und frontalen Kortex (Ishikawa *et al.* 2004) von schizophrenen Patienten gefunden worden. Hashimoto *et al.* (2003) haben gezeigt, dass GABA-Neurone über GABA_A-Rezeptoren einen inhibitorischen Einfluss auf die Pyramidenzellen im dorsolateralen präfrontalen Kortex ausüben. Im Tierversuch wurde in dem Hippokampus von Mäusen mit einer reduzierten Präpuls-Inhibition (PPI) eine verringerte Expression

Einleitung

von GABA_A-Rezeptoren entdeckt (Hauser *et al.* 2005). Unter anderem wurde in einer Studie von Lo *et al.* (2004) ein Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus (SNP) im GABA_A-Rezeptor-Gen und Schizophrenie festgestellt. Somit könnte der GABA_A-Rezeptor als Ansatzpunkt für die Neuentwicklung von Psychopharmaka dienen (Wong *et al.* 2003). Bei Genen, die an der GABA-Synthese beteiligt sind, wurde dagegen kein Polymorphismus bei paranoiden schizophrenen Patienten festgestellt (Zhang *et al.* 2005). Die GABA-Transporter GAT-1 und GAT-3 sind im humanen dorsalen präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten jeweils erniedrigt und erhöht (Pierri *et al.* 1999, Volk *et al.* 2001, Schleimer *et al.* 2004). Außerdem sind die GAT-1-Chandelier-Neurone im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten reduziert (Woo *et al.* 1998). Benes *et al.* (2008) haben gezeigt, dass die Endophänotypen von schizophrenen und affektiven Erkrankungen durch verschiedene Kandidatengene und gestörte Interaktionen zwischen GABA-ergen Interneuronen und den Fasersystemen im Hippokampus bestimmt werden.

GABA bei affektiven Erkrankungen In ihrer Übersichtsarbeit berichteten Brambilla *et al.* (2003b), dass die Pathophysiologie der affektiven Erkrankungen durch ein GABA-Defizit gekennzeichnet ist. Es wird daher angenommen, dass GABA im frontalen Kortex und Hippokampus die Wirkung von Noradrenalin bei Patienten mit affektiven Erkrankungen verstärkt (Petty 1995), was im Tiermodell bestätigt wurde (Herman *et al.* 2003).

GAD bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen Obgleich die Studie von Bielau *et al.* (2007) erhöhte Zelldichten von GAD im dorsolateralen präfrontalen, orbitofrontalen und temporalen Kortex und im Hippokampus bei Patienten mit unipolaren Störungen im Vergleich zu Kontrollfällen und zu Patienten mit bipolaren affektiven Störungen gefunden hat, zeigten sich keine Unterschiede in der Dichte bzw. Expression von GAD₆₅-Interneuronen im anterioren cingulären Kortex, präfrontalen Kortex und Hippokampus (Todtenkopf und Benes 1998, Benes *et al.* 2000) bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen. Dracheva *et al.* (2004) berichteten sogar von Erhöhungen von GAD₆₅ und GAD₆₇-mRNA im dorsolateralen präfrontalen Kortex und okzipitalen Kortex bei schizophrenen Patienten. Auch die GAD-Aktivität ist im dorsolateralen präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen erhöht (Gluck *et al.* 2002). GAD₆₅- und GAD₆₇-Proteine sind im Cerebellum von schizophrenen und affektiven Patienten erhöht (Fatemi *et al.* 2005).

GAD_{65/67}-Neurone sind im Subikulum und Gyrus parahippocampalis bei schizophrenen Patienten signifikant angestiegen (Schreiber *et al.* 2011). Es wurden Anomalien im GABA-ergen System in Post-mortem-Studien mit schizophrenen Patienten mit einer verringerten GAD₆₇-Neuronendichte im Hippokampus (CA₃ und CA₂) und einer erhöhten GAD₆₇-Dichte von Interneuronen im Gyrus dentatus und Hippokampus (CA₄) gefunden, wobei funktionelle exzitatorische Verbindungen zwischen Hippokampus und Amygdala bestehen (Berretta *et al.* 2001). Es sind sowohl Defizite von GAD₆₅ und GAD₆₇ im Cerebellum bei schizophrenen und affektiven Patienten (Fatemi *et al.* 2005) als auch eine

Einleitung

Abnahme in der Expression von GAD₆₇-Interneuronen im präfrontalen Kortex bei Patienten mit schizophrenen und bipolaren affektiven Erkrankungen festgestellt worden (Guidotti *et al.* 2000). In Kontrast dazu ist GAD₆₇-mRNA-Expression im anterioren cingulären Kortex, präfrontalen Kortex, Gyrus temporalis superior, Striatum und im Thalamus bei schizophrenen Patienten und im orbitofrontalen Kortex bei schizophrenen und bipolaren affektiven Patienten reduziert (Akbarian *et al.* 1995b, Woo *et al.* 2008a, Thompson *et al.* 2009). Im Gegensatz zu GAD₆₅ ist GAD₆₇ häufiger im Neokortex, lateralen und medialen Septumkern, Globus pallidus und Cerebellum lokalisiert, wobei beide Typen von GAD in Interneuronen und Projektionsneuronen verteilt sind (Feldblum *et al.* 1993). GAD₆₇-Proteine sind im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten verringert (Guidotti *et al.* 2000). Die Ursachen der verringerten Expression von GAD₆₇ in GABA-ergen Interneuronen liegen in molekularen genetischen Prozessen (Bennes *et al.* 2007). Verschiedene Gene wie die DNA-Methyltransferase (DNMT1), die für die Expressionsmuster von GABA-ergen Neuronen zuständig sind, sind im präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten herunterreguliert (Ruzicka *et al.* 2007). Die Arbeitsgruppe von Kaiya *et al.* (1982) hat bei bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Patienten erniedrigte GAD-Werte im Plasma festgestellt. Auch in verschiedenen störungsrelevanten Hirnregionen sind bei affektiven Patienten Auffälligkeiten gefunden worden; so ist bei bipolaren affektiven Patienten von einer Reduktion in der Expression von GAD₆₅ m-RNA im Hippokampus (CA2, CA3 und Gyrus dentatus) und von GAD₆₇ m-RNA im Hippokampus (CA4) berichtet worden (Heckers *et al.* 2002). Die Arbeitsgruppe von Molnar *et al.* (2003) fand keine Veränderungen in der Expression von GAD₆₇ m-RNA im dorsolateralen präfrontalen Kortex von affektiven Patienten. Die Amygdala und der Hippokampus sind funktionell für Emotionen und das Gedächtnis zuständig, die bei schizophrenen und affektiven Patienten phänotypisch gestört sind (Berretta *et al.* 2004). GAD₆₇ wird als das Bindeglied zwischen dem GABA-Defizit und den dopaminergen und glutamatergen Anomalitäten bei schizophrenen Störungen angesehen (Kalkman und Loetscher 2003). Hingegen zeigte sich bei Patienten mit schizophrenen und affektiven Erkrankungen kein Anstieg von GAD₆₇ durch Antidepressiva und Neuroleptika (Thompson *et al.* 2009). In Studien wurde eine Reduktion von GAD₆₇ sowohl im cingulären und temporalen Kortex bei Patienten mit schizophrenen und affektiven Erkrankungen (Thompson *et al.* 2009) als auch im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei unipolaren affektiven Patienten (Karolewicz *et al.* 2010) gefunden. Eine erniedrigte GAD₆₇- und Reelin-Expression ist in den GABA-ergen Neuronen bei schizophrenen Patienten angetroffen worden (Veldic *et al.* 2004). Molekularbiologische Methoden mit *in-situ*-Hybridization und Microarray-Techniken haben einen Mangel an mRNA-Expression von Parvalbumin im präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten gezeigt (Hashimoto *et al.* 2003). Bei molekularbiologischen Untersuchungen im Neokortex (d. h. im präfrontalen und anterioren cingulären Kortex) fand die Arbeitsgruppe von Hashimoto (Hashimoto und Lewis 2006, Hashimoto *et al.* 2008b) eine signifikant erniedrigte mRNA, welche GAD₆₇, GAT-1 und GABA_A transkribierte.

Calziumbindende Proteine bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen Calziumbindende Proteine umfassen Parvalbumin, Calbindin, Calretinin, Caldendrin, Calmodulin und S100 (Eyles *et al.* 2002). Tooney und Chahl (2004) fanden keine signifikanten Differenzen zwischen Calretinin-, Calbindin- und Parvalbumin-immunreaktiven Interneuronen im präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten und Kontrollen. Im Tiermodell mit postnatalen Ratten konnte eine verringerte Anzahl von Parvalbumin-immunreaktiven Interneuronen im anterioren cingulären Kortex gezeigt werden, verbunden mit einem Defizit an Glutathion und einer gesteigerten Dopaminproduktion (Cabungcal *et al.* 2006). Die Expression von Calbindin-Neuronen im anterioren cingulären Kortex (Lamina II) war reduziert bei schizophrenen und bipolaren affektiven Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen (Cotter *et al.* 2002b, Woo *et al.* 2008). Hingegen war die Expression von Calbindin-Neuronen im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten erhöht (Daviss und Lewis 1995). Parvalbumin ist im frontalen, dorsolateralen präfrontalen, anterioren cingulären und medialen temporalen Kortex (Kalus *et al.* 1997, Beasley *et al.* 2002, Reynolds und Beasley 2001, Reynolds *et al.* 2002), im anteroventralen Thalamus (Danos *et al.* 1998), in den Mammillarkörpern (Bernstein *et al.* 2007a) und im Hippokampus (Zhang *et al.* 2002a, Zhang und Reynolds 2002, Reynolds *et al.* 2004, Knable *et al.* 2004) bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollfällen verringert. Im dorsolateralen präfrontalen, anterioren cingulären, primären motorischen und visuellen Kortex von schizophrenen Patienten war die mRNA für Parvalbumin signifikant vermindert (Hashimoto *et al.* 2008b), was ein weiteres Argument für die Neuroentwicklungsstörung der Schizophrenie darstellt (Reynolds und Harte 2007). Bei Patienten mit bipolaren affektiven Störungen sind Parvalbumin-immunreaktive Interneurone im entorhinalen Kortex reduziert (Pantazopoulos *et al.* 2007). In verschiedenen Tiermodellen mit NMDA-Antagonisten waren Parvalbumin u. a. im entorhinalen Kortex (Rujescu *et al.* 2005, Cunningham *et al.* 2006) und Parvalbumin, Calbindin und Calretinin im Hippokampus (Ca3/CA2) (Beretta *et al.* 2009) verringert. Psychopharmaka können möglicherweise bei schizophrenen Patienten neuroprotektive Eigenschaften für GABA-erge Proteine aufweisen (Reynolds *et al.* 2004). Eine verringerte GABA-Synthese durch die Parvalbumin-Neurone im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen führt zu einer abnehmenden neuronalen Aktivität der Pyramidenneurone, was für ein funktionierendes Arbeitsgedächtnis erhebliche Einschränkungen bedeutet (Lewis *et al.* 2005). Iritani *et al.* (1999) entdeckten eine veränderte Struktur von Calbindin-immunreaktiven Neuronen im Hippokampus bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen. Auch im präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten sind verringerte Zelldichten von Calbindin- und Parvalbumin-immunreaktiven Zellen in verschiedenen Schichten nachgewiesen worden (Daviss und Lewis 1995, Lewis *et al.* 2001, Sakai *et al.* 2008). So sind die Anzahl von Calbindin-immunreaktiven Neuronen im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (Bernstein *et al.* (2007b) und die Dichte von Calbindin-immunreaktiven Neuronen im anterioren cingulären Kortex (Cotter *et al.* 2002b) und im Planum temporale (Chance *et al.* 2005) bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen signifikant verringert gewesen. Calbindin-Proteine sind im

temporalen Kortex von bipolaren affektiven Patienten nicht verändert (Shamir *et al.* 2005). Erhöhte Caloprectin-Werte, ein weiteres Calcium-bindendes Protein, wurden im frontalen Kortex von schizophrenen Patienten gefunden (Foster *et al.* 2006). Eine wichtige Störgröße bei diesen Untersuchungen stellt das Alter der Patienten dar, denn es kommt im Alter zum Verlust von Calbindin- und Calretinin-immunreaktiven Zellen in verschiedenen Hirnregionen (Bu *et al.* 2003).

1.9.4 Bedeutung von Stickoxid bei schizophrenen und unipolaren affektiven Erkrankungen

Der überwiegende Anteil der Stickoxidproduktion im humanen Gehirn setzt sich aus neuronaler Stickoxidsynthase (nNOS) zusammen (Takikawa *et al.* 2001, Akyol *et al.* 2004, Bernstein *et al.* 2005), welches unter anderem die Freisetzung von Hormonen aus dem Hypothalamus bewirkt (Bernstein *et al.* 1998b). Stickoxid (NO) ist im Plasma bei schizophrenen Patienten signifikant erhöht (Zoroglu *et al.* 2002, Taneli *et al.* 2004, Yilmaz *et al.* 2006, Djordevic *et al.* 2010). Im Striatum von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen wurden Abweichungen in Bezug auf eine veränderte Struktur und eine reduzierte Zellzahl von NOS-positiven Interneuronen festgestellt (Lauer *et al.* 2006). Die Zellanzahl von NOS-immunreaktiven Neuronen ist im Ncl. supraopticus bei affektiven Patienten erniedrigt (Bernstein *et al.* 2002). Im Ncl. paraventricularis des Hypothalamus von Patienten mit schizophrenen, bipolaren affektiven, unipolaren depressiven und schizoaffektiven Erkrankungen wurden erniedrigte Zellzahlen von NOS-haltigen Neuronen gemessen (Bernstein *et al.* 1998c); aber auch in anderen Hirnarealen wie im präfrontalen Kortex ist die nNOS bei schizophrenen und unipolaren affektiven Patienten erniedrigt (Xing *et al.* 2002). NO ist in Zellkulturen von schizophrenen Patienten verringert (Das *et al.* 1998). Das NOS1-Gen (neuronal nitric oxide synthase) auf Chromosom 12q24 besitzt eine signifikant erhöhte Mutationsanfälligkeit für schizophrene Erkrankungen (Shinkai *et al.* 2002). Die NOS im Plasma von unipolaren depressiven Patienten zeigte verringerte Werte (Chrapko *et al.* 2004). In der Übersichtsarbeit von Perez-Neri *et al.* (2006) wird diskutiert, dass eine verringerte NOS neuroprotektive Eigenschaften bei schizophrenen Erkrankungen entfaltet. Eine verminderte NO-Produktion ist für die negativen Symptome bei schizophrenen Erkrankungen mitverantwortlich (Suzuki *et al.* 2003a). Im Tierversuch mit Ratten wurde nach der Applikation mit Ketamin eine erhöhte Dichte von nNOS-Interneuronen im Hippokampus demonstriert (Keilhoff *et al.* 2004). Im Ncl. dentatus ist die Anzahl von NOS in den Purkinje-Zellen bei schizophrenen Patienten vergrößert (Bernstein *et al.* 2001). Im Ncl. caudatus wurden erhöhte NO-Werte bei schizophrenen Patienten gezeigt (Yao *et al.* 2004). Keine veränderten NOS-immunreaktiven Neurone wurden im Ncl. supraopticus bei schizophrenen und affektiven Patienten dargestellt (Bernstein *et al.* 2000). Stickoxid (NO) verhindert die Freisetzung von Katecholaminen, so wirkt 6-Nitronoradrenalin als COMT-Inhibitor im Striatum der Ratte (Huotari *et al.* 2001). Obwohl erhöhte Serumwerte von Stickoxiden bei schizophrenen Patienten gefunden wurden (Yilmaz *et al.* 2006), wird die Aussagekraft dieser Studien in Bezug auf die Schizophrenie angezweifelt (Bernstein *et al.* 2005). Auch der NO-Gehalt in den Leukozyten von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen ist vermindert (Srivastava *et al.* 2001). Während Egberongbe *et al.* (1994) keine NOS-positiven Neurone im humanen Septum fanden,

berichteten Blum-Degen *et al.* (1999) und Downen *et al.* (1999) von nNOS-Befunden in fetalen und adulten Hirnarealen (d. h. Substantia innominata, cerebralen Kortex, Ncl. accumbens und Ncl. subthalamicus). nNOS tritt in Verbindung mit Somatostatin, Neuropeptid Y, Parvalbumin, Calbindin und Calretinin in den Neuronen im temporalen Kortex auf, welche unterschiedliche Glutamat-Rezeptoren (NMDA-, AMPA- und Kainat-Rezeptoren) aktivieren (Gonzalez-Albo *et al.* 2001). Im Tierversuch mit Ratten haben Vruwink *et al.* (2001) nachgewiesen, dass Parvalbumin-Interneurone im cerebralen Kortex NO freisetzen. NO hat sowohl Verbindungen zum dopaminergen als auch zum serotonergen System und modifiziert die präfrontalen Funktionen bei schizophrenen Patienten (Reif *et al.* 2006). Im Tierversuch mit nNOS-knockout-Mäusen wurde gezeigt, dass sich durch eine Steigerung der D₁-Rezeptoren das Sozialverhalten verändert (Tanda *et al.* 2009). Atypische Neuroleptika beeinflussen nicht die nNOS (Tarazi *et al.* 2002), obgleich Risperidon NO im Plasma von schizophrenen Patienten senkt (Lee und Kim 2008).

1.9.5 Bedeutung der Catechol-O-Methyltransferase für die Schizophrenie

Zu den Kandidatengenen der Schizophrenie gehören Neuregulin-1 auf Chromsom 8p, Dysbindin auf Chromsom 6p, Regulator of G-protein signaling-4 (RGS4) auf Chromosom 1q, G72 auf Chromosom 13q und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) auf Chromosom 22q (Stefansson *et al.* 2002, Harrison und Owen 2003, Pearlman *et al.* 2004, Prathikanti und Weinberger 2005, Shirts und Nimgaonkar 2004, Weickert *et al.* 2004a, Williams und Owen 2004, Petryshen *et al.* 2005b, Weinberger 2005, Harrison und Weinberger 2005, Ross *et al.* 2006, Nicodemus *et al.* 2007, O'Tuathaigh *et al.* 2007, Schmitt *et al.* 2008a). Zwar wurden in einigen Studien (Floderus *et al.* 1981, Baron *et al.* 1984) in den Erythrozyten von schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen keine erhöhten COMT-Werte gemessen, in anderen Studien wurden bei schizophrenen Patienten (Philippu *et al.* 1981) und bei Frauen mit affektiven Erkrankungen (Cohen *et al.* 1970, Ebstein *et al.* 1976) jedoch signifikant erniedrigte COMT-Werte in den Erythrozyten gefunden. Patienten mit endogenen Depressionen (Shulman *et al.* 1978), aber auch schizophrene Patienten (Poitou *et al.* 1974, White *et al.* 1976) zeigen auch erhöhte COMT-Werte in den Erythrozyten. Einige Kopplungs- und Assoziationsstudien (Chen *et al.* 1996, Chen *et al.* 1999a, Collier und Li 2003, Chen *et al.* 2004b, Nieratsschker *et al.* 2010) und molekularbiologischen Untersuchungen (Karayiorgou *et al.* 1998, Liou *et al.* 2001, Norton *et al.* 2002, Williams *et al.* 2005) haben auch keine Verknüpfung zwischen COMT und Schizophrenie gefunden. Andere Studien, unter anderem auch Kopplungsstudien (Kunugi *et al.* 1997, de Chaldee *et al.* 1999, Chen *et al.* 2004c), Assoziationsstudien (Mas *et al.* 2009) und molekularbiologische Untersuchungen, wie PCR (Shifman *et al.* 2002), haben eindeutig die Assoziation zwischen COMT und Schizophrenie einerseits und bipolaren affektiven Erkrankungen andererseits (Shifman *et al.* 2004) belegt. Dennoch berichteten Okochi *et al.* (2009) in ihrer Meta-Analyse, dass nur bestimmte Endophänotypen der Schizophrenie mit COMT assoziiert sind, aber COMT nicht zur Entstehung von schizophrenen Erkrankungen beiträgt. COMT ist mit manischen

Einleitung

Symptomen bei schizophrenen Erkrankungen verbunden, die als komorbide Störgrößen wirken und die Ergebnisse beeinflussen können (DeRosse *et al.* 2006). Hingegen haben COMT und MAO (Monoaminoxidase) keine Assoziation zu suizidalem Verhalten (De Luca *et al.* 2005, De Luca *et al.* 2006). Patienten mit einem velo-kardio-fazialen Syndrom (VCFS) sind häufig von Schizophrenie betroffen. Die Ursache hierfür ist eine Mikrodeletion auf dem Chromosom 22q11.2, auf welchem sich das COMT-Gen befindet. Zwar ist die lösliche S-COMT-Variante für 95 % der gesamten Aktivität von COMT verantwortlich, aber COMT tritt häufiger im humanen Gehirn in der membrangebundenen (MB-COMT) als in der löslichen Form (S-COMT) auf (Rivett *et al.* 1983a, Lotta *et al.* 1995, Bray *et al.* 2003, Williams *et al.* 2007b). Zahlreiche Studien existieren über das Vorkommen von COMT im Zytoplasma von Neuronen und Gliazellen und im synaptischen Spalt von Ratten- und Mäusegehirnen (Alberici *et al.* 1965, Uretsky und Iversen 1970, Jarrott 1971, Broch und Fronnum 1972, Garbag *et al.* 1975, Kaplan *et al.* 1979, Rivett *et al.* 1983b, Kaakkola *et al.* 1987, Tokunaga und Ishikawa 1992, Tetsuo *et al.* 2004, Myöhänen *et al.* 2010), wobei in Rattengehirnen COMT sowohl in Astrozyten und Oligodendrozyten als auch in Neuronen vorkommt (Karhunen *et al.* 1995a, Karhunen *et al.* 1995b). Es ist aber sehr wenig über die Verteilung von COMT im humanen Hirngewebe bekannt. Während Wise *et al.* (1974) eine signifikante Reduktion in der Enzymaktivität von COMT im Diencephalon gefunden haben, ergaben die Studien von Cross *et al.* (1978) keine signifikanten Unterschiede in der Enzymaktivität von COMT im humanen Gehirn. Kastner *et al.* (1994) beschrieben erstmals eine COMT-Immunreaktion bei Neuronen und Gliazellen von humanem Post-mortem-Gefrierhirnmaterial. Matsumoto *et al.* (2003b) zeigten nicht nur das Vorkommen von COMT-mRNA (Messenger Ribonucleinsäure) im Striatum und präfrontalen Kortex, sondern in einer weiteren Studie (Matsumoto *et al.* 2003c) auch eine erniedrigte mRNA-COMT-Expression in den oberflächlichen Schichten (II/III) und eine erhöhte mRNA-COMT-Expression in den mittleren/tiefen Schichten (IV/V) des dorsolateralen präfrontalen Kortex. Homozygote Träger des COMT-Gens zeigen als Patienten mit schizophrenen Erkrankungen aggressiveres Verhalten als heterozygote Träger des COMT-Gens (Jones *et al.* 2001). Hosak (2007) sieht das COMT-Gen nicht als eines der Kandidatengene für neuropsychiatrische Erkrankungen an, aber den Val¹⁵⁸-Met-Polymorphismus, obgleich Tsai *et al.* (2004) keine Assoziation zwischen dem Val¹⁵⁸-Met-Polymorphismus und schizophrenen Erkrankungen bei chinesischen Patienten gefunden haben. Der COMT-Val¹⁵⁸-Met-Polymorphismus ist auch an den negativen Symptomen bei schizophrenen Erkrankungen beteiligt (Stefanis *et al.* 2004, Schürhoff *et al.* 2007). Der COMT -Val¹⁵⁸-Met- Polymorphismus hat in den oben genannten Arbeiten und in weiteren Studien (Wonodi *et al.* 2006, Diez-Martin *et al.* 2007, Schürhoff *et al.* 2007) einen Einfluss auf die phänotypische Ausprägung von Schizophrenie, der aber von der Arbeitsgruppe von Numata *et al.* (2007) nicht bestätigt wird. Beim COMT-Val¹⁵⁸-Met-Polymorphismus wird die Aminosäure Valin gegen Methionin ausgetauscht (Bray *et al.* 2003). Das Überwiegen der Aminosäuren Methionin (Met) oder Valin (Val) begünstigt bestimmte Phänotypen in der Schizophrenie (Bilder *et al.* 2002).

1.10 Genetik der Schizophrenie und bipolarer affektiver Erkrankungen am Beispiel des Chromosoms 22q

1.10.1 Genetik schizophrener Erkrankungen am Beispiel des Chromosoms 22q

Kopplungs- und Assoziationsstudien haben ergeben, dass die folgenden Chromosomenregionen 1q21-22, 5q21-33, 6p24-22, 6q21-25, 7q23, 8p22-21, 9q, 10p15-11, 13q32-34, 18p und 22q11-12 bei schizophrenen Erkrankungen involviert sind (Karayiorgou *et al.* 1995, Weinberger 1997a, Blouin *et al.* 1998, Brzustowicz *et al.* 1999, McMahon *et al.* 2001, Thakker und Carpenter Jr. 2001, Prasad *et al.* 2002, Berry *et al.* 2003, McGuffin *et al.* 2003, O'Donovan *et al.* 2003, Demirham und Tastemir 2003, Owen *et al.* 2004, Babovic-Vuksanovic *et al.* 2004, Perlman *et al.* 2004, Petronis 2004, Maziade *et al.* 2005, Petryshen *et al.* 2005a, Bogaert *et al.* 2006). Verwandte von schizophrenen und bipolaren affektiven Patienten haben ein erhöhtes Krankheitsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Tab. 2).

Wiederholungsrisiko für	Kozwillig Eineiig	Kozwillig Zweieiig	Verwandter 1.Grades	Allgemeinbevölkerung
Schizophrenie	40 - 65	0 - 30	5 - 10	0,5 - 1,0
Bipolare affektive Erkrankung	40 - 70	0 - 10	5 - 10	0,5 - 1,5

Tab. 2: Wiederholungsrisiko für Verwandte von Patienten mit einer bipolaren affektiven oder schizophrenen Störung gegenüber dem Risiko in der Allgemeinbevölkerung; Angaben in Prozent. (aus: Nöthen *et al.* 2004).

Die Inzidenz von Schizophrenie innerhalb einer betroffenen Familie hängt von der Anzahl der gemeinsamen Gene ab (Mirnics und Lewis 2001, Chakravati 2002), obschon einige Koppelungsstudien (Takahashi *et al.* 2003, Mowry *et al.* 2004) nicht ausgereicht hätten, einen Zusammenhang zwischen 22q11 und Schizophrenie herzustellen. Nichtsdestoweniger sind in vielen anderen Studien 22q11-Mikrodeletionen mit Schizophrenie assoziiert (Driscoll *et al.* 1992, Chow *et al.* 1994, Karayiorgou *et al.* 1995, Bassett *et al.* 1998, Bassett *et al.* 2000, Arnold *et al.* 2001, Murphy und Owen 2001, Williams *et al.* 2002, Bassett *et al.* 2003). Bei dem 22q11-Syndrom, auch bekannt als velo-kardio-faziales Syndrom (VCFS), handelt es sich um eine Mikrodeletion auf dem Abschnitt des Chromosoms 22q11.2, welche mit einer Häufigkeit von 1 : 2000 bis 1 : 4000 auftritt (Yan *et al.* 1998, Hoogendoorn *et al.* 2004, Williams und Owen 2004, Weksberg *et al.* 2005) und kognitive Defizite bei Kindern (Eliez *et al.* 2000a) und Erwachsenen (Bearden *et al.* 2004, van Amelsvoort *et al.* 2004a) oder neuropsychiatrische Erkrankungen bei Erwachsenen (wie schizophrene und bipolar affektive Störungen) verursachen kann (Pulver *et al.* 1994, Baker und Suske 2005, Simon *et al.* 2005). Trotzdem berichten Feinstein *et al.* (2002), dass sich Kinder mit VCFS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nicht signifikant hinsichtlich der Psychopathologie unterscheiden. Der Locus des 22q11-Deletionssyndrom umfasst 50 Gene mit polymorphen chromosomen-spezifischen „low copy repeats“. Die Mehrheit der Patienten hat eine identische Deletion mit einer Größe von drei Megabasen, obgleich weniger als 10 % der Fälle eine Größe von 1,5 bis 2,0 Megabasen besitzt (Shprinzen 2008).

Einleitung

Bei der Deletion handelt es sich um einen Crossing-over-Prozess zwischen zwei 240-kb low copy repeats (LCR22-2 und LCR22-4) auf dem Chromosomenabschnitt 22q11.2 (Karayiorgou und Gogos 2004, Hiori *et al.* 2005, Pavlicek *et al.* 2006). Sowohl das DiGeorge-Syndrom (DGS) als auch das CATCH 22-Syndrom werden durch eine hemizygote Deletion auf dem Chromosomenabschnitt 22q11 verursacht, wobei sich alle genannten Syndrome phänotypisch sehr ähnlich sind (Funke *et al.* 1997, Vataja und Elomaa 1998a, Kimber *et al.* 1999). Wenn bei einer schizophrenen Mutter mit einer 22q11.2-Deletion eine Terminüberschreitung des Geburtstermins (Übertragung) auftritt, wird für das Kind das Auftreten von Schizophrenie zusätzlich erhöht (Chow *et al.* 2003). Bei der 22q11-Deletion handelt es sich größtenteils um Neumutationen, obgleich 10 - 25 % über einen autosomal-dominanten Erbgang vererbt werden können (Bassett und Chow 1999, Digilio *et al.* 2003, Harris 2005). 22q11-Deletionen stellen den höchsten Risikofaktor zur Entstehung von Schizophrenie dar (Murphy 2002). Die Symptome einer 22q11-Deletion sind sehr unterschiedlich, was damit erklärt wird, dass die klinisch schweren Fälle von Patienten mit einer 22q11-Deletion durch das Zusammenwirken des COMT-Allels mit anderen Genloki verursacht werden (Li *et al.* 2000, Maynard *et al.* 2003, Liao *et al.* 2004, Carter 2006), was in einem Tiermodell mit Mäusen (fgf8 mutante Mäuse) bewiesen worden ist (Frank *et al.* 2002). In anderen Tiermodellen haben Kimber *et al.* (1998) und Puech *et al.* (2000) gezeigt, dass die heterozygoten Mäuse nicht für die phänotypischen Ausprägungen des VCFS verantwortlich sind. Die klinischen Symptome einer VCFS sind Kiefer-Gaumen-Spalte, Herzmissbildungen, Gesichtsdeformationen, Hypokalzämie, Lernstörungen und kognitive Defizite (Shprintzen *et al.* 1978, Goldberg *et al.* 1993, Gothelf *et al.* 2007a, Chow *et al.* 1999). Die schizophrenen Symptome unterscheiden sich nicht bei Patienten mit und ohne 22q11-Deletion (Bassett *et al.* 2003). Obwohl verschiedene Studien (Murphy *et al.* 1999, Liu *et al.* 2002) und zahlreiche Übersichtsarbeiten (Jurewicz *et al.* 2001, Murphy und Owen 2001, Arinami 2006) bei Patienten mit 22q11.2-Deletionen über ein erhöhtes Risiko (24 - 30 %) für Schizophrenie berichten, fanden Ivanov *et al.* (2003), dass Patienten mit VCFS nur ein Risiko von 0,6 % aufweisen, an Schizophrenie zu erkranken. Nichtsdestoweniger haben schizophrene Patienten im Kindesalter eine Prävalenz des VCFS von 6,4 % (Usiskin *et al.* 1999). Demgegenüber sind bei 1 - 2 % der Patienten mit schizophrenen Erkrankungen 22q11-Deletionen festgestellt worden (Sugama *et al.* 1999, Ivanov *et al.* 2003, Horowitz *et al.* 2005, Hoogendoorn *et al.* 2008). Hemizygotie findet sich bei 20 % der schizophrenen Patienten mit einer 22q11-Deletion (Gothelf *et al.* 1997). Bei hemizygoten Trägern des Genotyps Val¹⁵⁸Met präsentieren sich schon im Kindesalter kognitive Ausfälle (Shashi *et al.* 2006), welche bei schizophrenen Patienten im Erwachsenenalter fortbestehen (Arnold *et al.* 2001b, Tsai *et al.* 2003, Tunbridge *et al.* 2006). Patienten mit einer 22q11-Deletion und dem Met-Polymorphismus sind besonders von schizophrenen Erkrankungen betroffen (Graf *et al.* 2001, Baker *et al.* 2005a, Baker *et al.* 2005b). Eine Studie von Gothelf *et al.* (2007b) zeigt, dass Patienten mit dem 22q11-Deletions-Syndrom und kognitiven Defiziten vermehrt Regionen im Parietallappen rekrutieren, was mit den Ausfällen im präfrontalen Kortex im Zusammenhang steht. 22q11.2-Deletionen werden mit Hilfe der FISH-Methode diagnostiziert (Kelly *et al.* 1993, Pulver *et*

al. 1994, Lindsay *et al.* 1995, Gothelf *et al.* 1997, Bassett *et al.* 1998, Yan *et al.* 1998, Bassett *et al.* 2000), wobei entweder Blutproben oder eingefrorenes Post-mortem-Gehirngewebe als Untersuchungsmaterial verwendet wird (Chow *et al.* 1998, Yurov *et al.* 2001, Brown und Huntsman 2007). Andere Arbeitsgruppen haben in ihren Studien PCR- (polymerase chain reaction) bzw. eine qPCR-Methode (real-time quantitative PCR) verwendet, mit der sie Mikrodeletionen und Duplikationen bei Patienten mit dem 22q11-Syndrom nachweisen konnten (Waite *et al.* 2002, Periera *et al.* 2003, Weksberg *et al.* 2005). Bei der Mehrheit der Patienten mit 22q11.2-Deletionen (d. h. 90 %) ist eine drei MB-Region auf dem Chromosom 22 mit ungefähr 30 Genen betroffen (Carlson *et al.* 1997, Henwood *et al.* 2001, Yamagishi und Srivastava 2003), während nur 7 % der Patienten mit 22q11.2-Deletionen eine 1.5 MB-Deletion auf dem Chromosom 22 zeigen (Henwood *et al.* 2001). Bei Kindern, die zwar von einem 22q11-Deletions-Syndrom betroffen, aber nicht psychotisch (Shashi *et al.* 2004) oder an einem Aufmerksamkeitsyndrom (attention deficit hyperactivity disorder) erkrankt sind (Antshel *et al.* 2005), zeigte sich ein vergrößertes Corpus Callosum. Kinder mit 22q11.2-Deletionen haben vergrößerte Seitenventrikel, vergrößerte CSP, ausgedehnte Volumina des dorsolateralen präfrontalen Kortex und einen vergrößerten Ncl. caudatus (Eliez *et al.* 2002, Kates *et al.* 2004, Kates *et al.* 2005, Campbell *et al.* 2006, Beaton *et al.* 2010), wobei die graue, aber nicht die weiße Substanz signifikant verringert ist (Eliez *et al.* 2001a). Interventionen innerhalb dieser Untergruppe von Kindern können später im Erwachsenenalter das Risiko vermindern, an Schizophrenie zu erkranken (Gothelf *et al.* 2007). Schizophrene Patienten mit einer 22q11-Deletion präsentieren auch vergrößerte Seitenventrikel (Chow *et al.* 1999, Chow *et al.* 2003), ebenso Reduktionen in der grauen Substanz, im Frontal- und Temporallappen und im Hippokampus (Eliez *et al.* 2000b, Eliez *et al.* 2001b, Chow *et al.* 2003, Debbane *et al.* 2006, Gothelf *et al.* 2011), eine verringerte weiße Substanz (Barnea-Goraly *et al.* 2003), eine Asymmetrie (rechts < links) des Caput vom Ncl. caudatus (Sugama *et al.* 2000). Weiterhin wird eine 22q11.2-Deletion bei schizophrenen Erkrankungen von einer erhöhten Prävalenz eines CSP und anderen strukturellen Hirnveränderungen, wie Reduktionen im Cerebellum, einer verringerten Gyrfikation im Frontal- und Parietallappen, begleitet (Vataja und Elomaa 1998b, Chow *et al.* 1999, van Amelsvoort *et al.* 2001, Chow *et al.* 2002, Lee *et al.* 2003, van Amelsvoort *et al.* 2004b, Zinkstock und van Amelsvoort 2005, Schaer *et al.* 2006). Auch ist von Dysfunktionen im Gyrus cinguli bei unipolaren affektiven und schizo-affektiven Patienten mit 22q11.2-Deletionen berichtet worden (Reif *et al.* 2004a).

1.10.2 Genetik bipolarer affektiver Erkrankungen am Beispiel des Chromosoms 22q

Die Chromosomen 2p, 3p12-p14, 4p, 4p16, 6q, 8q, 10q22-q26, 11p, 12q23-q24, 13q, 15q14, 16p13, 16q, 18p, 18q, 21q22, 22q sind bei bipolaren affektiven Erkrankungen betroffen (Review von Berretini 2000, Berretini *et al.* 2001, Craddock und Jones 2001, Kelsoe *et al.* 2001, Schuhmacher *et al.* 2002, Reif *et al.* 2004b, Review von Hayden und Nurnberger Jr 2006) (siehe Abb. 2). Es sind nach einer Metaanalyse von Scott *et al.* (2009) diejenigen SNPs (single nucleotide polymorphism)

betroffen, die bei bipolaren affektiven Erkrankungen für die Neuroplastizität zuständig sind. 13q32-q33, 18p11-q11 und 22q12-q13 sind sowohl bei schizophrenen als auch bei bipolaren affektiven Erkrankungen involviert (Wildenauer *et al.* 1999, Berretini *et al.* 2001, Schuhmacher *et al.* 2002). Zwar beträgt die Prävalenz von bipolaren affektiven Erkrankungen in der Bevölkerung 1.5 %, aber Papolos *et al.* (1996) konnten in einer Studie zeigen, dass 64 % der Patienten mit velo-kardio-fazialelem Syndrom (VCFS) zugleich an bipolaren affektiven Störungen und 20 % der Patienten mit VCFS an Aufmerksamkeitsstörungen erkrankt waren. Obgleich Kopplungsstudien (Kelsoe *et al.* 2001) und molekular-biologische FISH-Untersuchungen (Arnold *et al.* 2001b) einen Zusammenhang zwischen bipolaren Störungen und dem Chromosom 22q11 ergeben, fanden einige Assoziationsstudien (Prata *et al.* 2006, Prata *et al.* 2009) keine Verknüpfung und andere Assoziationsstudien (Shifman *et al.* 2004, Hashimoto *et al.* 2005) wiederum einen Zusammenhang zwischen der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und bipolaren Störungen. Die Kandidatengene für bipolare affektive Erkrankungen sind der Serotonin-Transporter (hSERT), Serotonin 5HTA2A-Rezeptor, Tyrosin-Hydroxylase, Dopamin DRD-3-Rezeptor, Monoaminoxidase A (MAO-A), G72/G30, disrupted in schizophrenia-1 (DISC1), Neuregulin und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) (Farmer *et al.* 2001, Jones und Craddock 2001, Craddock *et al.* 2005, Burdick *et al.* 2007).

1.11 Tiermodelle der Schizophrenie am Beispiel von Hippokampus-läsionierten Ratten

Die bis auf den heutigen Tag nicht abschließend geklärte Frage, ob und wie weit Tiermodelle auf die Schizophrenie übertragen werden dürfen, ist möglicherweise nicht so schwer zu beantworten (Beretta und Benes 2006). Verschiedene Tiermodelle bei Ratten (Lipska und Weinberger 1995, Wood *et al.* 1997, Talamini *et al.* 1999, Hori *et al.* 2000, Kilts 2001, Bhardwaj *et al.* 2004, Lipska 2004, Bertrand *et al.* 2010), aber auch bei Affen (*Macca mulatta*) (Beauregard und Bachevalier 1996) eignen sich, um Symptome bei schizophrenen Erkrankungen wie verminderte Präpulsinhibition, gestörtes Sozialverhalten, kognitive und motorische Defizite nachzubilden sowie die Neuroentwicklungshypothese der Schizophrenie zu überprüfen (Talamini *et al.* 1999, Lipska und Weinberger 2002, Nadri *et al.* 2003, Ma und Leung 2004, McClure *et al.* 2004, Sprick *et al.* 2006). Neonatale Ratten, bei denen in der frühen Postnatalentwicklung eine ventrale Hippokampus-Läsion mittels Ibotensäure durchgeführt wurde, zeigen schwerere motorische Mängel gegenüber Ratten mit ventralen Hippokampus-Läsionen im späten Stadium (Wood *et al.* 1997, Angst *et al.* 2007). Nach neonatalen Läsionen des ventralen Hippokampus bei Ratten wurden eine verminderte Präpulsinhibition (Lipska *et al.* 1995a, Swerdlow und Geyer 1998, Swerdlow *et al.* 2000, Daenen *et al.* 2003, Le Pen *et al.* 2003, Bhardwaj *et al.* 2004), eine verringerte latente Inhibition (Greksch *et al.* 1999), ein verminderter Glutamatstoffwechsel (Le Pen *et al.* 2003), kognitive Defizite (Chambers *et al.* 1996, Lipska *et al.* 2002, Marquis *et al.* 2006), reduziertes Sozialverhalten (Sams-Dodd *et al.* 1997, Becker *et al.* 1999, Becker und Greksch 2000, Daenen *et al.* 2002, Macedo *et al.* 2008a) und vermindertes Lernverhalten (Le Pen *et al.* 2000,

Einleitung

Macedo *et al.* 2008b) gefunden. Es wurden auch eine erhöhte Konzentration von m-RNA der GABA-Rezeptoren im neoventralen Hippokampus (Mitchell *et al.* 2005), Zellveränderungen im Hippokampus, Ncl. accumbens (Bernstein *et al.* 2003a), im präfrontalen und entorhinalen Kortex (Bernstein *et al.* 1999, O'Donnell *et al.* 2002, Marquis *et al.* 2008) und eine vermehrte Anzahl von D₂-Rezeptoren (Flores *et al.* 1996a) in dopaminergen Regionen wie dem Ncl. accumbens und dem medialen präfrontalen Kortex (Flores *et al.* 1996b) festgestellt. Zusätzlich kam es zu Funktionsstörungen zwischen Hippokampus und präfrontalem Kortex (Bertolino *et al.* 2002) oder zwischen Hippokampus, Striatum, Ncl. accumbens und präfrontalem Kortex (Lipska und Weinberger 2002) und somit auch zu Dysfunktionen im medialen präfrontalen Kortex selbst (Wood *et al.* 2003). Des Weiteren wurden bei neonatalen Läsionen des ventralen Hippokampus bei Ratten Dopaminveränderungen im Ncl. accumbens (Lipska *et al.* 1992), eine Hyperaktivität von Dopamin im Striatum und im Ncl. accumbens (Mittleman *et al.* 1998, Bhardwaj *et al.* 2003) gefunden. Zusätzlich wurde bei neonatalen Läsionen des ventralen Hippokampus eine verringerte Expression von DAT mRNA in der Substantia nigra und im ventralen Tegmentum im Erwachsenenalter (Lipska *et al.* 2003a) und von D2R mRNA (Lipska *et al.* 2003b) festgestellt. Ratten mit ventralen Hippokampus-Läsionen im frühen Stadium zeigen Verhaltensdefizite, die auch bei schizophrenen Patienten auftreten (Wood *et al.* 1997). Ventrale Hippokampus-Läsionen bei adulten Ratten führen zu Veränderungen im Stoffwechsel von Dopamin (Chrapusta *et al.* 2003, Corda *et al.* 2006), von N-Acetylaspartat im präfrontalen Kortex (Bertolino *et al.* 2002) und von Glutamat (Schroeder *et al.* 1999) und auch zu Verhaltensstörungen (Halim und Swerdlow 2000), die im Fall von Dopamin über eine verringerte Anzahl von D₃-Rezeptoren im Ncl. accumbens und eine leicht angestiegene Reihe von D₂-Rezeptoren in den Basalganglien vermittelt werden (Flores *et al.* 1996a). Einige dieser Störungen, wie kognitive Defizite, konnten durch den Dopaminantagonisten Clozapin im Tierexperiment behoben werden (Sams-Dodd *et al.* 1997, Chung *et al.* 2004). Es sind außerdem alle Verhaltensänderungen, die mit Dopamin, NMDA bzw. Glutamat und GABA in Zusammenhang stehen, gestört (Lipska *et al.* 1993, Al-Amin *et al.* 2000, Lipska und Weinberger 2000, Lipska *et al.* 2002b, Alquicer *et al.* 2004, Mitchell *et al.* 2005). So sind zum Beispiel Interaktionen zwischen D₁- und D₂-Rezeptoren, aber auch NMDA-Rezeptoren für die Präpulsinhibition verantwortlich (Wan *et al.* 1996, Ralph-Williams *et al.* 2002, Shoemaker *et al.* 2005, Swerdlow *et al.* 2006). Eine gesteigerte Aktivität von Dopamin im Ncl. accumbens führt zu einer gestörten Präpulsinhibition (Rajakumar *et al.* 2004) und zu einer gesteigerten motorischen Aktivität von Ratten (Fang *et al.* 2007). Eine veränderte Präpulsinhibition von adulten Ratten ist aber auch mit einer erhöhten Dichte von Calretinin-positiven Neuronen im Gyrus dentatus begleitet (Greene *et al.* 2001), denn sowohl ventrale als auch dorsale Hippokampus-Läsionen beeinträchtigen die Präpulsinhibition (Zhang *et al.* 2002b). Neuronale Veränderungen und somit die neuronale Plastizität von adulten Ratten mit neonatalen ventralen Hippokampus-Läsionen sind auch im präfrontalen Kortex und im Ncl. accumbens unter anderem bei abgeänderter Präpulsinhibition festgestellt worden (Goto und O'Donnell 2003, Flores *et al.* 2005). Neonatale Läsionen des präfrontalen Kortex bei Ratten sind

angeblich nicht als Schizophrenie-Modelle geeignet (Lipska *et al.* 1995b, Lipska *et al.* 1998), obgleich die Gruppe von Flores *et al.* (1996b) gezeigt hat, dass nach neonatalen Läsionen des präfrontalen Kortex bei Ratten die D₂-Rezeptoren im Striatum und im limbischen Regionen signifikant erhöht sind. Verschiedene Gruppen konnten nach neurotoxischen Läsionen des medialen präfrontalen Kortex bei Ratten auch beweisen, dass die Präpulsinhibition (Swerdlow *et al.* 1995, Schwabe *et al.* 2004, Schneider und Koch 2005, Schwabe und Koch 2004) und diverse Verhaltensparameter wie Sozialverhalten (Schwabe *et al.* 2006) verändert sind. Bei Ratten in sozialer Isolation wurden nur geringe Veränderungen im dopaminergen System des medialen präfrontalen Kortex gefunden, was die Bedeutung der Präpulsinhibition im präfrontalen Kortex bei Ratten unterstreicht (Leng *et al.* 2004). Auch Läsionen im entorhinalen Kortex oder im mediodorsalen Thalamus von Ratten eignen sich als Schizophrenie-Modell (Seillier *et al.* 2003, Lipska *et al.* 2003c). Bei adulten Ratten mit Septum-Läsionen, insbesondere bei nichtcholinergen Läsionen im medialen Septum (Dwyer *et al.* 2007), zeigten sich signifikante Defizite im Arbeitsgedächtnis (van der Staay *et al.* 2006, Dwyer *et al.* 2007) und Verhaltensinhibitionen (Kemble und Strand 1977). Neben Dopamin spielt GABA für die Tiermodelle der Schizophrenie eine wichtige Rolle (Gisabella *et al.* 2005, Endo *et al.* 2007). Tiermodelle eignen sich auch, um die Wirksamkeit von Neuroleptika bei schizophrenen Erkrankungen zu untersuchen. Sowohl Risperidon als auch Clozapin verbessern die Präpulsinhibition und damit die positiven Symptome bei Ratten mit neonatalen ventralen Hippokampus-Läsionen (Rueter *et al.* 2004).

1.12 Zielsetzungen der Doktorarbeit

Die erwähnten Arbeiten in der Einleitung zeigen die funktionelle Bedeutung der Septumregion und des Fornix, aber auch von COMT bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen, weisen aber noch erhebliche Kenntnislücken auf.

1. Daher bestand die wichtigste Zielsetzung dieser Doktorarbeit darin, einerseits die Septumregion makroskopisch und andererseits die Septumkerne mikroskopisch an Post-mortem-Gehirnen aus der Magdeburger Hirnsammlung von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen, bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Erkrankungen und gematchten Kontrollfällen zu untersuchen.
2. Es war ein weiteres Ziel dieser Doktorarbeit, die morphometrischen Parameter des Fornix an Post-mortem-Gehirnen aus der Magdeburger Hirnsammlung von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen, Patienten mit bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Störungen im Vergleich zu gematchten Kontrollpersonen zu beschreiben.
3. Daher sollten die nNOS und Calretinin immunhistochemisch im humanen Septum dargestellt werden, um eventuelle Unterschiede bei Calretinin-immunreaktiven Neuronen von schizophrenen und affektiven Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen in den Septumkernen festzustellen, da zur Lokalisation der nNOS und des Calretinins im humanen Septum kaum Studien existieren.

Einleitung

4. Weiterhin sollte die COMT-Expression im frontalen Kortex bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen gegenüber Kontrollfällen untersucht werden.
5. Da weder makroskopische noch mikroskopische Studien zur Septumregion von Ratten nach neonatalen Läsionen des ventralen Hippokampus durch Ibotensäure und Kochsalzlösung existieren, war es ein weiteres Bestreben dieser Arbeit, die Septumregion von Ratten sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Magdeburger Hirnsammlung

Die untersuchten Post-mortem-Gehirne stammen von Patienten mit den Diagnosen Schizophrenie, unipolare depressive Erkrankungen sowie bipolare affektive Erkrankungen und umfassen eine entsprechende Anzahl von Gehirnen von neuropsychiatrisch unauffälligen Vergleichspersonen aus der Magdeburger Hirnsammlung mit Sterbezeitpunkten zwischen 1987 und 2002. Es wurden ausschließlich Patienten mit einer klinischen Falldokumentation und einer ausführlichen Medikamentenangabe für die letzten drei Monate vor dem Todeseintritt für die Studien ausgewählt. Ein Ethikvotum der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wurde eingeholt. Der Umfang der neuro-leptischen und antidepressiven Medikation der Patienten in den letzten drei Monaten vor Todeseintritt wurde aus den Krankenakten von Psychiatern ermittelt. Die klinischen Diagnosen nach den Kriterien von DSM IV und ICD-10 wurden von erfahrenen Psychiatern durch das Studium der Krankenunterlagen und die ausführliche Befragung von behandelnden Ärzten und Angehörigen gesichert. Neuropathologische Veränderungen in den Gehirnen (wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Morbus Pick) wurden von Neuropathologen ausgeschlossen. Die Kontrollgruppe schloss nur Probanden ein, die weder neurologische noch psychiatrische Erkrankungen aufwiesen.

2.2 Gewebsbehandlung

Nachdem der Hirnstamm und das Cerebellum entfernt worden waren, wurden die Gehirne in drei bihemisphärische koronar geschnittene Blöcke geteilt, nämlich in einen anterioren, mittleren und posterioren Block. Während der vordere Block bis zum Genu des Corpus Callosum reichte, umfasste der mittlere Block den frontalen, den temporalen und den parietalen Hirnlappen, einschließlich des Thalamus und des Hippokampus. Der posteriore Block bestand aus dem Okkzipitallappen. Die Hirnblöcke wurden für drei Monate in 10%iger Formalinlösung (pH = 7,0; T = 15-20 °C) fixiert und für drei Stunden unter fließendem Wasser gehalten. Danach erfolgte die Entwässerung der Gehirne über eine aufsteigende Alkoholreihe (60 % bis 96 %) für jeweils eine Woche und in 100 % Alkohol für jeweils zwei Wochen. Der Alkohol wurde täglich gewechselt. Anschließend wurden die Gehirne für eine Woche in Chloroform eingelagert, wobei das Chloroform täglich gewechselt wurde. Als letzter Schritt der Gewebsbehandlung erfolgte das Einbetten in Paraplast für vier Wochen. Das Einbettmedium Paraplast wurde wöchentlich gewechselt.

2.3 Histologische methodenkombinierte Markscheiden-Nissl-Färbung nach Heidenhain-Wölcke

Die Hirnschnitte wurden mit Xylollösung für jeweils 10 Minuten und einer absteigenden Alkoholreihe von 100 % bis 75 % für jeweils 5 Minuten entparaffiniert. Anschließend wurden nach der Spülung mit 70%igem Alkohol und Aqua dest. die Hirnschnitte in Eisenalaunlösung (50 g Ammonium-(III)-sulfat-Dodecahydrat auf 2000 ml Aqua dest.) eingebracht. Nach dem Spülen (2x) mit Aqua dest. wurden die Hirnschnitte in einer Farbelösung für insgesamt zwei Stunden inkubiert. Die Farbelösung bestand aus

2 g Lithiumcarbonat auf 200 ml Aqua dest., 20 g Hämatoxylin auf 200 ml 96%igem Alkohol und 0,6 g Natriumjodat auf 2 l Aqua dest. Danach erfolgte die Spülung in 70%igem Alkohol und Aqua dest. Die Hirnschnitte wurden danach mit Kresylviolett für zehn Sekunden differenziert (Spülung mit Aqua dest., Einbringen der Hirnschnitte in eine Eisessiglösung, die im 96%igen Alkohol hergestellt wurde, und eine Spülung mit Aqua dest. Danach erfolgte eine erneute Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe (96 % bis 100 %) für jeweils fünf Minuten und einer Fixierung in Xylol für jeweils 15 Minuten.

2.4 Post-mortem-Gehirne für die volumetrischen Studien des Cavum septi pellucidi und der Septumregion bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Für die morphometrischen Untersuchungen der Septumregion einschließlich des Cavum septi pellucidi (CSP) wurden die Hirnschnitte von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen, Patienten mit unipolaren depressiven Störungen, Patienten mit bipolaren affektiven Störungen und neuropsychiatrisch unauffälligen Vergleichspersonen randomisiert ausgewählt. Die Kontrollgruppe bildeten zehn Männer und sieben Frauen mit einem Durchschnittsalter von 54,6 Jahren (SD ± 9,7). Das mittlere Hirnvolumen betrug 1267 cm³ (SD ± 151) und die Autolyse-Zeit 36,0 h (SD ± 20,8). Die schizophrene Patientengruppe für die morphologischen Untersuchungen des CSP umfasste 19 Männer und 23 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 53,3 Jahren (SD ± 9,1) (Tab. 3 und Abb. 5). Das mittlere Hirnvolumen betrug 1237 cm³ (SD ± 143) und die Autolyse-Zeit 41,1 h (SD ± 21,6). Die schizophrene Patientengruppe für die Arbeiten zur Septumregion bestand aus elf Männern und neun Frauen mit einem Durchschnittsalter von 52,6 Jahren (SD ± 8,6). Das mittlere Hirnvolumen betrug 1257 cm³ (SD ± 142) und die Autolyse-Zeit 40,5 h (SD ± 21). Die Patientengruppe mit den affektiven Störungen umfasste elf Männer und neun Frauen mit einem Durchschnittsalter von 48,9 Jahren (SD ± 11,8). Das mittlere Hirnvolumen betrug 1257 cm³ (SD ± 142) und die Autolyse-Zeit 40,5 h (SD ± 21). Die demographischen Daten sind in Tab. 3 und Abb. 6 dargestellt. Der Schrumpfungsfaktor wurde für jedes Gehirn vor und nach der Dehydratation sowie nach der Einbettung in Paraplast bestimmt. Die planimetrisch ermittelten Hirnvolumina wurden mit dem jeweiligen Schrumpffaktor vervielfacht, um die Frischhirnvolumina abzuschätzen. Der Schrumpffaktor wurde nach folgender Formel berechnet, wobei keine Differenzen zwischen den drei Gruppen gefunden wurden:

$$VF = (A_1/A_2)^{3/2}$$

VF = Volumenschrumpfungsfaktor

A₁ = Schnittfläche vor der Behandlung

A₂ = Schnittfläche nach der Behandlung

Kontrollen		Affektive Störung	Schizophrenie	P-Wert
a) CSP	N = 17	N = 14	N = 42	
Alter (in Jahren)	54,6 ± 9,7	48,9 ± 11,8	53,3 ± 9,1	
Hirnvolumina (in cm ³)	1267 ± 151	1350 ± 135	1237 ± 143	0,96
Autolysezeit (in h)	36,0 ± 20,8	39,9 ± 23,4	41,1 ± 21,6	0,34
Krankheitsdauer		11,7 ± 7,6	21,2 ± 11,0	0,46
Schrumpffaktor	2,12 ± 0,16	2,28 ± 0,38	2,18 ± 0,34	
Häufigkeiten Männer/Frauen	10/7	7/7	19/23	0,438
b) Septumregion	N = 17	N = 14	N = 20	
Alter (in Jahren)	54,6 ± 9,7	48,9 ± 11,8	52,6 ± 8,6	
Hirnvolumen (in cm ³)	1267 ± 151	1350 ± 135	1257 ± 142	0,60
Autolysezeit (in Std.)	36,0 ± 20,8	39,9 ± 23,4	40,5 ± 21,0	0,98
Krankheitsdauer		11,7 ± 7,6	20,4 ± 11,3	0,51
Schrumpffaktor	2,12 ± 0,16	2,28 ± 0,38	2,19 ± 0,32	0,67
Häufigkeiten Männer/Frauen	10/7	7/7	11/9	

Tab. 3: Deskriptive Statistik der demographischen Daten (Mittelwerte ± SD) Kontrollpersonen, Patienten mit Schizophrenie und affektiven Erkrankungen für die morphometrische Studie der Septumregion.

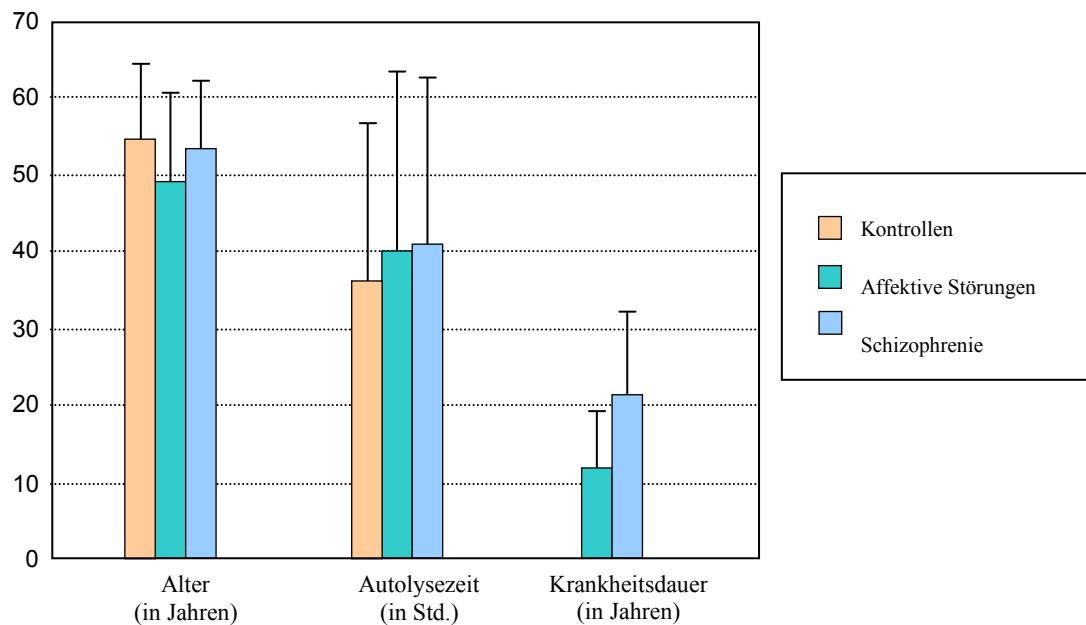


Abb. 5: Balkendiagramm für die demographischen Daten (Mittelwerte ± SD) von Kontrollpersonen und Patienten mit affektiven und schizophränen Erkrankungen für die morphometrische Studie des CSP.

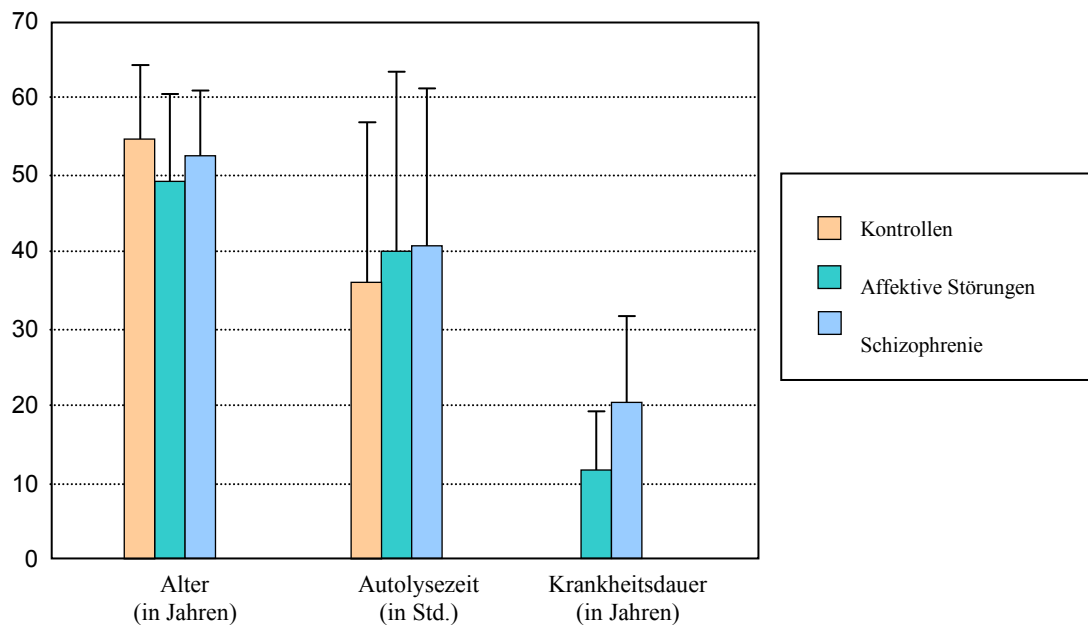


Abb. 6: Balkendiagramm für die demographischen Daten (Mittelwerte \pm SD) von Kontrollpersonen und Patienten mit affektiven und schizophrenen Erkrankungen für die morphometrische Studie der Septumregion.

2.5 Post-mortem-Gehirne für die morphologischen Studien des Fornix bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Hirnschnitte von 19 Patienten (elf männliche Patienten, acht weibliche Patientinnen) mit Schizophrenie, sieben Patienten mit unipolaren depressiven Störungen, neun Patienten mit bipolaren affektiven Störungen und 14 neuropsychiatrisch unauffälligen Vergleichspersonen mit Sterbezeitpunkten zwischen 1987 und 2002 wurden verwendet. Die Kontrollgruppe bestand aus acht Männern und sechs Frauen mit einem Durchschnittsalter von 53,64 Jahren ($SD \pm 9,61$). Das mittlere Hirnvolumen ergab $1280,71 \text{ cm}^3$ ($SD \pm 145,63$) und die Autolyse-Zeit 33,93 h ($SD \pm 20,68$). Die schizophrene Patientengruppe umfasste elf Männer und acht Frauen mit einem Durchschnittsalter von 51,37 Jahren ($SD \pm 7,85$). Das mittlere Hirnvolumen betrug 1295 cm^3 ($SD \pm 149,93$) und die Autolyse-Zeit 19 h ($SD \pm 10,64$). Die Gruppe mit den unipolaren depressiven Patienten bildeten zwei Männer und fünf Frauen mit einem Durchschnittsalter von 46,71 Jahren ($SD \pm 14,31$). Das mittlere Hirnvolumen betrug $1301,14 \text{ cm}^3$ ($SD \pm 137,41$) und die Autolyse-Zeit 37 h ($SD \pm 20,02$). Die Gruppe mit den bipolaren affektiven Störungen bestand aus sechs Männern und drei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 51,78 Jahren ($SD \pm 11,90$). Das mittlere Hirnvolumen betrug 1447 cm^3 ($SD \pm 148,74$) und die Autolyse-Zeit 47,44 h ($SD \pm 29,16$). Die demographischen Daten sind in Tab. 4 und Abb. 7 aufgeführt.

Kontrollen	Unipolare Depressive	Bipolare Affektive	Schizophrenie	p-Wert
N = 14	N = 7	N = 9	N = 19	
Alter (in Jahren) 53,64 ± 9,61	46,71 ± 14,31	51,78 ± 11,90	51,37 ± 7,85	0,543
Hirnvolumina (in cm ³) 1280,71 ± 145,63	1301,14 ± 137,41	1447 ± 148,74	1295 ± 149,93	0,054
Autolysezeit (in h) 33,93 ± 20,68	37,00 ± 20,02	47,44 ± 29,16	40,05 ± 19,90	0,546
Krankheitsdauer	3,60 ± 4,16	14,88 ± 7,68	19,00 ± 10,64	0,010
Schrumpffaktor 2,21	2,21	2,21	2,21	
Häufigkeiten Männer/Frauen 8/6	2/5	6/3	11/8	

Tab. 4: Statistik der demographischen Daten (Mittelwerte ± SD) von Kontrollpersonen, Patienten mit unipolaren depressiven Erkrankungen, Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen und Patienten mit schizophrenen Erkrankungen für die morphometrische Studie des Fornix.

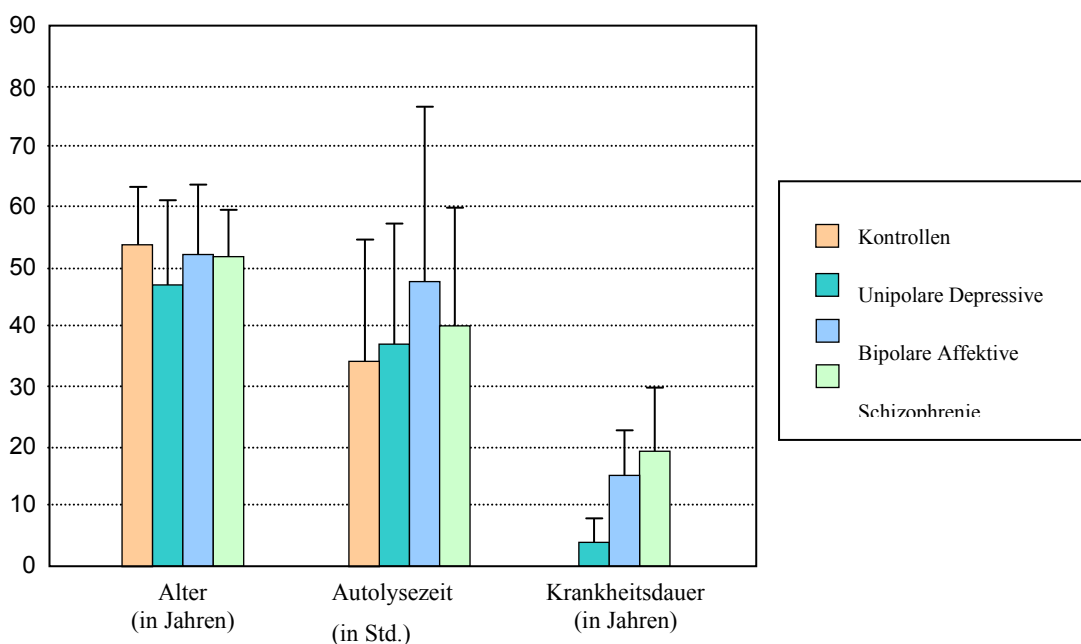


Abb. 7: Balkendiagramm für die demographischen Daten (Mittelwerte ± SD) von Kontrollpersonen und Patienten mit unipolaren depressiven, bipolaren affektiven und schizophrenen Erkrankungen für die morphometrische Studie des Fornix.

2.6 Gehirne für die morphometrische Studie des diagonalen Bands von Broca bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Die Kontrollgruppe bildeten zehn Frauen und sieben Männer mit einem Durchschnittsalter von 54,6 Jahren (SD ± 9,7). Das mittlere Hirnvolumen betrug 1267,23 cm³ (SD ± 151,06) und die Autolysezeit 36,0 Stunden (SD ± 7,85). Die schizophrene Patientengruppe für die morphometrischen Untersuchungen des diagonalen Bands von Broca bestand aus elf Frauen und fünfzehn Männern mit einem Durchschnittsalter von 53,9 Jahren (SD ± 9,3). Das mittlere Hirnvolumen betrug 1243,17 cm³ (SD ± 90,88) und die Autolysezeit 34,8 h (SD ± 19,0). Die Patientengruppe mit den affektiven Erkrankungen setzte sich aus sechs Männern und sechs Frauen zusammen. Das Durchschnittsalter

betrug 49,1 Jahre (SD ± 11,5), das mittlere Hirnvolumen 1375,8 cm³ (SD ± 128,1) und die Autolysezeit 39,4 h (SD ± 22,5) (Tab. 5 und Abb. 8).

Kontrollen		Affektive Erkrankungen	Schizophrenie	p-Wert
	N = 17	N = 12	N = 26	
Alter (in Jahren)	54,6 ± 9,7	49,1 ± 11,5	53,9 ± 9,3	0,292
Hirnvolumina (in cm ³)	1267,23 ± 151,06	1375,8 ± 128,1	1243,17 ± 90,88	0,039
Autolysezeit (in h)	36,0 ± 20,8	39,4 ± 22,5	34,8 ± 19,0	0,812
Krankheitsdauer	-	12,6 ± 7,5	19,0 ± 10,64	0,16
Schrumpffaktor	2,21	2,21	2,21	
Häufigkeiten Männer/Frauen	10/7	6/6	11/15	

Tab. 5: Statistik der demographischen Daten (Mittelwerte ± SD) von Kontrollpersonen, Patienten mit affektiven und schizophrenen Erkrankungen für die morphometrische Studie des diagonalen Bands von Broca.

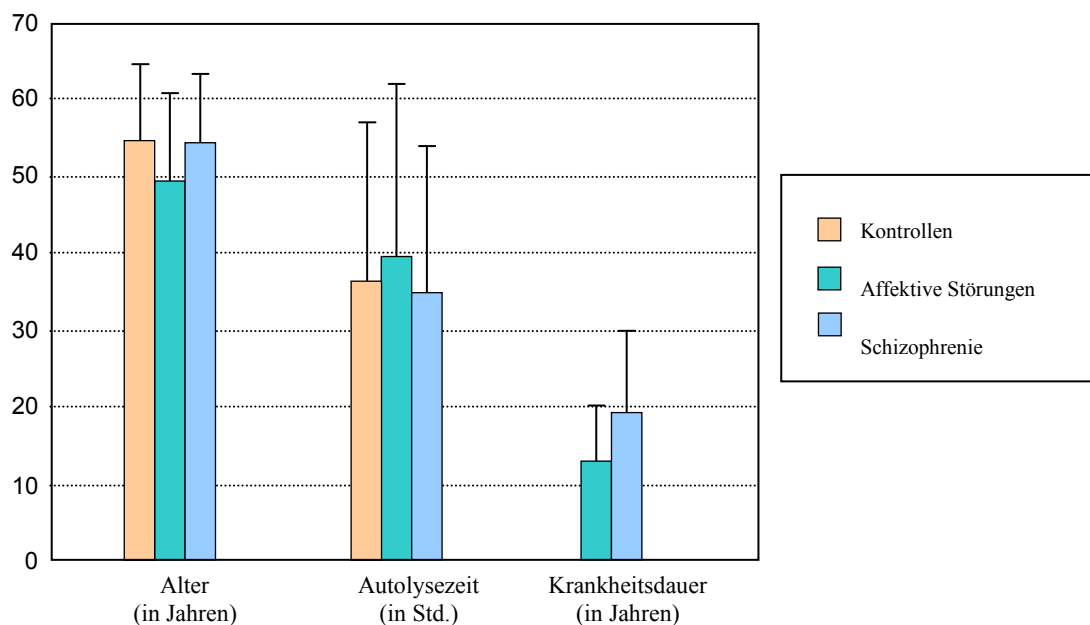


Abb. 8: Balkendiagramm für die demographischen Daten (Mittelwerte ± SD) von Kontrollpersonen, Patienten mit affektiven und schizophrenen Erkrankungen für die morphometrische Studie des diagonalen Bands von Broca.

2.7 Gehirne für die histopathologischen Studien der Septumkerne bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Die Kontrollgruppe setzte sich aus sechs Männern und acht Frauen mit einem Durchschnittsalter von 50,9 Jahren (SD ± 9,2) zusammen. Das mittlere Hirnvolumen betrug 1379,3 cm³ (SD ± 144,5) und die Autolyse-Zeit 32,9 h (SD ± 24). Die schizophrene Patientengruppe nach DSM-IV und ICD-10 Kriterien umfasste zehn Männer und sieben Frauen mit einem Durchschnittsalter von 52,4 Jahren (SD ± 8,1). Das mittlere Hirnvolumen betrug 1268,8 cm³ (SD ± 132,5) und die Autolyse-Zeit 41,2 h (SD ± 19,8). Die Patientengruppe mit unipolaren depressiven Störungen bildeten zwei Männer und sechs Frauen mit einem Durchschnittsalter von 42,6 Jahren (SD ± 12,4). Das mittlere Hirnvolumen ergab 1294,7 cm³ (SD ± 135,9) und die Autolyse-Zeit 34 h (SD ± 15,2). Die Patientengruppe mit

bipolaren affektiven Störungen bildeten drei Männer und fünf Frauen mit einem Durchschnittsalter von 50,8 Jahren (SD ± 11,9). Das mittlere Hirnvolumen betrug 1379,3 cm³ (SD ± 144,5) und die Autolyse-Zeit 32,9 h (SD ± 24). Die demographischen Daten sind in Tab. 6 und Abb. 9 dargestellt. Die vier Diagnosegruppen wurden sorgfältig nach Geschlecht, Alter, Autolysezeit und Gehirnvolumen (4-Gruppen-ANOVA: $p_{\text{Geschlecht}} = 0,47$, $p_{\text{Alter}} = 0,25$, $p_{\text{Gehirnvolumen}} = 0,43$, $p_{\text{Autolysezeit}} = 0,43$), Krankheitsbeginn (U-Test, Wilcoxon-Mann-Whitney, $p_{\text{schizophrene vs. unipolare}} = 0,085$, $p_{\text{schizophrene vs. bipolare}} = 0,017$, $p_{\text{bipolare vs. unipolare}} = 1,00$) und Erkrankungsdauer (U-Test, Wilcoxon-Mann-Whitney, $p_{\text{schizophrene vs. unipolare}} = 0,005$, $p_{\text{schizophrene vs. bipolare}} = 0,016$, $p_{\text{bipolare vs. unipolare}} = 0,19$) ausgewählt.

Kontrollen		Unipolare Depressive	Bipolare Affektive	Schizophrenie	p-Wert
	N = 14	N = 7	N = 8	N = 17	
Alter (in Jahren)	50,9 ± 9,2	42,6 ± 12,4	50,8 ± 11,9	52,4 ± 8,1	0,25
Hirnvolumina (in cm ³)	1266,8 ± 132,6	1294,7 ± 135,9	1379,3 ± 144,5	1269,3 ± 135,3	0,43
Autolysezeit (in h)	34,4 ± 17,3	34,0 ± 15,2	32,9 ± 24,0	41,2 ± 19,8	0,52
Krankheitsdauer	-	4,5 ± 4,4	15,1 ± 7,7	20,1 ± 11,5	
Schrumpffaktor	2,21	2,21	2,21	2,21	
Häufigkeiten Männer/Frauen	6/8	2/5	5/3	10/7	

Tab. 6: Statistik (Mittelwerte ± SD) der demographischen Daten von Kontrollpersonen, Patienten mit bipolaren affektiven, unipolaren depressiven und schizophrenen Erkrankungen für die histopathologische Studie der Setumkerne.

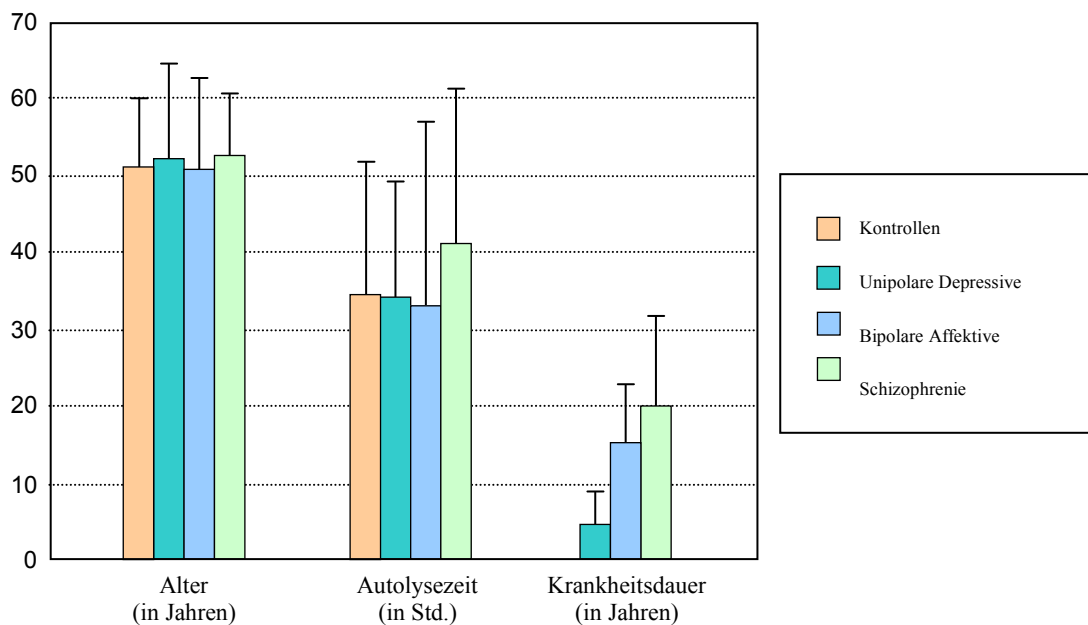


Abb. 9: Balkendiagramm der demographischen Daten (Mittelwerte ± SD) von Kontrollpersonen, Patienten mit bipolaren affektiven und unipolaren depressiven und schizophrenen Erkrankungen für die histopathologische Studie der Septumkerne.

2.8 Gehirne für die immunhistochemische Lokalisation von Calretinin in den Septumkernen bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Die Kontrollgruppe umfasste zwei Männer und vier Frauen mit einem Durchschnittsalter von 52,7 Jahren ($SD \pm 9,7$). Das Hirnvolumen ergab $1280,71 \text{ cm}^3$ ($SD \pm 145,63$) und die Autolyse-Zeit 36 h ($SD \pm 20,1$). Die Patientengruppe mit den affektiven Störungen (drei bipolare affektive und drei unipolare depressive Patienten) bestand aus vier Männern und zwei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 48,7 Jahren ($SD \pm 11,6$). Das mittlere Hirnvolumen betrug $1324,3 \text{ cm}^3$ ($SD \pm 150,3$) und die Autolyse-Zeit 29,2 h ($SD \pm 14,7$). Die schizophrene Patientengruppe bestand aus vier Männern und sechs Frauen mit einem Durchschnittsalter von 54,8 Jahren ($SD \pm 8,9$). Das mittlere Hirnvolumen betrug $1259,1 \text{ cm}^3$ ($SD \pm 149,7$) und die Autolyse-Zeit 31,7 h ($SD \pm 15,2$) (Tab. 7 und Abb. 10). Die drei Diagnosegruppen wurden sorgfältig nach Geschlecht, Alter, Autolyse-Zeit und Gehirnvolumen (3-Gruppen-ANOVA: $p_{\text{Geschlecht}} = 0,50$, $p_{\text{Alter}} = 0,50$, $p_{\text{Gehirnvolumen}} = 0,67$, $p_{\text{Autolysezeit}} = 0,77$), Krankheitsbeginn (U-Test, Wilcoxon-Mann-Whitney, $p_{\text{schizophrene vs. affektive}} = 0,12$) und Erkrankungsdauer (U-Test, Wilcoxon-Mann-Whitney, $p_{\text{schizophrene vs. affektive}} = 0,022$) ermittelt (Tab. 7 und Abb. 10).

Kontrollen		Affektive Störung	Schizophrenie	P-Wert
	N = 6	N = 6	N = 10	
Alter (in Jahren)	52,7 ± 9,7	48,7 ± 11,6	54,8 ± 8,9	0,50
Hirnvolumina (in cm ³)	1280,71 ± 145,63	1324,3 ± 150,3	1259,1 ± 149,7	0,67
Autolysezeit (in h)	36 ± 20,1	29,2 ± 14,7	31,7 ± 15,2	0,77
Krankheitsdauer		9,7 ± 6,8	23,7 ± 12,9	
Schrumpffaktor	2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,5	2,2 ± 0,2	
Häufigkeiten Männer/Frauen	2/4	4/2	4/6	

Tab. 7: Demographische Daten (Mittelwerte ± SD) von Kontrollpersonen, schizophrenen Patienten und affektiven Störungen für die Calretinin-immunhistochemische Studie der Septumkerne.

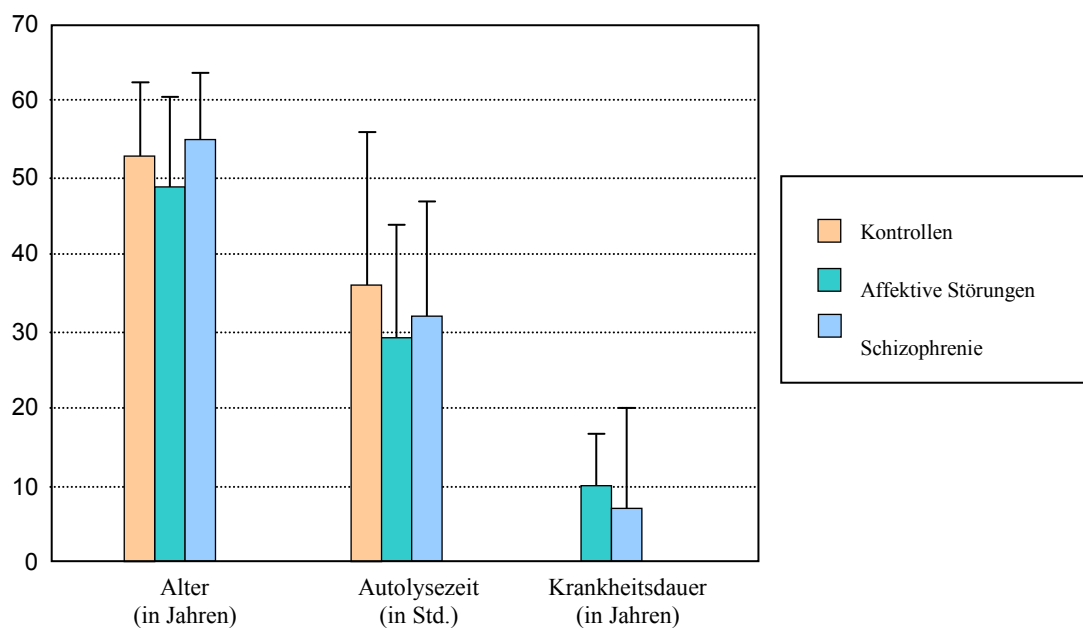


Abb. 10: Balkendiagramm der demographischen Daten (Mittelwerte ± SD) von Kontrollpersonen, schizophrenen Patienten und affektiven Störungen für die Calretinin-immunhistochemische Studie der Septumkerne.

2.9 Gehirne für die immunhistochemische Lokalisation der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) in verschiedenen Hirnarealen

Die Kontrollgruppe umfasste drei Männer und drei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 49,3 Jahren (SD ± 11,6). Das mittlere Hirnvolumen betrug 1331,9 cm³ (SD ± 153,2) und die Autolyse-Zeit 31,5 h (SD ± 2,9). Die schizophrene Patientengruppe bestand aus sechs Männern und zwei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 50,9 Jahren (SD ± 8,7). Das mittlere Hirnvolumen ergab 1319,5 cm³ (SD ± 129,9) und die Autolyse-Zeit 42,6 h (SD ± 26,9) (Tab. 8 und Abb. 11).

Kontrollen		Schizophrenie	p-Wert
	N = 6	N = 8	
Alter (in Jahren)	49,3 ± 7,5	50,9 ± 8,7	0,66
Hirnvolumina (in cm ³)	1331,5 ± 153,2	1319,5 ± 129,9	
Autolysezeit (in h)	31,5 ± 20,0	42,6 ± 26,9	0,58
Krankheitsdauer		15,9 ± 12,2	
Schrumpffaktor	2,21	2,21	
Häufigkeiten Männer/Frauen	3/3	6/2	0,49

Tab. 8: Statistik der demographischen Daten (Mittelwerte ± SD) von Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten für die COMT-immunohistochemische Studie in verschiedenen Hirnarealen.

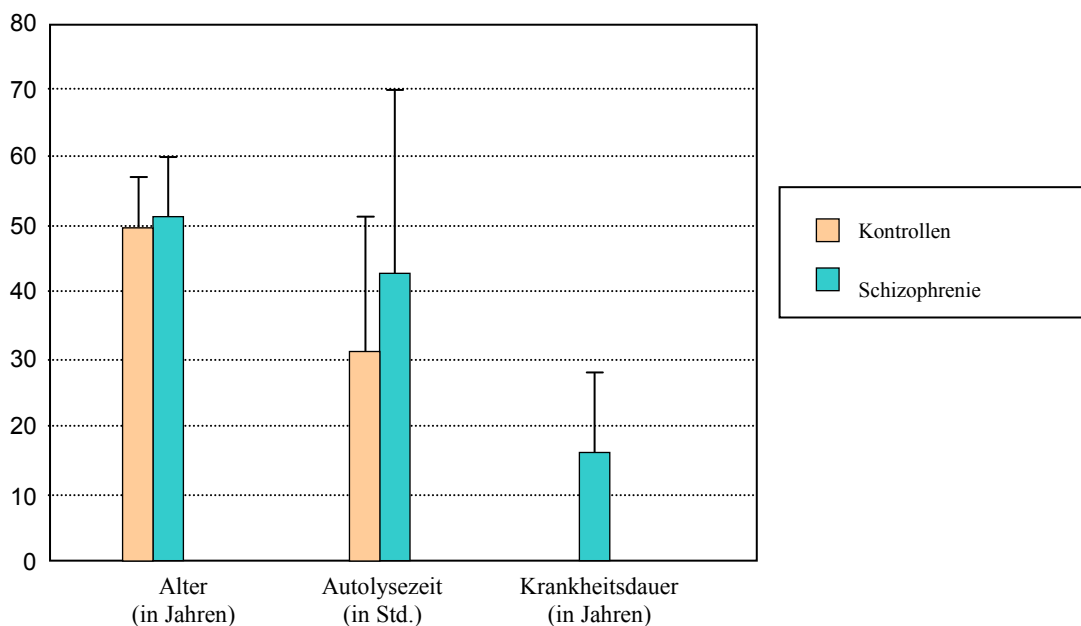


Abb. 11: Balkendiagramm (Mittelwerte ± SD) der demographischen Daten von Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten für die COMT-immunohistochemische Studie in verschiedenen Hirnarealen.

2.10 Hirnmateriale für die Studie an Ratten

Männliche, sieben Tage alte Sprague-Dawley-Ratten wurden für die Versuchsgruppe mit den Hippokampus-Läsionen mit Ibotensäure (N = 4) oder für die Hippokampus-Läsionen mit physiologischer Kochsalzlösung (Kontrollgruppe, N = 4) genommen. Die Tiere wurden am siebten Tag nach Geburt durch Hypothermie tief narkotisiert. Danach erfolgte mit einer Hamilton-Spritze (0.15 µl Kanüle) eine stereotaktische Läsion des Hippokampus (AP = -2,8 mm, ML= 3,5 mm, VD= 5,0 mm, relativ zum Bregma) mit Ibotensäure (Versuchsgruppe, IBS = 0,3 µg einer 15 µg/µl Lösung). Die Kontrollen erhielten physiologische Kochsalzlösung (Lipska *et al.* 1995a). Anschließend kamen die Jungtiere bis zur vierten Woche zurück zur Mutter. Im Alter von vier Wochen wurden die Jungtiere von der Mutter abgesondert und in gleichgeschlechtlichen Geschwistergruppen bis zum Ende der Experimente gehalten. Ein Hell-dunkel-Zyklus von zwölf Stunden wurde eingehalten. Das Licht schaltete sich um 6:00 Uhr mit zunehmender Lichtstärke ein und um 18:00 Uhr aus, wobei um 12:00 Uhr die höchste Lichtintensität erreicht war. Futter und Wasser standen frei zur Verfügung. Alle

Tierexperimente wurden entsprechend den Richtlinien des deutschen Tierschutzes durchgeführt. Im Alter von 215 Tagen wurden die Tiere getötet. Die Tiere sind vorher verhaltensbiologisch (soziale Interaktion) getestet worden. Danach wurden die Gehirne aus dem Kraniaum entnommen und im 2-Methylbutan-Bad mit Hilfe von Flüssigstickstoff bei -80 °C eingefroren. Nachher wurden die Gehirne auf eine Temperatur von -15 °C gebracht, um am Kryotom in 20 µm koronare Schnitte aufgeteilt zu werden.

2.11 Anatomische Abgrenzungen

2.11.1 Anatomische Abgrenzung der humanen Septumregion, des Fornix und des humanen diagonalen Bands von Broca

Die Bestimmung des Volumens der Septumregion einschließlich des CSP, des Fornix und des diagonalen Bands von Broca (vertikaler Abschnitt) erfolgte durch die Abgrenzung der betreffenden Regionen an Nissl-Myelin-gefärbten Hirnschnitten, wobei der Abstand zwischen den Hirnschnitten 1 mm betrug. Die abzugrenzenden Flächen der jeweiligen anatomischen Strukturen wurden mittels eines Overhead-Projektors mit einer 16-fachen Vergrößerung auf einen Schirm projiziert und anschließend planimetriert. Die Abgrenzungen der Septumregion erfolgten entsprechend den anatomischen Kriterien von Horvath und Palkovits (1987) und Mai *et al.* (1997). Die vordere Begrenzung der Septumregion ist das Genu des Corpus Callosum, die obere Demarkation der Balken des Corpus Callosum und als hintere Begrenzung der Septumregion dienen die Säulen (Crus) des Fornix. Die lateralen Abgrenzungen der Septumregion stellen die lateralen Ventrikel dar. Basal bilden der Ncl. accumbens und die Stria terminalis die Grenzen der Septumregion. Das CSP erstreckt sich vom Genu des Corpus Callosum bis zu den Säulen des Fornix und der Commissura anterior. Die anatomischen Abgrenzungen der Septumregion sind in den Abb. 12 A - D dargestellt. Die Abgrenzungen des Fornix und des diagonalen Bands von Broca (vertikaler Abschnitt) erfolgten nach den anatomischen Kriterien von Mai *et al.* (1997). Die anatomischen Abgrenzungen des Fornix sind in den Abb. 13 A - D abgebildet. Die vordere Umgrenzung des Fornix bilden die vordere Kommissur und die hintere Abgrenzung der Gyrus dentatus und der Hippokampus (CA2). Das Corpus Callosum ist die obere Demarkation und der mediodorsale Thalamus die untere Grenze. Das diagonale Band von Broca ist seitlich durch die medialen und fimbriale Septumkerne begrenzt. Alle Begrenzungen der Septumregion, des Fornix und des diagonalen Bands von Broca (vertikaler Abschnitt) wurden blind vorgenommen, d. h. dass beiden Untersuchern (Renate Stauch und Ralf Brisch) weder Diagnose noch Alter und Geschlecht bekannt waren. Für die Interraterreliabilität der Septumregion wurden vier Gehirne randomisiert untersucht, wobei die Interraterreliabilität für die Parameter des CSP 0,97 (Intraklassenkorrelationskoeffizient) und für die Parameter der Septumregion 0,98 (Intraklassenkorrelationskoeffizient) betragen. Für die Interraterreliabilität des Fornix wurden drei Gehirne randomisiert genommen, und die Interraterreliabilität ergab 0,95 (Intraklassenkorrelationskoeffizient). Für die Interraterreliabilität des humanen diagonalen Bands von Broca wurden drei Gehirne randomisiert ausgewählt, und die Interraterreliabilität betrug 0,97 (Intraklassenkorrelationskoeffizient).

Das Volumen der beteiligten Hirnstrukturen wird nach folgender Formel berechnet.

$$V = \sum_i V_i = \sum_i \left(\frac{(\text{Hirnschnitt}_i - \text{Hirnschnitt}_{i+1}) \cdot \overline{\text{Schnittdicke}}}{3} \cdot (A_i + \sqrt{A_i \cdot A_{i+1}} + A_{i+1}) \right)$$

Schnittdicke = mittlere Schnittdicke aller Schnitte

A_i = Kernfläche von Schnitt i

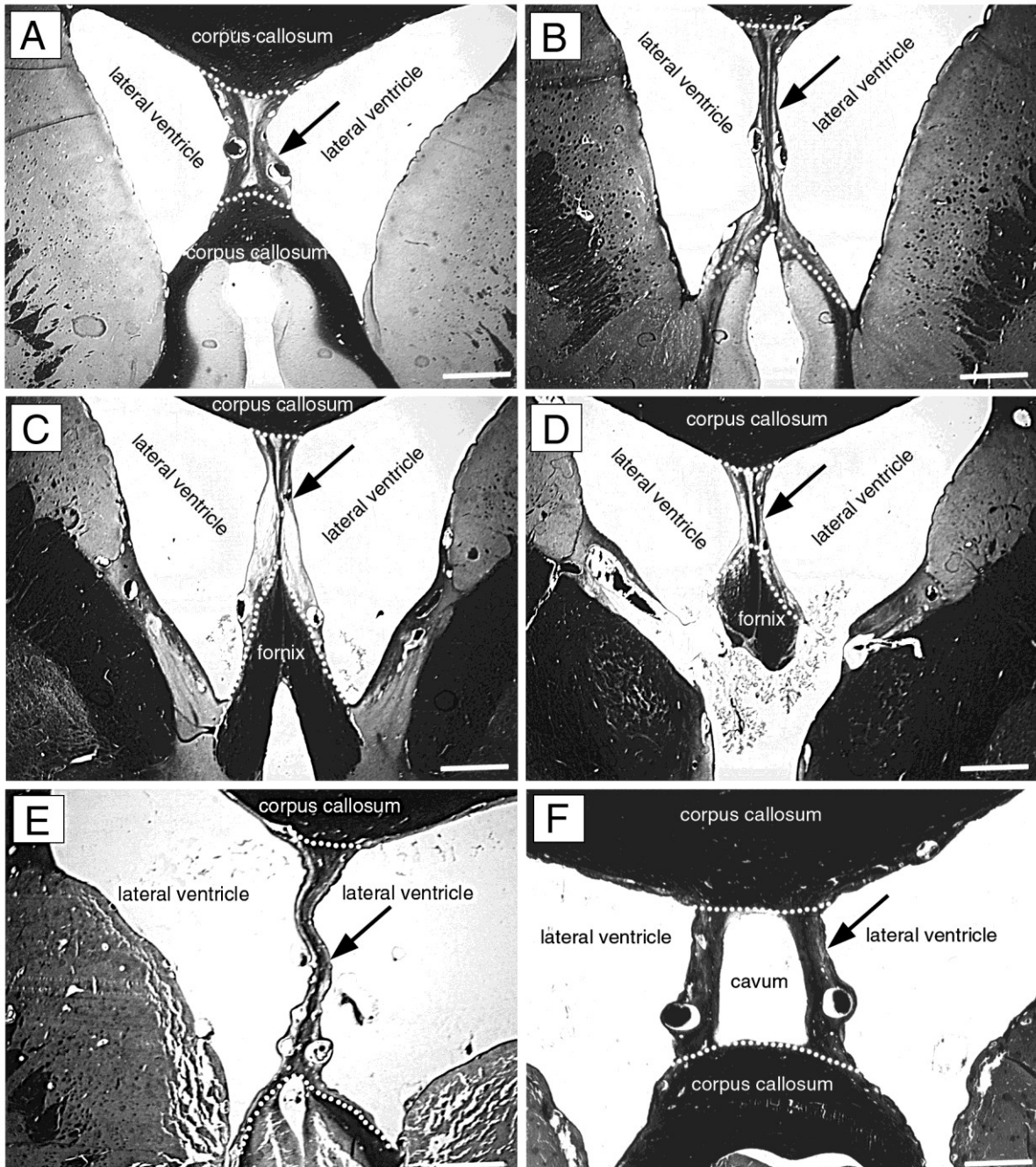


Abb. 12: (A - D) Begrenzung der Septumregion an Nissl-myelin gefärbten Ganzhirnschnitten von einem verstorbenen Patienten mit schizophrenen Störungen. Der Maßstab beträgt 3 mm. 1 (E - F): Nissl-myelin gefärbte Ganzhirnschnitte von verstorbenen Patienten mit schizophrenen Störungen ohne CSP und einem vergrößerten CSP. Der Maßstab beträgt 3 mm. Die Gesamtvergrößerung beträgt 25x. (aus: Brisch *et al.* 2007).

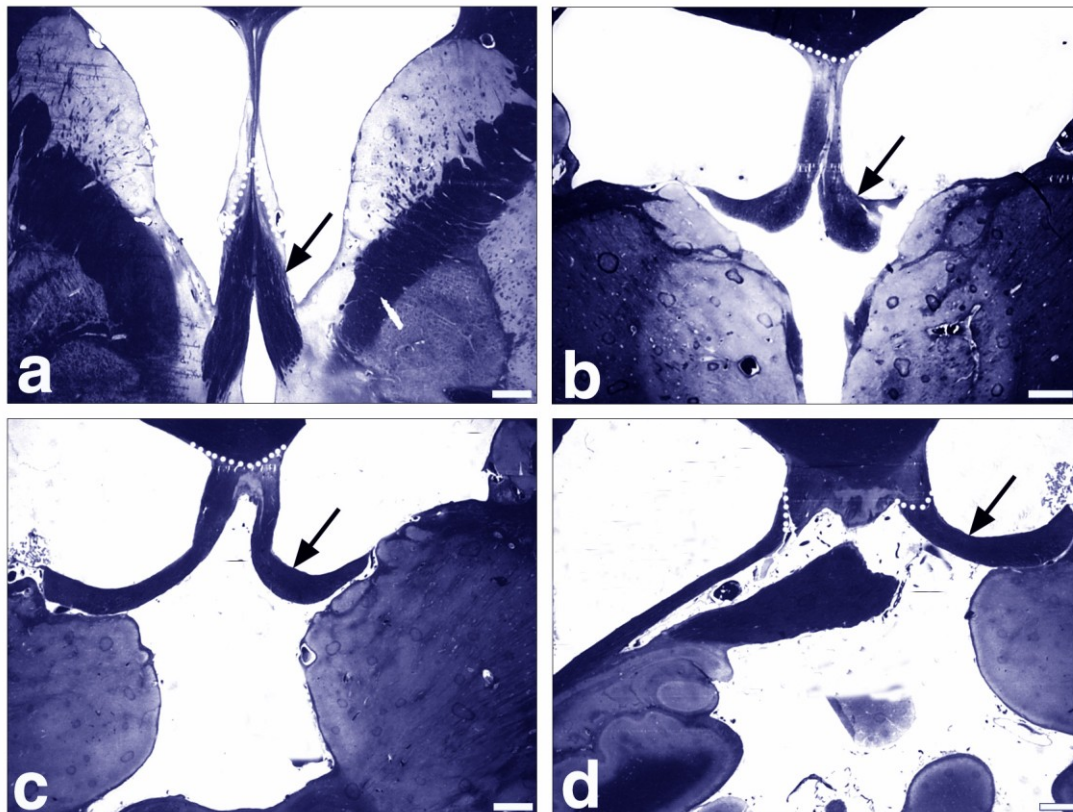


Abb. 13: (A - D) Begrenzung des Fornix an Nissl-myelin gefärbten Ganzhirnschnitten. Die durchschnittlichen Intervalle zwischen den Schnitten betragen 7 mm. Der Maßstab beträgt 2 mm. Die Gesamtvergrößerung beträgt 25x. (aus: Brisch *et al.* 2008).

2.11.2 Anatomische Abgrenzung der humanen Septumkerne und des frontalen Kortex

Die apparativen Voraussetzungen bildeten ein computergestütztes Bildanalysesystem, bestehend aus einem Mikroskop Leica „DMR BE“ mit einem Scanningtisch für das jeweilige Präparat, einer Mikroskopkamera „Kappa 15/03“ mit Direktmonitor, einem PC-System mit integriertem Framegrabber „PCimage-SRGB“ (Matrix-Vision-GmbH) und einer programmierbaren Bildverarbeitungssoftware „Digitrace“ (Imatec GmbH). Die Datenerfassung begann mit der Justierung des Präparates auf das Zentrum des Zielgebietes (d. h. Septumkerne und frontaler Kortex), gefolgt von einem automatischen Bildeinzug eines Bildrasters, zusammengesetzt aus 7 x 5 Einzelbildern symmetrisch zum Zentrum. Durch die Kombination der Bilder wurde ein lückenloses Panoramabild (22,0 mm x 15,9 mm) erstellt und anschließend erfolgten die manuellen Abgrenzungen der diversen humanen Septumkerne nach Horvarth und Palkovits (1987) und Mai *et al.* (1997) auf dem Bildschirm (Abb. 22A - C) sowie die manuellen Umgrenzungen des frontalen Kortex nach Mai *et al.* (1997). Die jeweiligen abgegrenzten Flächen der humanen Septumkerne und des frontalen Kortex wurden in Zählkammern vom Digitrace-Computerprogramm aufgegliedert, wobei das Digitrace-Computerprogramm nach dem Zufallsprinzip in Abhängigkeit von der jeweiligen Fläche eine bestimmte Anzahl von Zählkammern auswählte. Es wurde nach der dreidimensionalen Zählmethode des optischen Disektors gezählt. Der optische Disektor hat die folgenden Maße bezüglich der x -, y -, z -Achsen

Material und Methoden

-139,4 μm x 139,4 μm (x,y), 10 μm (z)-und eine Schutzzone von jeweils 3 μm jeweils oben und unten (Abb. 14A und 14B). Zellen, die sich in der Zählkammer auf der linken oder der unteren Begrenzung befanden, wurden nicht mitgezählt. Die bei der quantitativen Analyse verwendete Objektiv-Vergrößerung betrug 40x bei den humanen Septumkernen und in der grauen Substanz des frontalen Kortex. Bei den histopathologischen Untersuchungen der humanen Septumkerne wurden zusätzlich die Neuronenflächen auf dem Bildschirm umfahren. Die Volumenzelldichte ist der Volumenanteil der Zellen pro Volumeneinheit des Gewebes. Die Volumenzelldichte wurde nach folgender Formel berechnet:

Zelldichte = Anzahl der Zellen/Messfeldgröße x Schnittdicke

Schnittdicke = $18,7 \pm 1,1 \mu\text{m}$

Messfeldgröße = $139,4 \mu\text{m} \times 139,4 \mu\text{m} = 1942 \mu\text{m}^2$

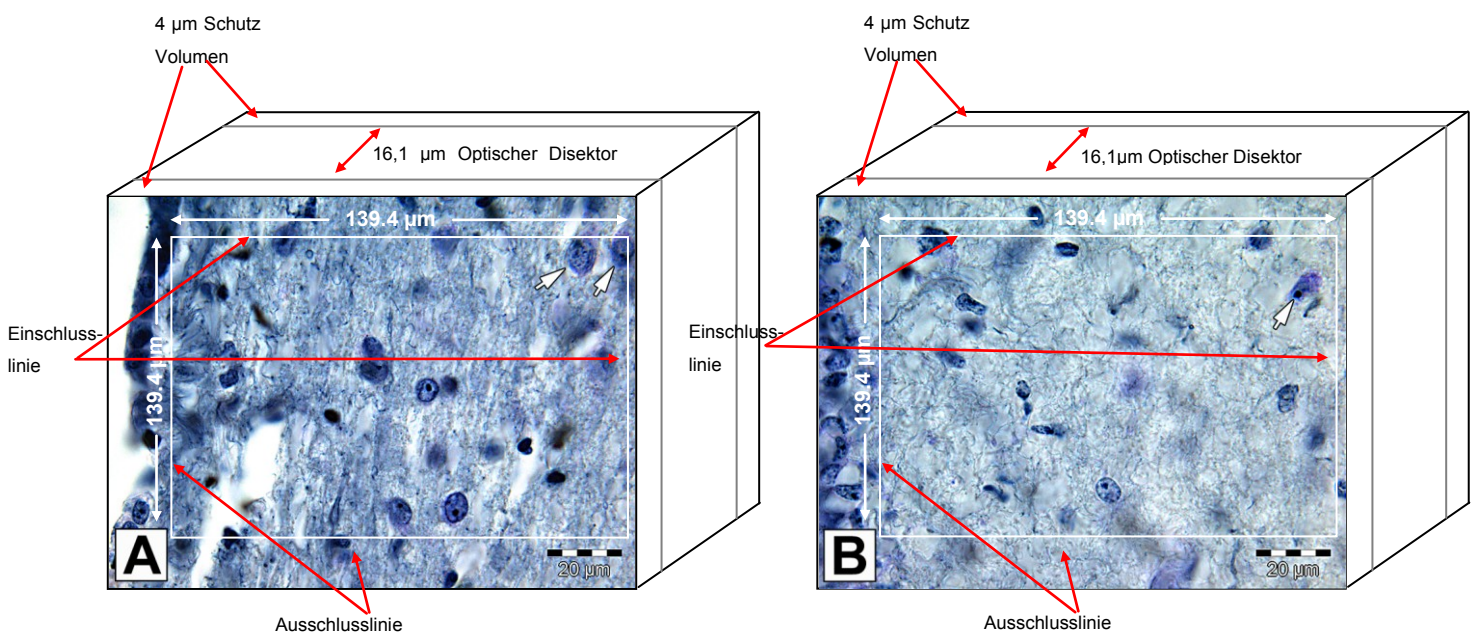


Abb. 14: Dreidimensionale optische Disektor-Zählmethode im lateralen Septumkern von (A) Kontrollpersonen und (B) bipolaren affektiven Patienten. Die Gesamtvergrößerung beträgt 1000x (aus: Brisch *et al.* 2011).

Für die Messungen der histopathologischen Studien an humanen Post-mortem-Gehirnen wurden zehn Zählkammern für jeden Septumkern pro Seite (Abb. 21), für die Messungen der Calretinin-immunohistochemischen Studien 100 Zählkammern für jeden Septumkern pro Seite (Abb. 27) ausgewählt. Für die Interraterreliabilität der Septumkerne wurden acht Gehirne und für die Interraterreliabilität vier Gehirne wahllos ausgesucht. Die Interraterreliabilität betrug 0.79 für die neuronale Dichte und 0,82 für die Neuronenfläche (Intraklassenkorrelationskoeffizient). Die Interraterreliabilität ergab 0,81 für die neuronale Dichte. Für die Interraterreliabilität bei den Calretinin-immunohistochemischen Studien wurden drei Gehirne randomisiert ausgesucht, wobei sich

eine Interraterreliabilität von 0,96 (Intraklassenkorrelationskoeffizient) ergab. Für die Interraterreliabilität der COMT wurden drei Gehirne und für die Intraraterreliabilität der COMT fünf Gehirne zufällig ausgewählt. Die Interraterreliabilität betrug 0,94 (Intraklassenkorrelationskoeffizient) und die Intraraterreliabilität ergab 0,92 (Intraklassenkorrelationskoeffizient).

2.11.3 Anatomische Abgrenzung der Septumkerne an Ratten

Über ein Olympus-Mikroskop, das mit einer Kamera verbunden war, wurden die Rattenhirnschnitte in einen Computer eingelesen. Am Bildschirm wurden die Umrisse der Septumkerne der Ratten nachgezeichnet. Die Daten wurden mit Hilfe der Digitrace-Software weiterverarbeitet. Die manuellen Abgrenzungen des Septums von Ratten wurden nach den stereotaktischen Kriterien von Pellegrino *et al.* (1979) (Abb. 37) vorgenommen. Die obere Begrenzung des Rattenseptums bildet das Corpus Callosum und die untere Demarkation der Ncl. accumbens und die vordere Kommissur. Das Rattenseptum ist nach posterior durch den Fornix begrenzt. Für die Intraraterreliabilität des Septums von Ratten wurden drei Gehirne zufällig ausgewählt. Die Intraraterreliabilität für die Planimetrie des Septums von Ratten betrug 0,88 (Intraklassenkorrelationskoeffizient). Die jeweilige abgegrenzte Fläche des Septums von der Ratte wurde in Zählkammern vom Digitrace-Computerprogramm aufgeteilt, wobei das Digitrace-Computerprogramm nach dem Zufallsprinzip in Abhängigkeit von der jeweiligen Fläche eine bestimmte Anzahl von Zählkammern auswählte. Es wurde nach der dreidimensionalen Zählmethode des optischen Disektors gezählt. Für die Messungen der Neuronendichte im Rattenseptum wurden 20 Zählkammern für jeden Septumkern pro Seite zufällig ausgewählt. Zwar konnte der Ncl. triangularis makroskopisch zur Volumenbestimmung abgegrenzt werden, aber zur Bestimmung der neuronalen Zelldichte war der Ncl. triangularis in zwei von vier Ratten der Kontrollgruppe und in den gesamten vier Ratten der Versuchsgruppe mikroskopisch zerstört. Für die Intraraterreliabilität der Neuronendichte in den Septumkernen von Ratten wurden drei Gehirne randomisiert ausgewählt. Die Intraraterreliabilität der Neuronendichte in den Septumkernen ergab 0,97 (Intraklassenkorrelationskoeffizient).

2.12 Nachweis von Calretinin

Die Hirnschnitte wurden entparaffiniert (siehe oben) und mit Aqua dest. für jeweils 2 x 10 Minuten gespült. Anschließend erfolgte eine Spülung mit einem 1%igen H₂O₂ - 10%igen Methanol/PBS-Gemisch. Nach einer erneuten Spülung mit PBS wurden die Ganzhirnschnitte in eine 5%ige BSA-Lösung eingelegt (mit einer Inkubationszeit von einer Stunde in einer feuchten Kammer). Hinterher wurde ein aus einem Kaninchen gewonnenes polyklonales Antiserum (Swant, Bellinzona, Schweiz, Code No: 7699/4) als primärer Antikörper in einer Verdünnung von 1 : 500 auf die Hirnschnitte aufgetragen, wobei sich die Lösung aus 20 µl Calretinin-Antikörper, 10 ml PBS, 40 µl Triton und 200 µl Ziegennormalserum zusammensetzte. Die Hirnschnitte wurden für 48 Stunden bei 4 °C in einer feuchten Kammer inkubiert und danach mit PBS für jeweils 2 x 10 Minuten gespült. Danach wurde der sekundäre Antikörper (Ziegen-Antikaninchen-Immunglobulin E 0432, Dako, Dänemark) mit

einer Verdünnung von 1 : 100 aufgetragen und für 48 Stunden in einer feuchten Kammer inkubiert und erneut mit PBS gespült (2 x 5 Minuten). Streptavidin wurde mit einer Verdünnung von 1 : 100 (Streptavidin-Biotin-Peroxidase Komplex, RPN 1051, Batch 177351, Amersham Biosciences, Germany) auf die Schnitte aufgetragen, wobei Streptavidin als Markierungsantikörper diente. Hinterher wurden die Schnitte für eine Stunde in einer feuchten Kammer inkubiert und erneut mit PBS gespült (2 x 10 Minuten). Anschließend kam es zur Verstärker-methode-DAB-Ammonium-nickelsulfat-Färbereaktion, wobei 0,5 g Ammoniumnickelsulfat und 0,0123 g DAB in 25 ml PBS-Sigma gelöst wurden. 250 µl 1%iges H₂O₂ wurden hinzugegeben. Danach wurden die Schnitte mit Aqua dest. (2 x 5 Minuten) und in einer aufsteigenden Alkoholreihe gespült (Bernstein *et al.* 2004).

2.13 Neuronale Stickoxidsynthase

2.13.1 Gewebsbehandlung und immunhistochemischer Nachweis von neuronaler Stickoxidsynthase nach der „Leipziger Methode“

Das Hirnmaterial aus dem Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung der Universität Leipzig (Abteilung für Neuroanatomie: Prof. Dr. T. Arendt) wurde vollkommen unterschiedlich behandelt. Die Hirnblöcke wurden aus der basalen Vorderhirnregion genommen und in eine Lösung bestehend aus 4 % Paraformaldehyd und 0,5 % Glutaraldehyd in 0,1 M Phosphatpuffer (pH 7,4) für vier Tage eingetaucht. Anschließend wurden die Hirnblöcke in 15 % Sukrose in PBS für 24 Stunden eingetaucht, gefolgt von einem Eintauchen in 30 % Sukrose in PBS für 48 Stunden. Danach wurden koronare Hirnschnitte mit einer Schnittdicke von 40 µm am Gefriermikrotom geschnitten. Anschließend erfolgte die weitere immunhistochemische Aufbereitung, indem die Hirnschnitte durch 2 % Methanol für 24 Stunden präinkubiert wurden. Durch die Inkubation in 0,3 % Magermilch, 0,1 % Gelatine (Sigma), TBS (pH 7,4) und 0,1 % Ziegennormalserum für 48 Stunden wurden die unspezifischen Bindungsstellen blockiert. Danach wurden die Hirnschnitte mit den primären Antikörpern für 24 Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert. Ein aus dem Kaninchen gewonnenes polyklonales anti-nNOS Antiserum als primärer Antikörper (Kaninchen anti-nNOS) wurde auf die Hirnschnitte aufgetragen. Danach wurde der primäre Antikörper durch das Ziegen-Antikaninchen-Immunglobulin mit einer Verdünnung von 1 : 1000 detektiert, wobei das Reaktionsprodukt durch das Chromogen 3,3'-Diaminobenzidin sichtbar gemacht wurde. Zu Kontrollzwecken wurde der primäre Antikörper durch Puffer ersetzt (Bernstein *et al.* 2004).

2.13.2 Immunhistochemischer Nachweis von neuronaler Stickoxidsynthase (nNOS) nach der „Magdeburger Methode“

Zehn Gehirne wurden immunhistochemisch nach der „Magdeburger Methode“ behandelt. Ein aus einem Kaninchen gewonnener polyklonaler Antikörper (Eurodiagnostica) wurde verwendet. Die endogenen Peroxidasen wurden durch Präinkubation der Schnitte in H₂O₂ und Methanol inaktiviert. Anschließend erfolgte die Spülung mit PBS-Puffer (Säure-Basen-Puffer). Das n-NOS-Antiserum wurde mit einer Verdünnung von 1 : 2000 auf die Hirnschnitte aufgetragen und für 48 Stunden in

einer feuchten Kammer bei 7 °C inkubiert. Dann wurde die ABC-Methode (Avidin-Biotin-Komplex) angewandt, wobei das Reaktionsprodukt durch das Chromogen 3,3'-Diaminobenzidin sichtbar gemacht wurde. Zu Kontrollzwecken wurde das primäre Antiserum durch einen mit einem Stickoxidsynthase-Protein präabsorbierten Antikörper ersetzt, was zu einem Wegfall der spezifischen Immunreaktion führte (Bernstein *et al.* 2004). Drei der in Magdeburg untersuchten Gehirne wurden in unserem Labor immunhistochemisch nach der „Leipziger Methode“ des Paul-Flechsig-Institutes für Hirnforschung der Universität Leipzig behandelt (Abschnitt 4.6 der Diskussion).

2.14 Immunhistochemischer Nachweis der Catechol-O-Methyltransferase (COMT)

Die Paraffinschnitte wurden entparaffiniert, indem die Schnitte in Xylol (2 x 10 Minuten), in einer absteigenden Alkoholreihe (1 x 5 Minuten in 100%igem Alkohol, 1 x 5 Minuten in 96%igen Alkohol, 1 x 5 Minuten in 80%igem Alkohol, 1 x 5 Minuten in 70%igem Alkohol, 1 x 5 Minuten in 60%igem Alkohol) und in Aqua dest. (2 x 5 Minuten) getaucht wurden. Danach wurden die Hirnschnitte mit PBS-Puffer (2 x 5 Minuten) gespült. Anschließend wurde Normalserum der Ziege mit einer Verdünnung von 1 : 10 in PBS auf die Hirnschnitte aufgetragen, und die Hirnschnitte wurden für eine Stunde bei Zimmertemperatur in einer feuchten Kammer inkubiert. Das Normalserum dient zur Reduzierung der Hintergrundfärbung. Ein aus einem Kaninchen gewonnener polyklonaler Antikörper wurde als primärer Antikörper (rabbit anti-COMT polyclonal antibody AB 5873, Chemicon, CA, USA) mit einer Verdünnung von 1 : 200 in PBS auf die Hirnschnitte aufgetragen und für 48 Stunden in einer feuchten Kammer bei 4 °C inkubiert. Die genaue Zusammensetzung war 10 ml PBS-Sigma, 40 µl Triton, 200 µl Ziegennormalserum und 50 µl COMT-Antikörper. Triton erhöht die Permeabilität der Zellmembran und beschleunigt somit die Antikörper-Antigen-Bindung in der Zelle. Das Ziegennormalserum deckt unspezifische Bindungsstellen ab. Anschließend wurde der sekundäre Antikörper (goat anti-rabbit immunoglobulins E 0432, Dako, Dänemark) mit einer Verdünnung von 1 : 100 aufgetragen und für 48 Stunden in einer feuchten Kammer inkubiert und erneut mit PBS gespült (2 x 5 Minuten). Streptavidin wurde mit einer Verdünnung von 1 : 100 (Streptavidin-Biotin-Peroxidase Komplex, RPN 1051, Batch 177351, Amersham Biosciences, Germany) auf die Schnitte aufgetragen, wobei Streptavidin als Markierungsantikörper dient. Danach wurden die Schnitte für eine Stunde in einer feuchten Kammer inkubiert und erneut mit PBS gespült (2 x 10 Minuten). Daraufhin kam es zur Verstärker-methode-DAB-Ammoniumnickelsulfat Färbereaktion, wobei 0,5 g Ammoniumnickelsulfat und 0,0123 g DAB in 25 ml PBS-Sigma gelöst wurden. 250 µl 1%iges H₂O₂ wurden hinzugegeben. Danach wurden die Schnitte mit Aqua dest. (2 x 5 Minuten) und in einer aufsteigenden Alkoholreihe gespült. Der nächste Schritt umfasste die Eindeckung der Schnitte mit dem Eindeckmedium Eukitt, Freiburg, Germany.

2.15 Statistische Analysen

Da bei der Volumenstudie des CSP und der Septumregion eine Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) nicht gegeben war, wurden nicht-parametrische Testverfahren wie der Jonckhere-Terpstra-Test eingesetzt. Der Mann-Whitney-Test wurde für unadjustierte paarweise Vergleiche verwendet. Der Chi-Quadrat-Test und der Fischer-Test wurden angewendet, um die Häufigkeit von vergrößerten CSP in einer Studienstichprobe von schizophrenen Patienten zu bestimmen. Korrelationen wurden mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten und Geschlechtsunterschiede mit dem ANOVA-Test berechnet. Für die Studie über die morphometrische Analyse des Fornix wurden der ANOVA- und der Chi-Quadrat-Test zur Berechnung der Geschlechtsunterschiede und der Differenzen zwischen den vier Gruppen angewandt. Korrelationen wurden mit dem Pearson Korrelation's Koeffizienten berechnet. Zur Berechnung der Interraterreliabilitäten wurde der Intra-klassenkorrelationskoeffizient verwendet. Die Varianzanalyse ANOVA wurde für die Volumenberechnung am humanen diagonalen Band von Broca angewandt. Bei den histopathologischen Untersuchungen der Septumkerne wurden die Variablen Geschlecht und Diagnosegruppe mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test ($\chi^2 = 2.23$; $df = 3$; $P = 0.53$) errechnet. Es wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Faktor Diagnose als unabhängige Variable und den Neuronenzahlen und den Neuronenflächen als abhängige Variablen durchgeführt. Da die morphometrischen Daten wie die Neuronendichte nicht symmetrisch verteilt waren, wurden sie als Median-Werte wiedergegeben und mit dem nicht parametrischen Kruskal-Wallis-Test analysiert. Signifikante Werte wurden mit dem U-Test (Wilcoxon-Mann-Whitney Test mit Schaffer-Korrektur) berechnet, um zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollfällen oder zwischen schizophrenen Patienten und bipolaren affektiven Patienten usw. signifikante Unterschiede nachzuweisen. Um den Einfluss von Medikamentengabe oder Krankheitsdauer auf die Neuronendichte bei neuropsychiatrischen Erkrankungen festzustellen, wurde der Spearman Korrelationskoeffizient angewandt. Für die Studie über die Calretinin-immunohistochemischen Neurone in der Septumregion wurde für den 3-Gruppen-Vergleich der ANOVA-Test genutzt. Die Pearson Korrelationsuntersuchungen wurden ausgeführt, um den Einfluss konfundierender Variablen (confounder) wie Alter, Geschlecht und Autolyse-Zeit auf die Zelldichte zu untersuchen. Des Weiteren wurden Welch-Korrelationsuntersuchungen durchgeführt, um die Bedeutung von Geschlecht, Alter und Autolyse-Zeit auf die Zelldichten zu analysieren. Mit dem exakten U-Test wurden signifikante Differenzen bei den COMT-Zelldichten (Neurone und Gliazellen) bei schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen berechnet. Die COMT-Zelldichten enthalten auch die Angabe der 95%-Konfidenzintervalle. Um morphometrische Unterschiede beim Rattenseptum und bei den lateralen Ventrikeln nachzuweisen, wurde der t-Test für das Volumen des Rattenseptums und der lateralen Ventrikel angewendet, nachdem mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft wurde, dass eine Normalverteilung vorliegt. Bei der Analyse der Neuronendichte im Rattenseptum zwischen Kontrollratten und Hippokampus-läsionierten Ratten wurde der U-Test verwendet. P-Werte, die kleiner als 0,05 waren, wurden als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Parameter der Cava septi pellucidi

Die Volumina der Cava septi pellucidi sind nicht normalverteilt, so dass eine logarithmische Transformation durchgeführt wurde. Der Mann-Whitney-U-Test ergab, dass zwischen den drei diagnostischen Gruppen signifikante Unterschiede im Volumen bestanden, wobei deutlich vergrößerte Cava septi pellucidi (mit einem Volumen $>100 \text{ mm}^3$) ausschließlich bei den schizophrenen Patienten auftraten (19 %; $P < 0,001$) (Abb. 15, Tab. 9). Bei der Längsausdehnung des CSP zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten, Patienten mit affektiven Störungen und Kontroll-fällen. Aber es ergaben sich signifikante Differenzen in den Querschnittsflächen zwischen schizophrenen Patienten, Patienten mit affektiven Störungen und Kontrollfällen ($p = 0,016$) aufgrund der signifikant größeren Querschnittsflächen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontroll-fällen. Der Jonckhere-Terpstra-Test zeigte keine Geschlechtsunterschiede in Bezug auf die Parameter des CSP ($P_{\text{männlich/Längsausdehnung}} = 0,880$, $P_{\text{männlich/Volumen}} = 0,083$, $P_{\text{männlich/Querschnittsfläche}} = 0,073$, $P_{\text{weiblich/Längsausdehnung}} = 0,066$, $P_{\text{weiblich/Volumen}} = 0,294$, $P_{\text{weiblich/Querschnittsfläche}} = 0,117$). Es ergaben sich keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der CSP-Parameter zwischen Patienten mit bipolaren affektiven und unipolaren affektiven Störungen (U-Test, $P_{\text{Längsausdehnung}} = 0,699$, $P_{\text{Volumen}} = 0,518$, $P_{\text{Querschnittsfläche}} = 0,518$).

3.2 Parameter der Septumregion

Obgleich keine signifikanten Unterschiede in den Volumina zwischen schizophrenen Patienten, Patienten mit affektiven Erkrankungen und Kontrollfällen gefunden wurden ($P = 0,99$), zeigten sich signifikante Differenzen in den Längsausdehnungen der Struktur ($P = 0,027$) zwischen schizophrenen Patienten, Patienten mit affektiven Erkrankungen und Kontrollfällen aufgrund der verkürzten Längsausdehnung der Struktur bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollfällen ($P = 0,046$). In den Querschnittsflächen ($P = 0,008$) präsentierten sich auch Gegensätze zwischen Patienten mit schizophrenen und affektiven Erkrankungen und Kontrollfällen aufgrund der vergrößerten Querschnittsfläche bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen ($P = 0,016$) und zu Patienten mit affektiven Störungen ($P = 0,007$). Der Jonckhere-Terpstra-Test wies auf fast keine Geschlechtsunterschiede für die verschiedenen Parameter der Septumregion hin

($P_{\text{männlich/Längsausdehnung}} = 0,0665$, $P_{\text{männlich/Volumen}} = 0,458$, $P_{\text{männlich/Querschnittsfläche}} = 0,156$,

$P_{\text{weiblich/Längsausdehnung}} = 0,308$, $P_{\text{weiblich/Volumen}} = 0,184$, $P_{\text{weiblich/Querschnittsfläche}} = 0,030^*$). In den Parametern der Septumregion wurden keine signifikanten Differenzen zwischen Patienten mit bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Störungen (U-Test, $P_{\text{Längsausdehnung}} = 0,699$, $P_{\text{Volumen}} = 0,898$, $P_{\text{Querschnittsfläche}} = 0,898$) nachgewiesen (Tab. 9).

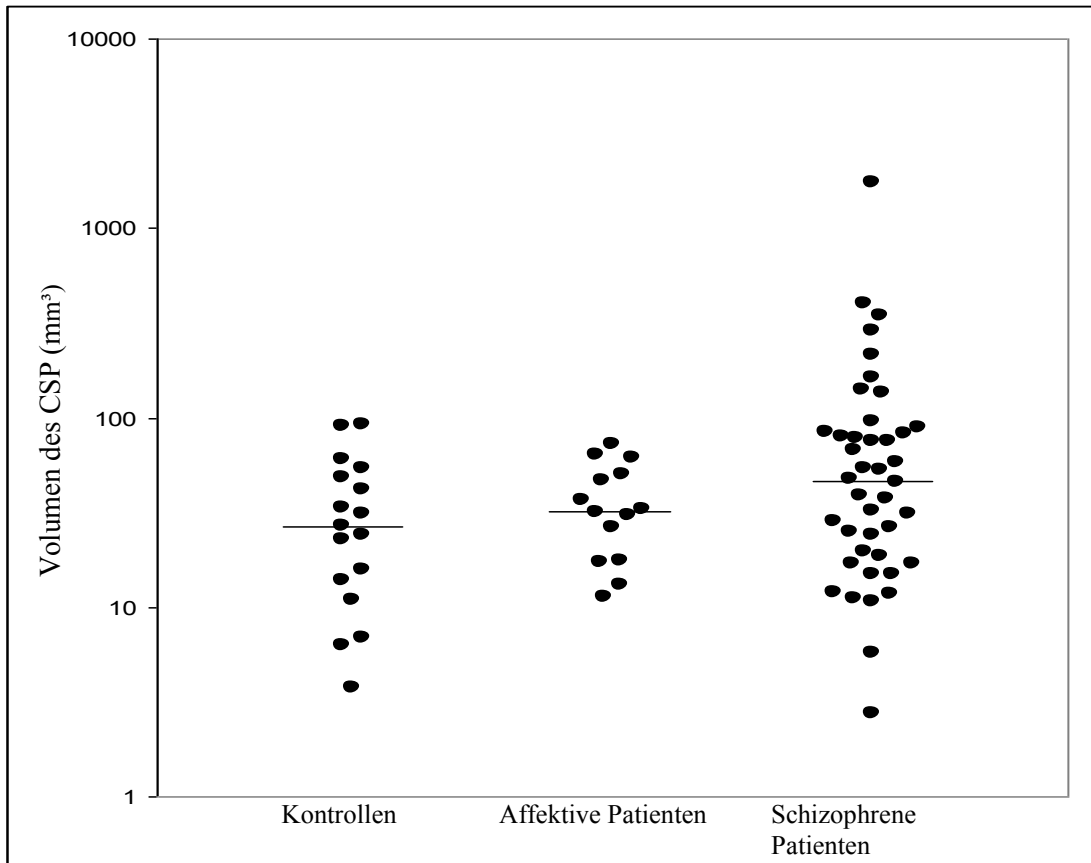


Abb. 15: Volumina der Cava septi pellucidi bei Kontrollpersonen (N = 17), Patienten mit affektiven Erkrankungen (N = 14) und Patienten mit schizophrenen Störungen (N = 42). Es wurde eine logarithmische Transformation vorgenommen, und es erfolgte eine Schrumpfkorrektur. Die Medianwerte sind durch horizontale Linien dargestellt (aus: Brisch *et al.* 2007).

	Kontrollen	Affektive Erkrankungen	Schizophrene Patienten	p-Wert
CSP Parameter	N = 17	N = 14	N = 42	
Längsausdehnung (in mm)	28,7 ± 9,5	25,4 ± 8,5	25,2 ± 7,9	0,179
Volumina (in mm³)	26,9 (12,3; 51,1)	32,4 (17,5; 52,9)	46,6 (18,1; 82,6)	0,045*
Querschnittsflächen (in mm²)	0,88 (0,56; 1,66)	1,45 (0,75; 2,11)	1,61 (0,79; 3,98)	0,016*
Parameter der Septumregion	N = 17	N = 14	N = 20	
Längsausdehnung (in mm)	34,3 ± 7,0	33,4 ± 7,4	29,2 ± 7,3	0,027*
Volumina (in mm³)	904 ± 315	901 ± 230	901 ± 230	0,986
Querschnittsflächen (in mm²)	26,0 ± 6,4	31,7 ± 7,0	31,7 ± 7,0	0,008*

Tab. 9: Parameter des CSP und der Septumregion (Mittelwerte ± SD). Die Volumina und die Querschnittsflächen der Cava septi pellucidi sind als Medianwerte wegen der Nicht-normalverteilung (unteres und oberes Quartil) wiedergegeben. Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert (aus: Brisch *et al.* 2007).

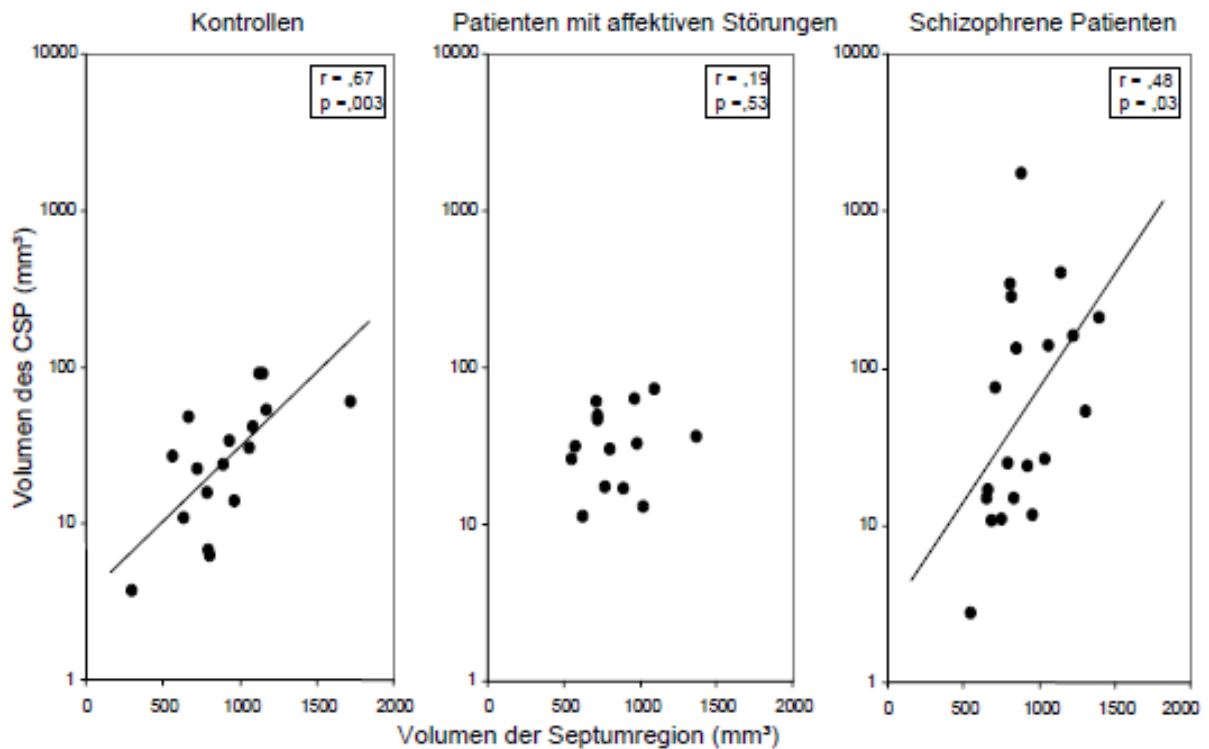


Abb. 16: Korrelationen zwischen den Volumina des CSP und der Septumregion bei Kontrollfällen (N = 17), Patienten mit affektiven Erkrankungen (N = 14) und Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (N = 20). Die Volumina wurden mit dem Schrumpffaktor korrigiert (aus: Brisch *et al.* 2007).

Die Septumregion besteht aus dem Septum pellucidum und dem Septum verum. Im Septum verum befindet sich der überwiegende Anteil der Septumkerne. In der Septumregion mit dem Septum verum zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied (t-Test, $p = 0,054$) bei den schizophrenen Patienten mit einem normalen CSP im Vergleich zu den schizophrenen Patienten mit einem vergrößerten CSP, aber die Septumregion ohne Septum verum war bei den schizophrenen Patienten mit einem vergrößerten CSP im Vergleich zu den schizophrenen Patienten mit einem normalen CSP signifikant vergrößert (t-Test, $p = 0,011$) (siehe Abb. 17).

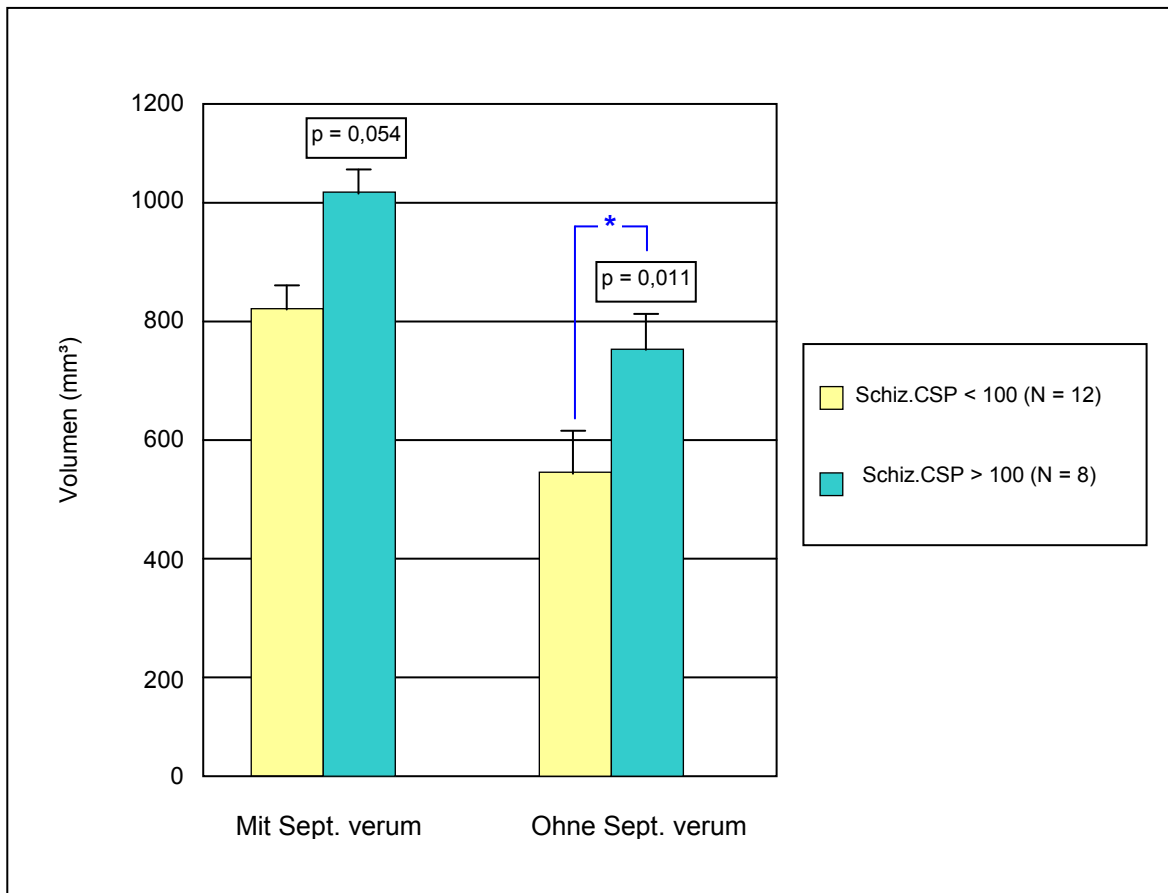


Abb. 17: Volumina der Septumregion (mit und ohne Septum verum) bei schizophrenen Patienten (N = 12, CSP < 100 mm³; N = 8, CSP > 100 mm³). Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert.

3.3 Korrelationen zwischen dem CSP und der Septumregion

Nur bei schizophrenen Patienten (P = 0.03) und Kontrollfällen (P < 0.01) zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen den Volumina des CSP und der Septumregion (siehe Abb. 16).

3.4 Querschnittsflächen bei dem CSP und der Septumregion

Bei den Querschnittsflächen des CSP ergaben sich ausschließlich bei den schizophrenen Patienten im Vergleich zu den Kontrollfällen signifikante Unterschiede (siehe Abb. 18a). Bei den Querschnittsflächen der Septumregion konnten keine signifikanten Differenzen nachgewiesen werden (siehe Abb. 18b).

Ergebnisse

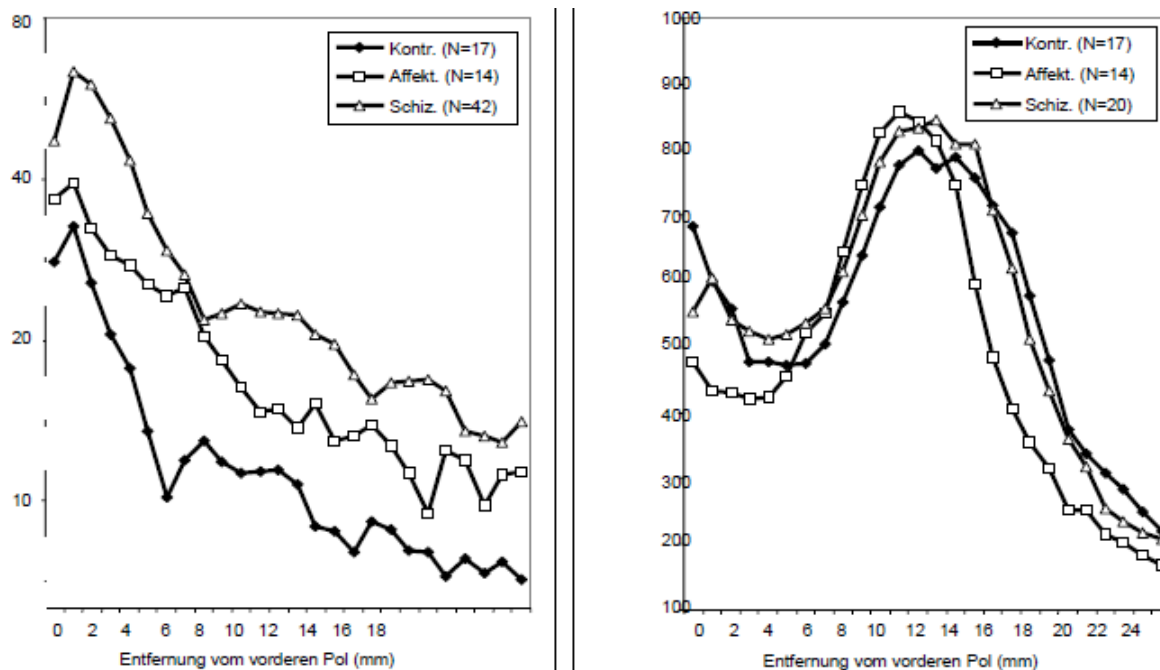


Abb. 18: Querschnittsflächen vom CSP (A) und der Septumregion (B) bei Kontrollfällen (Kontr.), Patienten mit affektiven Erkrankungen (Affekt.) und Patienten mit schizophrenen Störungen (Schiz.). Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert. (aus: Brisch *et al.* 2007).

3.5 Parameter des Fornix

Da der ANOVA-Test einen Trend für die linksseitige Längsausdehnung der Struktur und einen signifikanten Wert für die rechtsseitige Längsausdehnung der Struktur zwischen den vier Gruppen ergab (Tab. 10), wurde der Post-hoc-Tukey-Test mit nicht signifikanten Ergebnissen für die linken und rechten Längsausdehnungen der Struktur des Fornix durchgeführt. Der ANOVA-Test zeigte keine signifikanten Werte für die Querschnittsflächen ($P_{\text{links}} = 0,077$, $P_{\text{rechts}} = 0,0169$) und für die Volumina ($P_{\text{links}} = 0,546$, $P_{\text{rechts}} = 0,504$) zwischen den vier Gruppen (Tab. 10). Der Galburda-Index ergab keine Lateralität zwischen dem linken und dem rechten Fornix ($P = 0,805$) (Tab. 10). Des Weiteren wurden keine Geschlechtsunterschiede beim Fornix in Hinblick auf die Volumina (Volumen_{links}: T-Test: 0,883, $P = 0,382$; Volumen_{rechts}: T-Test: 0,443, $P = 0,66$), die Querschnittsflächen (Querschnittsflächen_{links}: T-Test: 1,657, $P = 0,104$; Querschnittsflächen_{rechts}: T-Test: 0,891, $P = 0,377$) und die Längsausdehnung (Längsausdehnung_{links}: T-Test: 0,019, $P = 0,985$; Längsausdehnung_{rechts}: T-Test: 0,202, $P = 0,84$) gefunden. Es gab keine Korrelation zwischen den verschiedenen Parametern des Fornix und der Krankheitsdauer (Volumen_{links}: $r = 0,084$, $P = 0,646$; Volumen_{rechts}: $r = -0,14$, $P = 0,938$; Querschnittsflächen_{links}: $r = -0,157$, $P = 0,391$; Querschnittsflächen_{rechts}: $r = -0,311$, $P = 0,083$; Längsausdehnung_{links}: $r = 0,158$, $P = 0,389$; Längsausdehnung_{rechts}: $r = 0,146$, $P = 0,425$; Galarburda-Index: $r = -0,265$, $P = 0,143$). Die Power für die Volumina des Fornix ist 0,203; 0,553 für die Querschnittsflächen und 0,643 für die Längsausdehnungen (Tab. 10 und Abb. 19). Die Effektgröße für die Volumina des Fornix ist 0,24 zwischen Kontrollen und schizophrenen Patienten, -0,38 zwischen Kontrollen und Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen und 0,10 zwischen Kontrollen und Patienten mit unipolaren depressiven Erkrankungen. Die Effektgröße für die Querschnittsflächen des

Ergebnisse

Fornix ist $-0,86$ zwischen Kontrollen und schizophrenen Patienten, $-0,57$ zwischen Kontrollen und Patienten mit unipolaren depressiven Erkrankungen und $-0,85$ zwischen Kontrollen und Patienten mit unipolaren depressiven Erkrankungen. Die Effektgröße für die Längsausdehnungen beträgt $0,86$ zwischen Kontrollen und schizophrenen Patienten, $-0,02$ zwischen Kontrollen und Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen und $0,82$ zwischen Kontrollen und Patienten mit unipolaren depressiven Erkrankungen.

	Kontrollen	Unipolare Störungen	Bipolare Störungen	Schizophrenie	ANOVA F	p
Querschnittsflächen (schrumpfungskorrigiert)						
Links [mm ²]	16,79 ± 2,86	19,71 ± 3,69	18,46 ± 3,46	19,81 ± 3,49	2,438	0,077
Rechts [mm ²]	17,83 ± 2,67	20,49 ± 3,78	19,13 ± 1,88	20,53 ± 4,53	1,759	0,169
Volumina (schrumpfungskorrigiert)						
Links [mm ³]	489,26 ± 136,11	480,83 ± 151,94	555,27 ± 187,72	465,31 ± 147,75	0,718	0,546
Rechts [mm ³]	518,90 ± 147,32	499,00 ± 165,42	567,64 ± 140,52	474,42 ± 157,60	0,794	0,504
Längsausdehnungen (mm)						
Links [mm]	27,62 ± 4,89	22,94 ± 7,42	27,73 ± 5,72	22,32 ± 7,09	2,731	0,055
Rechts [mm]	27,62 ± 4,89	22,96 ± 6,85	27,73 ± 5,72	22,14 ± 7,14	2,935	0,043*
Galaburda Index (schrumpfungskorrigiert)						
Galaburda Index vol	0,06 ± 0,07	0,03 ± 0,07	0,04 ± 0,13	0,01 ± 0,18	0,328	0,805

Tab. 10: Statistik der Parameter des Fornix (Mittelwerte ± SD) von schizophrenen, bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Patienten und Kontrollpersonen. Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert (aus: Brisch, *et al.* 2008).

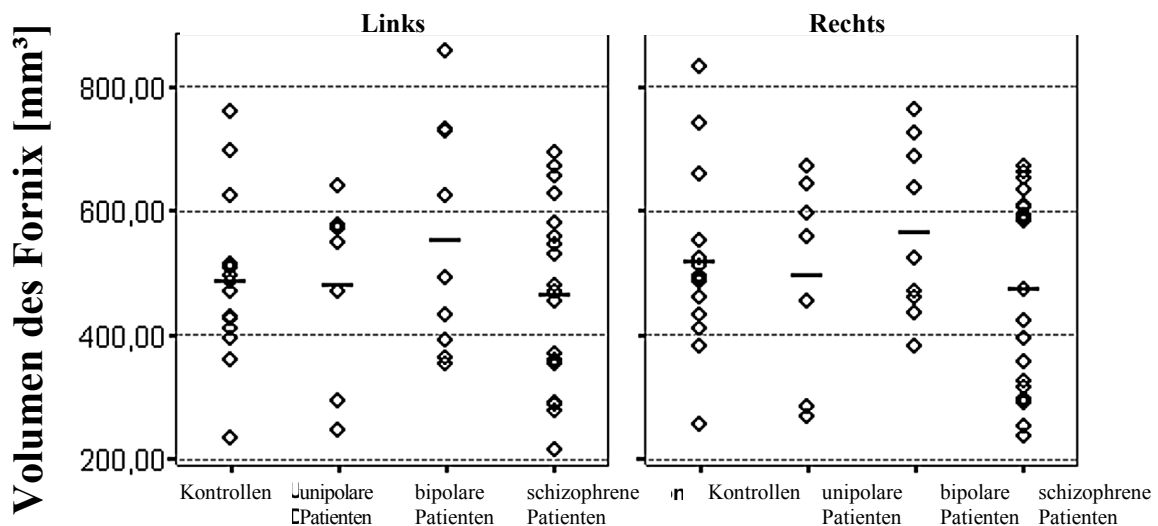


Abb. 19: Punktediagramm von den Volumina des Fornix bei Kontrollfällen (N = 14), Patienten mit unipolaren depressiven (N = 7), bipolaren affektiven (N = 9) und schizophrenen Erkrankungen (N = 19). Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert (aus: Brisch *et al.* 2008).

3.6 Parameter des humanen diagonalen Bands von Broca

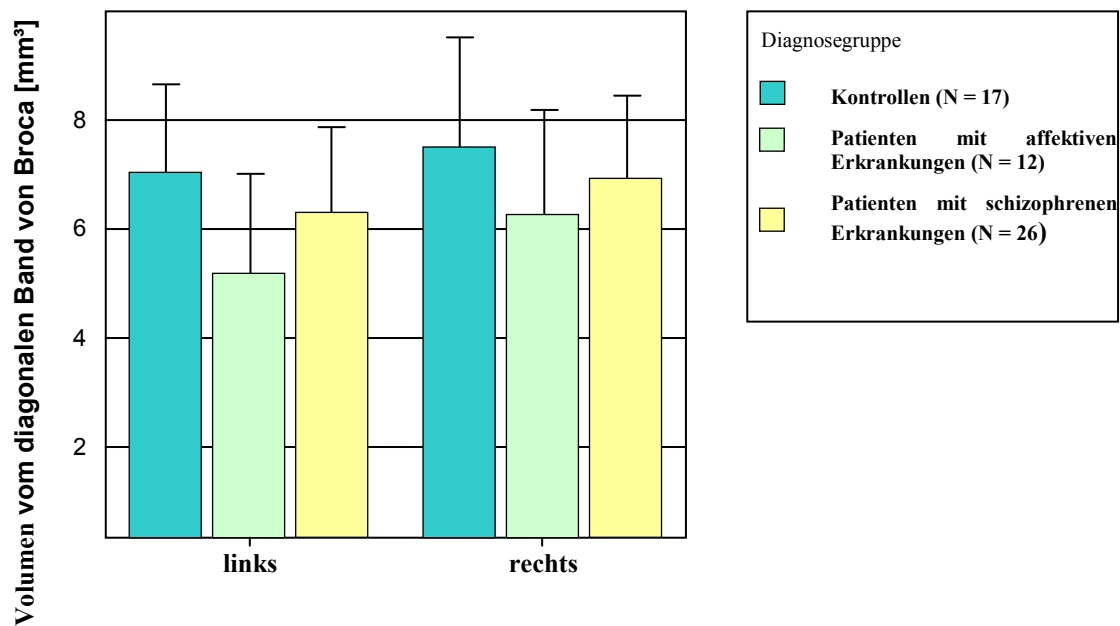


Abb. 20: Balkendiagramm von den Volumina des diagonalen Bands von Broca (vertikaler Abschnitt) (Mittelwerte \pm SD) bei Kontrollpersonen (N = 17), Patienten mit affektiven Erkrankungen (N = 12) und schizophrenen Erkrankungen (N = 26). Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert.

Der ANOVA-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,365$) in den Volumina des diagonalen Bands von Broca zwischen Kontrollpersonen, schizophrenen und affektiven Patienten (Abb. 20 und Tab. 17).

3.7 Die Neuronendichte in den Septumkernen von schizophrenen Patienten, Patienten mit affektiven Erkrankungen und Kontrollpersonen

Eine signifikante Verringerung in der Neuronendichte wurde ausschließlich im lateralen Septumkern von Post-mortem-Gehirnen verstorbener bipolarer affektiver Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen nachgewiesen (Ncl. lateralis, pars anterior, pars ventralis, pars dorsalis; $p = 0,013$) (Tab. 19, Abb. 21 a, 21b, 23 und 26). In den Septumkernen der anderen diagnostischen Gruppen fanden sich keine signifikanten Differenzen (bipolare affektive Patienten vs. schizophrene Patienten, $p = 0,52$; unipolare depressive Patienten vs. bipolare affektive Patienten, $p = 0,76$) (Tab. 18 und Abb. 21c, 21d und 23). Keine signifikanten Besonderheiten ($p = 0,74$) zeigten sich im dorsalen Septumkern zwischen den drei Patientengruppen und der Kontrollgruppe (Tab. 19 und Abb. 23). Keine signifikanten Unterschiede wurden ebenfalls in den Septumkernen der medialen Zellgruppe (Ncl. medialis, pars dorsalis, pars ventralis, $p = 0,40$; pars fimbrialis, pars intermedia, $p = 0,81$; Ncl. triangularis, $p = 0,41$; Ncl. diagonalis, diagonales Band von Broca, vertikaler Abschnitt, $p = 0,88$) zwischen Patienten mit schizophrenen, bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollfällen gefunden (Tab. 19 und Abb. 23). Die Querschnittsflächen der

Septumkerne zwischen den vier diagnostischen Patientengruppen weisen keine signifikanten Differenzen auf.

3.8 Die Neuronenflächen in den Septumkernen von schizophrenen Patienten, Patienten mit affektiven Erkrankungen und Kontrollpersonen

Die Neuronenflächen der lateralen Zellgruppen (Ncl. lateralis, pars anterior, pars ventralis, pars dorsalis, $p = 0,47$; Ncl. dorsalis, $p = 0,83$) und der medialen Zellgruppen weisen keine signifikanten Unterschiede (pars dorsalis, pars ventralis, $p = 0,45$; pars fimbrialis, pars intermedia, $p = 0,22$; Ncl. triangularis, $p = 0,81$; diagonales Band von Broca, $p = 0,19$) zwischen Patienten mit schizophrenen, bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollfällen auf (Tab. 19 und Abb. 24).

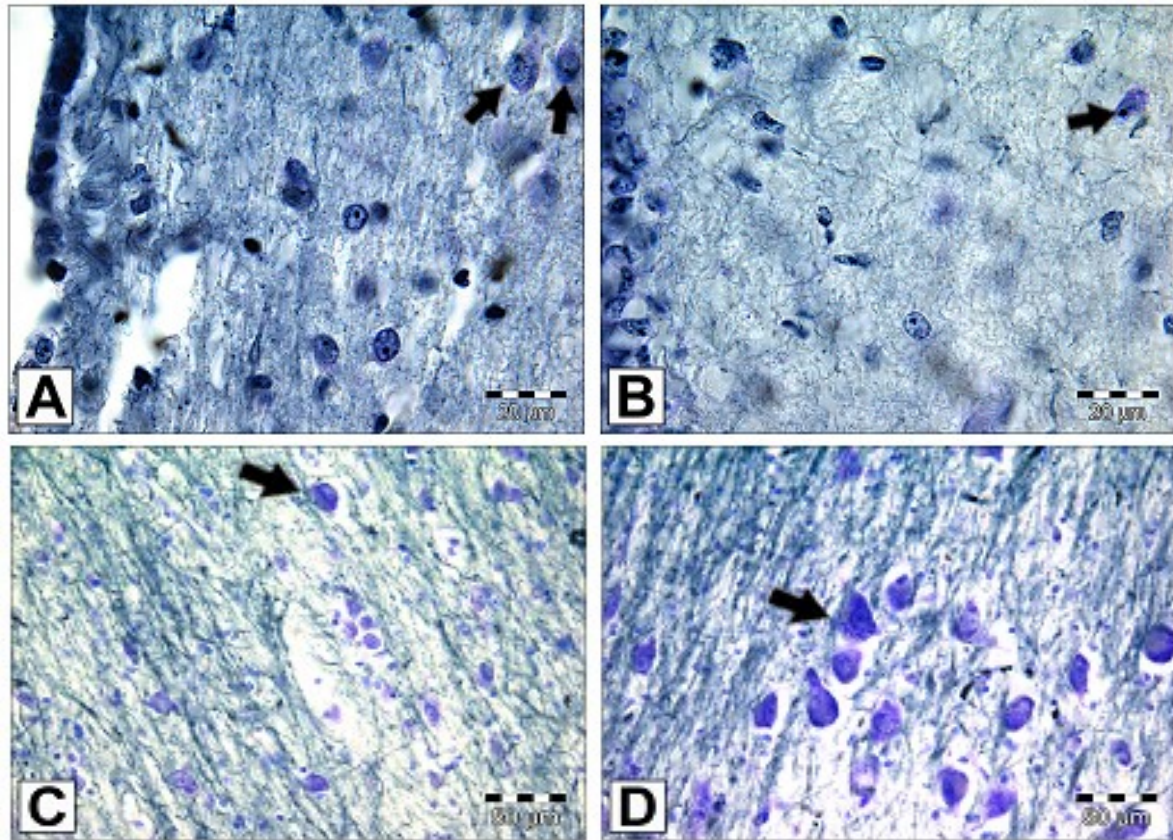


Abb. 21: Nissl (für die Neuronen) und Heidenhain-Wölcke (für die Fasern) Färbungen im lateralen Septumkern (1000x Gesamtvergrößerung) **A:** Ncl. lateralis (pars ventralis) der lateralen Zellgruppe eines Kontrollfalles **B:** Ncl. lateralis (pars ventralis) eines Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen. **C:** Ncl. medialis der medialen Zellgruppe eines Patienten mit schizophrenen Erkrankungen. **D:** Ncl. diagonalis (diagonales Band von Broca, vertikaler Abschnitt) eines Patienten mit unipolaren depressiven Störungen. Die Pfeile zeigen auf ausgewählte Neurone. Der abgebildete Maßstab entspricht 20 μm (aus: Brisch *et al.* 2011).

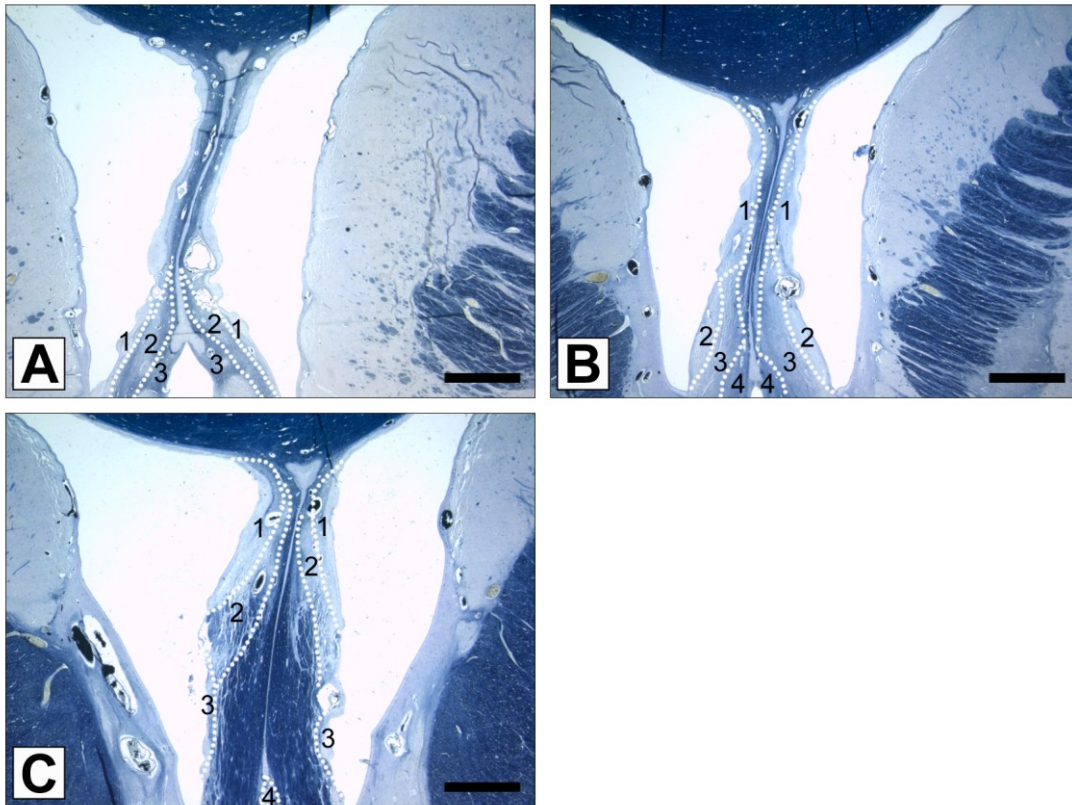


Abb. 22: Koronare Hirnschnitte mit Darstellungen der humanen Septumregion im vorderen (A), mittleren (B) und hinteren Abschnitt (C). **A:** 1: Ncl. lateralis (pars anterior, pars ventralis). 2: Ncl. medialis (pars dorsalis, pars ventralis). 3: Diagonales Band von Broca. Der Maßstab entspricht 3,4 mm. **B:** 1: Ncl. dorsalis. 2: Ncl. lateralis (pars anterior, pars ventralis). 3: Ncl. medialis (pars dorsalis, pars ventralis). 4: Diagonales Band von Broca. Der Maßstab entspricht 3,4 mm. **C:** 1: Ncl. dorsalis 2: Ncl. lateralis (pars anterior, pars ventralis). 3: Ncl. medialis (pars fimbrialis, pars intermedia). 4: Ncl. triangularis. Der Maßstab entspricht 2,6 mm (aus: Brisch *et al.* 2007).

3.9 Korrelationen zwischen den Neuronendichten und der Medikation und Krankheitsdauer bei Patienten mit affektiven Erkrankungen

Der Spearman-Korrelationstest ergab einen Trend zur positiven Korrelation zwischen neuronaler Zelldichte im lateralen Septumkerngebiet und Neuroleptikagabe bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen (Tab. 18 und Abb. 25A) und eine negative Korrelation zwischen Zelldichte im lateralen Septalkerngebiet und Krankheitsdauer bei Patienten mit unipolaren depressiven Erkrankungen (Tab. 18, Abb. 25B).

Ergebnisse

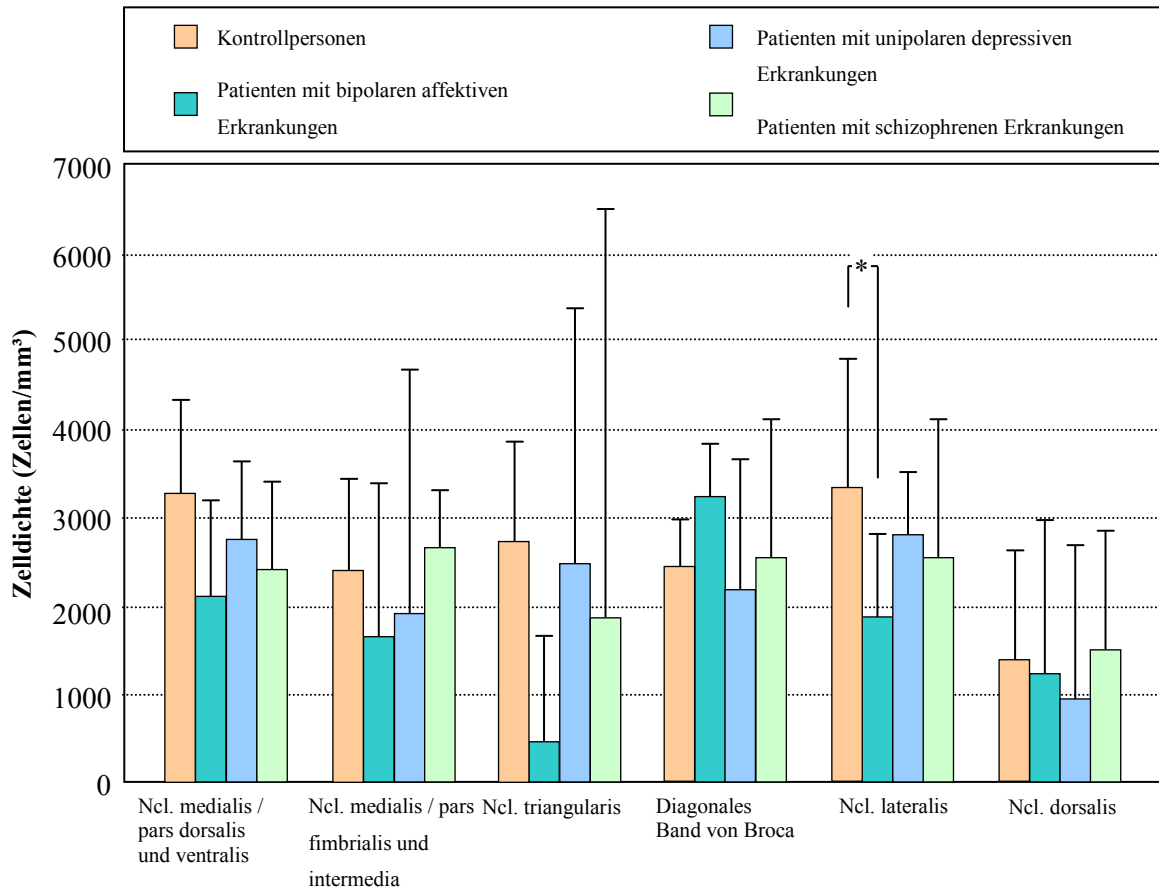


Abb. 23: Balkendiagramm der neuronalen Zelldichten in den Septumkernen von Kontrollpersonen, Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen, Patienten mit unipolaren depressiven Erkrankungen und Patienten mit schizophrenen Erkrankungen. Die Zelldichten sind wegen einer fehlenden Normalverteilung als Medianwerte wiedergegeben. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion ($p = 0,013^*$) im lateralen Septumkern zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen.

Ergebnisse

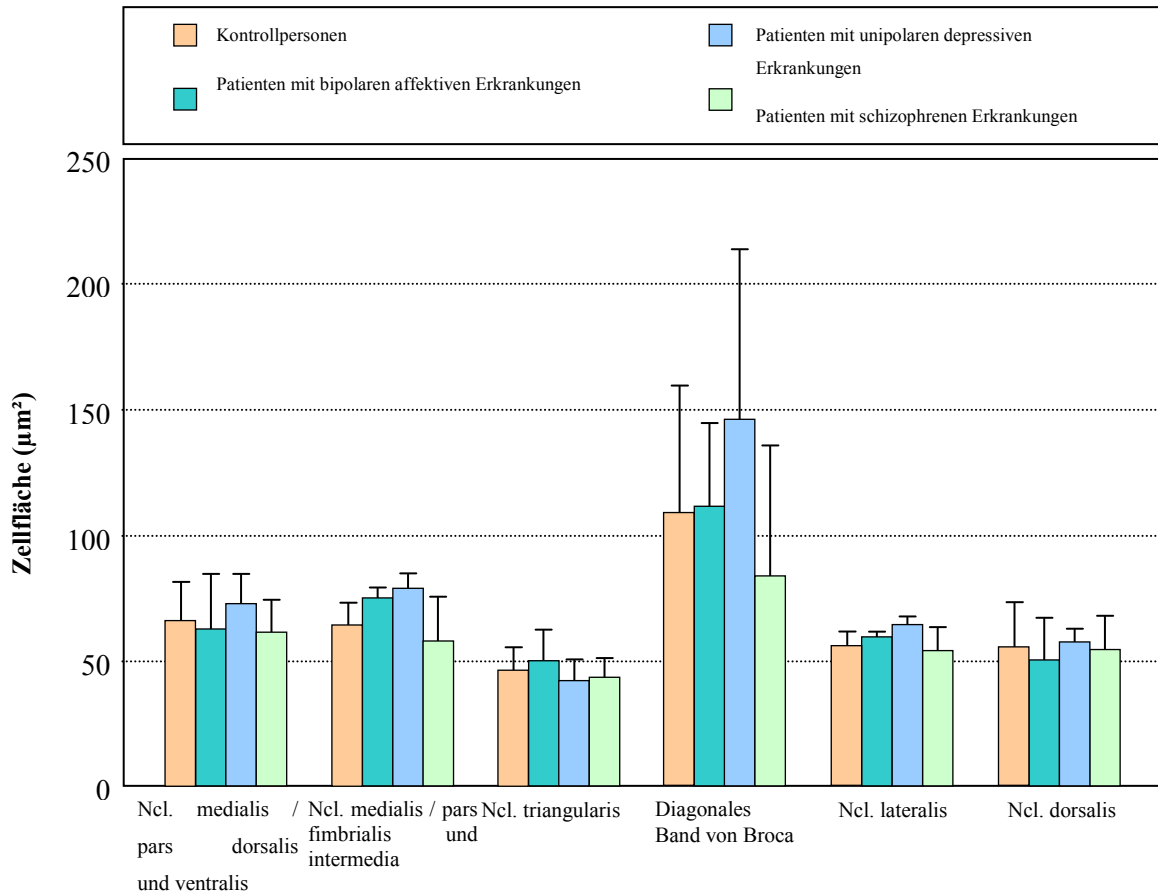


Abb. 24: Balkendiagramm der neuronalen Zellflächen in den Septumkernen von Kontrollpersonen, Patienten mit bipolaren affektiven, unipolaren depressiven und schizophrenen Erkrankungen. Alle Werte sind schrumpfungskorrigiert. Es zeigten sich keine signifikanten Differenzen in den Neuronenflächen der Septumkerne zwischen schizophrenen, bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Patienten und Kontrollpersonen.

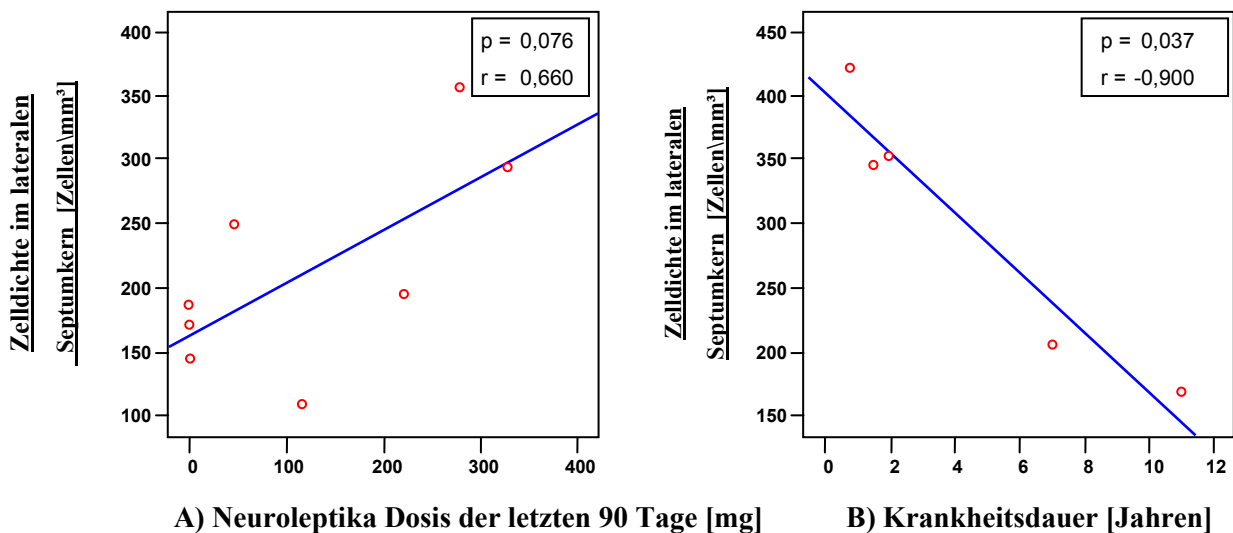


Abb. 25: Ein Trend zur positiven Spearman-Korrelation zwischen neuronaler Dichte im lateralen Septumkerngebiet und typischer Neuroleptikagabe bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen (A) und eine signifikante negative Spearman-Korrelation zwischen der Neuronendichte im lateralen Septalkern und Krankheitsdauer bei Patienten mit unipolaren depressiven Erkrankungen (B) (aus: Brisch *et al.* 2011).

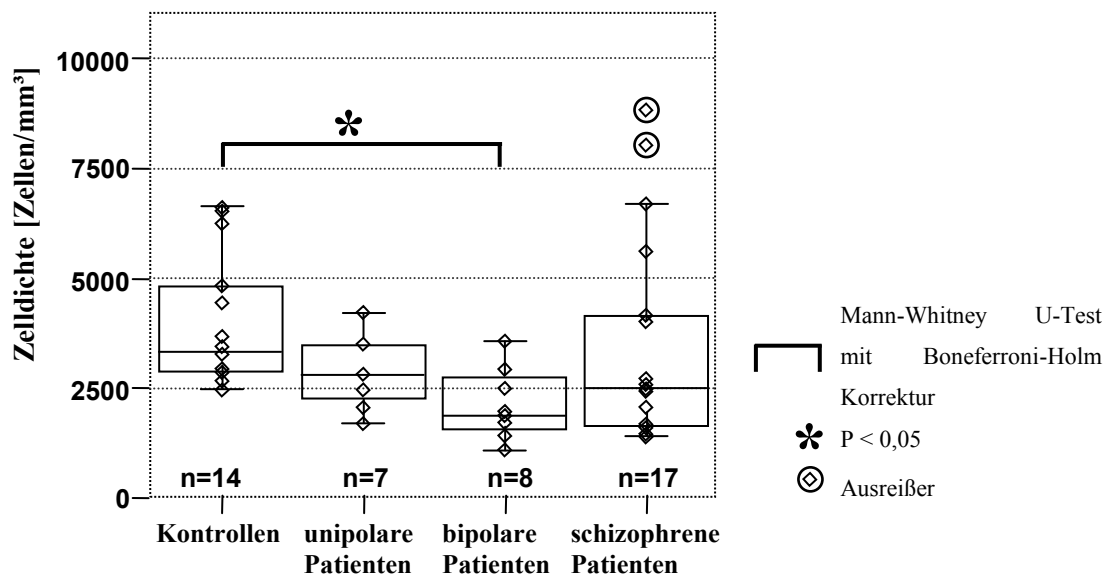


Abb. 26: Neuronale Zelldichte im lateralen Septumkerngebiet bei Kontrollpersonen, schizophrenen Patienten und Patienten mit bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Erkrankungen. Wegen der fehlenden Normalverteilung wurden die Werte als Mediane (Boxplots) wiedergegeben (aus: Brisch *et al.* 2011).

3.10 Die Neuronendichte von Calretinin im lateralen Septumkern

Bei der Analyse von Calretinin-immunreaktiven Neuronen zeigten sich keine signifikanten Differenzen in den lateralen Zellgruppen (Ncl. lateralis, $p = 0,54$; Ncl. dorsalis, $p = 0,57$) und im Ncl. medialis (pars fimbrialis und pars intermedia, $p = 0,62$) der Septumkerne bei Patienten mit schizophrenen und affektiven Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollfällen (Abb. 27 und 28, Tab. 20).

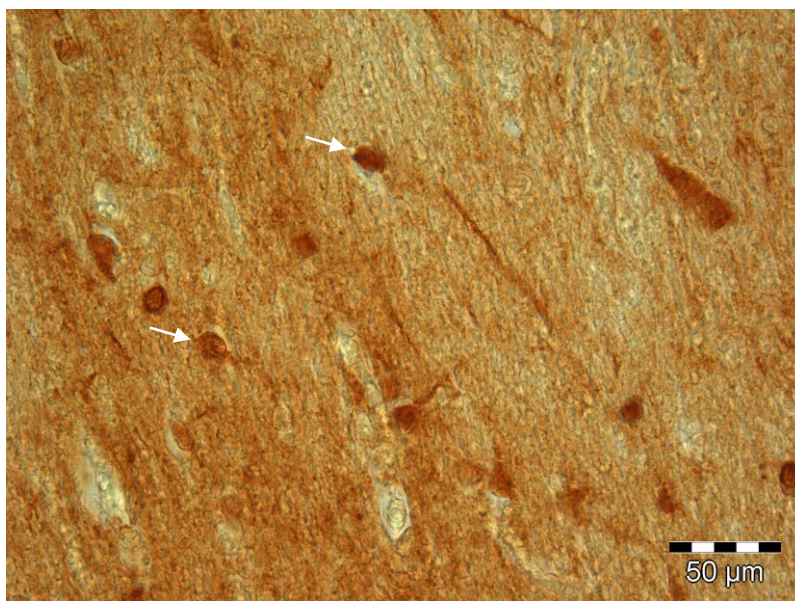


Abb. 27: Calretinin-immunpositive Neurone im lateralen Septumkern bei einem schizophrenen Patienten.

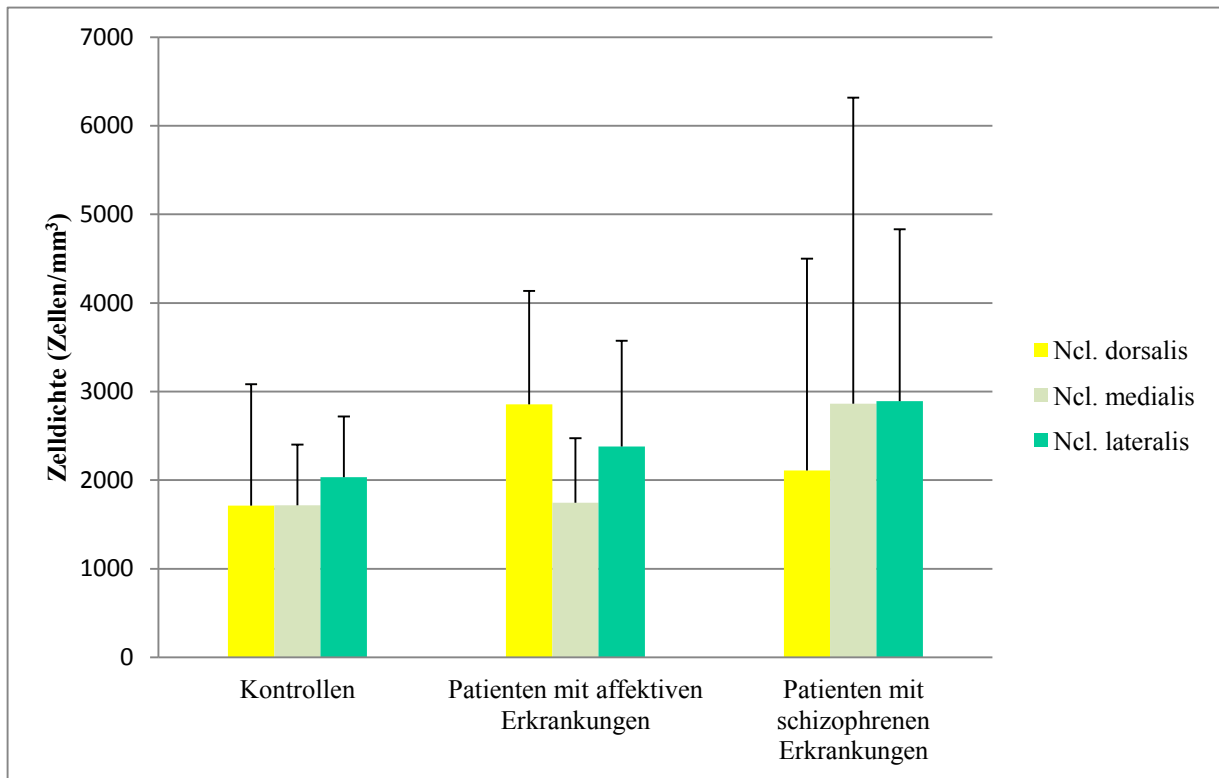
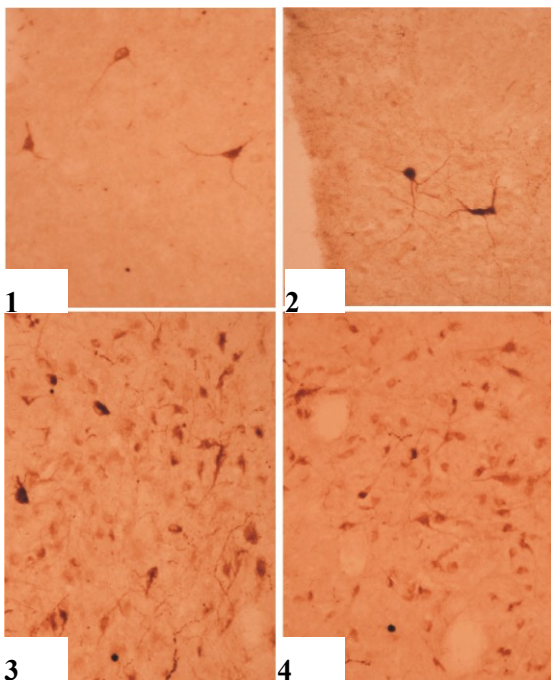


Abb. 28: Balkendiagramm der neuronalen Zelldichte (Mittelwerte \pm SD) von Calretinin-immunpositiven Zellen im Ncl. dorsalis, Ncl. medialis und Ncl. lateralis bei Kontrollpersonen (N = 6), Patienten mit affektiven Erkrankungen (N = 6) und Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (N = 9). Alle Werte sind schrumpfungskorrigiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollpersonen, schizophrenen Patienten und Patienten mit affektiven Erkrankungen.

3.11 Die neuronale Stickoxidsynthese im humanen Septum

In drei von dreizehn Gehirnen aus der Magdeburger Hirnsammlung konnten sehr schwache immunpositive Neurone in lateralen und medialen Septumkernen und im diagonalen Band von Broca nachgewiesen werden. Hingegen zeigten sich in den Septumkernen der Leipziger Hirne starke immunpositive Neurone (siehe Abb. 29). Drei zusätzliche Gehirne aus der Magdeburger



Hirnsammlung wurden nach dem Färbeprotokoll des Paul-Flechsig-Institutes für Hirnforschung der Universität Leipzig immunhistochemisch behandelt, und in einem Gehirn wurden immunpositive Neurone dargestellt. In allen unseren Gehirnen nach der Magdeburger und Leipziger Färbemethode zeigten sich immunpositive Neurone im Ncl. suprachiasmaticus und Ncl. periventricularis (Bernstein *et al.* 2004).

Abb. 29: NOS-immunpositive Neurone in den lateralen (1), medialen (2) Septumkernen und im diagonalen Band von Broca (3 und 4) (aus: Bernstein *et al.* 2004).

3.12 Immunreaktion der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) im Kortex

Eine COMT-Immunreaktivität war nachweisbar in Neuronen und Gliazellen einiger kortikaler und subkortikaler Areale sowie in der weißen Substanz oder in Nervenfasern und Nervenendigungen. Eine COMT-Immunreaktion präsentierte sich in den Pyramidenzellen der Schichten III und V, in den Interneuronen der Schichten II und IV und in den Gliazellen der Schichten I bis VI. Im frontalen und cingulären Kortex war eine intensive Immunreaktion von COMT-Gliazellen und COMT-Neuronen (Tab. 11, Abb. 31 und 32A und 32B) lokalisiert, wobei sich die Pyramidenzellen in den Schichten III und V und die Interneurone in den Schichten II und V befinden. Während im Ncl. caudatus (Abb. 32D und 32E), im Putamen (Tab. 10, Abb. 32F) und im Septum (Tab. 11, Abb. 30) eine schwache Immunreaktion von COMT-Neuronen und COMT-Gliazellen vorhanden war, zeigte sich im Hypothalamus eine intensive Immunreaktion. Im Hippokampus wurde nur eine schwache Immunreaktion dargestellt (Tab. 11, Abb. 32G). Anzeichen einer Immunreaktion fanden sich in den Perikaryen, Dendriten und im Neuropil. Bezüglich der Färbeintensität weisen die schizophrenen Patienten keine Abweichungen im Vergleich zu den Kontrollfällen auf.

3.13 Die Gliazellichte der COMT-Zellen im frontalen Kortex

In der grauen Substanz des frontalen Kortex von Patienten mit schizophrenen Störungen (N = 8) konnte eine signifikante Erhöhung der COMT-Gliazellen im Vergleich zu gematchten Kontrollfällen (N = 6) ($p = 0,024$) nachgewiesen werden (Tab. 12 und Abb. 33).

	Neurone	Gliazellen
Septum, Ncl. lateralis dorsalis	+ (kleine Neurone)	+
Frontaler Kortex	++ (Pyramidenzellen in den Schichten III und V) ++ (Interneurone in den Schichten II und V)	++
Cingulärer Kortex	++ (Pyramidenzellen in den Schichten III und V) ++ (Interneurone in den Schichten II und V)	++
Dorsolateraler präfrontaler Kortex		++
Ncl. caudatus	+	+
Putamen	+	+
Hypothalamus		
Ncl. supraopticus	++	
Ncl. paraventricularis	++	
Hippokampus (CA1 - 4, Gyrus dentatus)	+ (Pyramidenzellen und Interneurone)	

Tab. 11: COMT-Immunreaktion von Neuronen und Gliazellen in verschiedenen Gehirnarealen (++ intensive Immunreaktion, + schwache Immunreaktion).

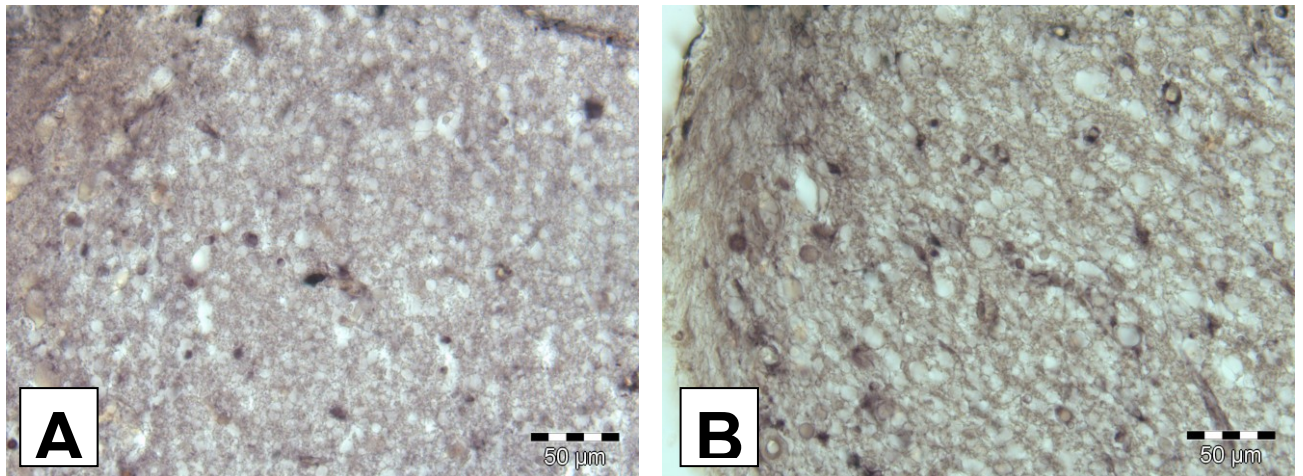


Abb. 30: Schwache COMT-Immunreaktion mit der Expression von immunpositiven Gliazellen und Neuronen im Ncl. lateralis dorsalis von Kontrollpersonen (A) und schizophrenen Patienten (B).

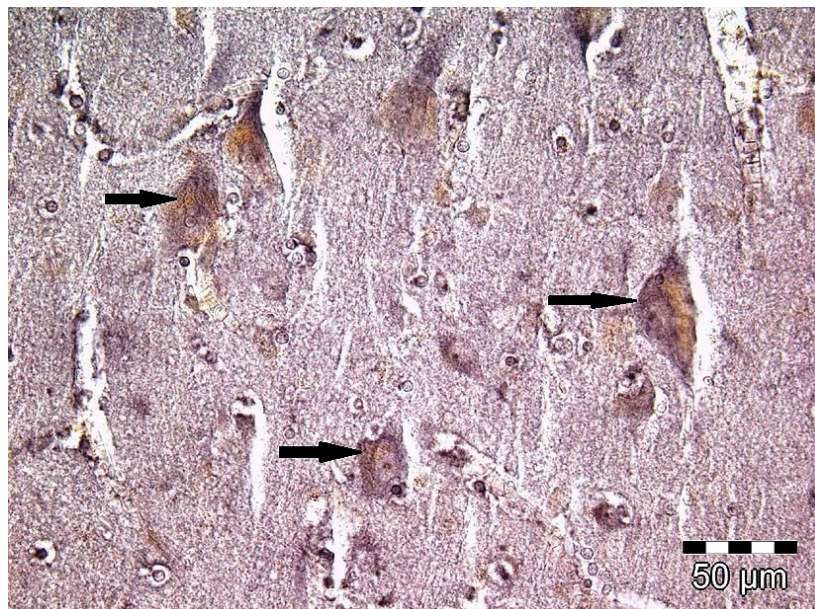


Abb. 31: COMT-Immunreaktion im frontalen Kortex bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen. Die Pfeile zeigen auf ausgewählte Neurone.

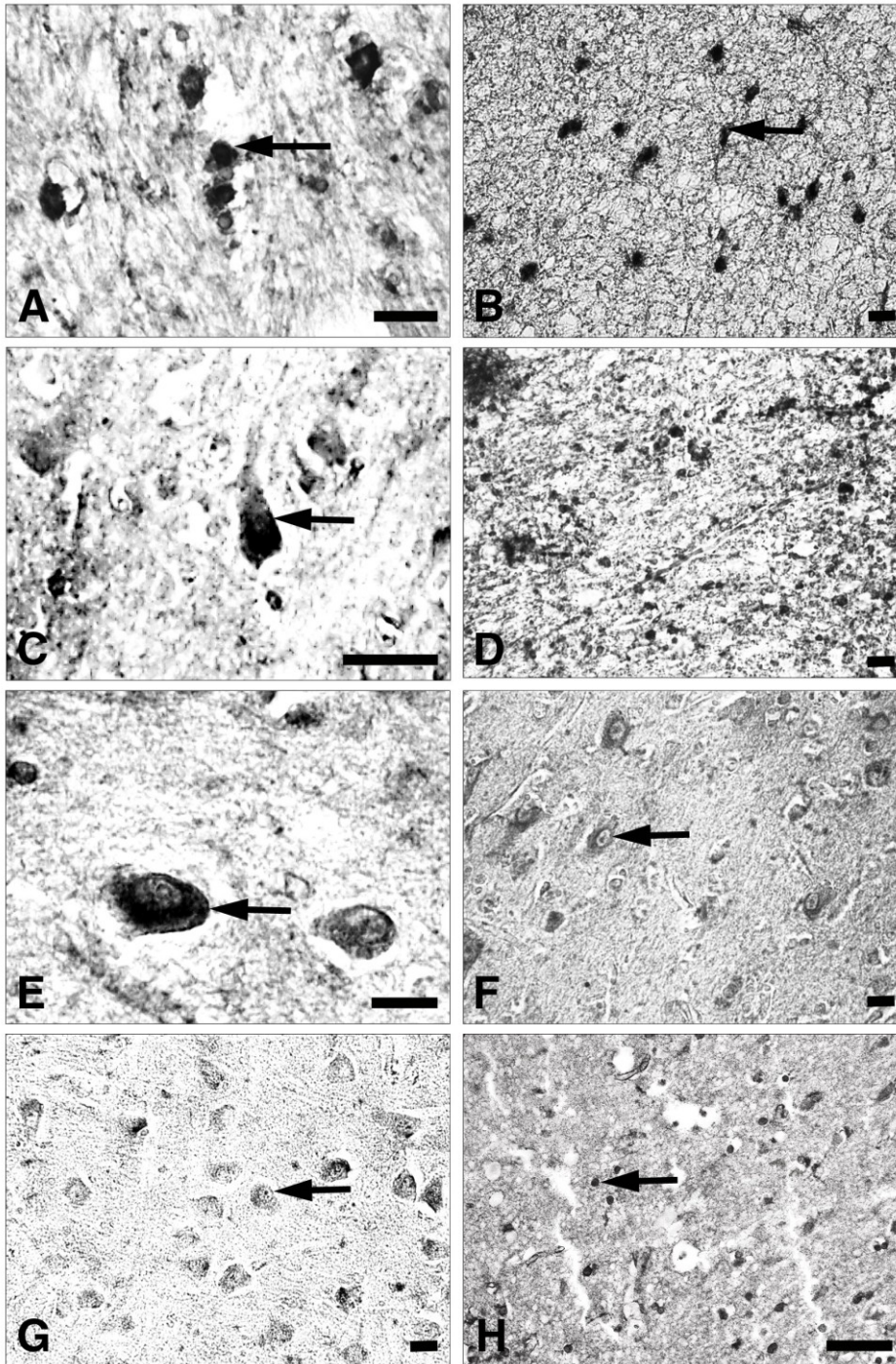


Abb. 32: COMT-Immunreaktion in humanen Hirnarealen.

A: COMT-Immunreaktion im frontalen Kortex mit Abb. von Interneuronen bei Kontrollpersonen. Der Pfeil zeigt die neuronalen Zellkörper (Der Maßstab entspricht 200 μm). **B:** COMT-Immunreaktion im frontalen Kortex mit der Expression von Gliazellen (Pfeil) bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (Der Maßstab entspricht 200 μm). **C:** COMT-Immunreaktion im cingulären Kortex mit einer immunpositiven Pyramidenzelle. (Der Maßstab entspricht 200 μm). **D:** COMT-Immunreaktion im Ncl. caudatus bei Kontrollperson (Der Maßstab entspricht 200 μm). **E:** COMT-Immunreaktion im Ncl. caudatus mit der Expression von Neuronen (Pfeil) bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (Der Maßstab entspricht 200 μm). **F:** COMT-Immunreaktion im Putamen mit der Expression von Neuronen bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (Der Maßstab entspricht 200 μm). **G:** COMT-Immunreaktion im Hippokampus (CA4) mit der Expression von Neuronen (Der Maßstab entspricht 200 μm). **H:** COMT-Immunreaktion im dorsolateralen präfrontalen Kortex mit der Expression von Gliazellen bei Kontrollpersonen. (Der Maßstab entspricht 200 μm). (aus: Brisch *et al.* 2009).

Ergebnisse

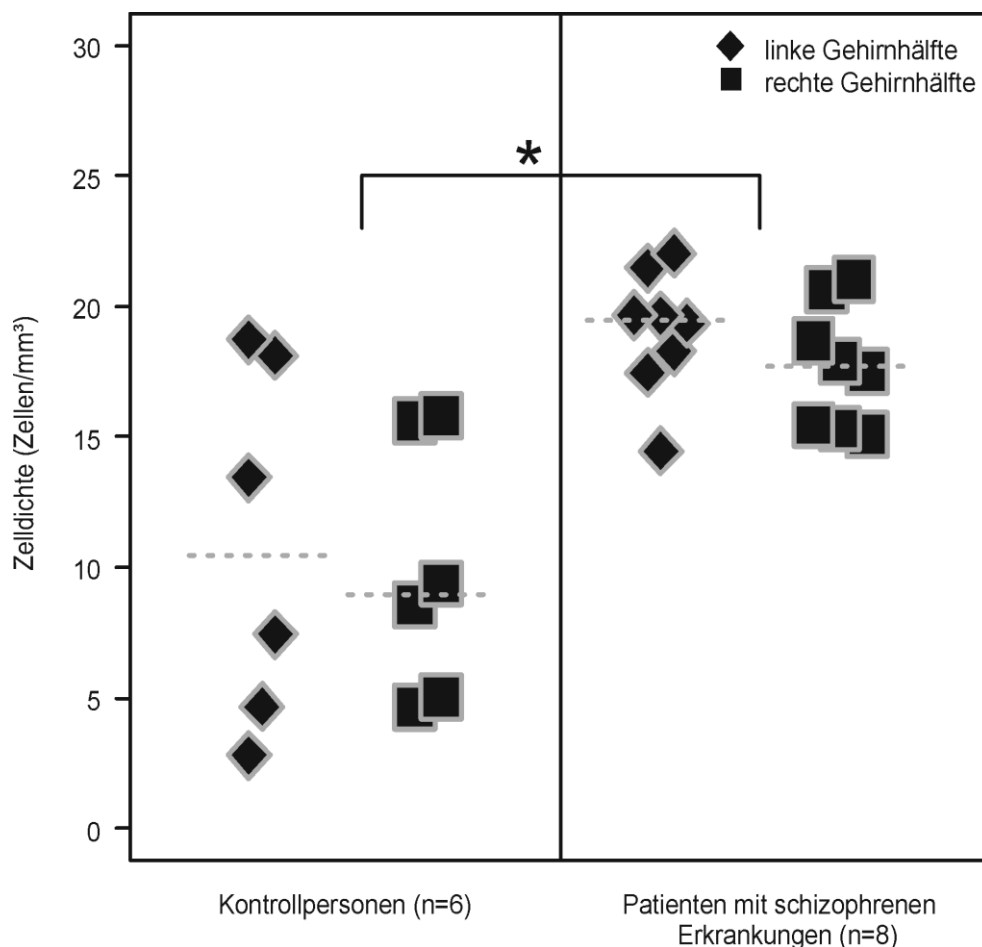


Abb. 33: Gliazellichte in der grauen Substanz im frontalen Kortex bei Kontrollpersonen (N = 6) und schizophrenen Patienten (N = 8). Wegen der fehlenden Normalverteilung wurden die Werte als Mediane wiedergegeben. Die Gliazellichte ist bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant ($p = 0,003$) erhöht (aus: Brisch *et al.* 2009).

	Median-Kontrollpersonen	Median-Patienten mit Schizophrenie	Differenzen	Konfidenzintervalle für Differenzen	p-Wert exakter U-Test
Gesamt	14,14	21,215	7,075	(2,19;13,59)	0,001*
Neurone	2,675	2,93	0,255	(-1,02; 0,85)	0,778
Gliazellen	10,87	18,535	7,655	(1,86;13,93)	0,003*

Tab. 12: Statistik der Zelldichte in der grauen Substanz des frontalen Kortex bei Kontrollpersonen (N = 6) und schizophrenen Patienten (N = 8). Es zeigten sich signifikante Differenzen in der Gliazellichte ($p = 0,003^*$) bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen. Wegen der fehlenden Normalverteilung wurden die Werte als Mediane wiedergegeben (aus: Brisch *et al.* 2009).

Der Spearman-Korrelationstest ergab keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf Autolyse und Zellanzahl (Neurone und Gliazellen) (Tab. 13). Des Weiteren existieren keine Korrelationen zwischen Zellanzahl und Alter, Geschlecht (Tab. 14). Der Spearman-Korrelationskoeffizient zeigte keine signifikanten Ergebnisse zwischen Autolyse und der Gesamtanzahl von Zellen, Neuronen und Gliazellen (Tab. 14).

		Alter	Autolyse	Geschlecht
Gesamtanzahl von Zellen	Koeffizient	0,18	-0,07	-0,21
	p-Wert	0,54	0,80	0,52
Neurone	Koeffizient	0,51	0,01	0,11
	p-Wert	0,06	0,97	0,72
Gliazellen	Koeffizient	0,11	-0,05	-0,22
	p-Wert	0,70	0,86	0,48
Alter	Koeffizient	1,00	0,19	0,38
	p-Wert		0,52	0,15
Autolyse	Koeffizient		1,00	-0,12
	p-Wert			0,65

Tab. 13: Korrelation zwischen Alter, Autolyse, Geschlecht und der Gesamtanzahl von Zellen. Der Spearman-Korrelationstest wurde verwendet, um die Korrelationen zwischen Alter, Autolyse und der Gesamtanzahl von Zellen, Neuronen und Gliazellen zu berechnen. Der Welch-Test wurde angewandt, um die Korrelationen zwischen Alter und Geschlecht, Autolyse und Zelldichte zu berechnen (aus: Brisch *et al.* 2009).

Autolyse	Gesamtanzahl von Zellen	Gliazellen	Neurone
Spearman-Korrelation	-0,41	-0,33	-0,01
p-Wert	0,16	0,27	0,99

Tab. 14: Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen Autolyse und der Gesamtanzahl von Zellen, Gliazellen und Neuronen (aus: Brisch *et al.* 2009).

3.14 Das Volumen der Septumregion von Ratten

Die morphometrischen Untersuchungen des Septumregion von Ratten ergaben keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Volumina der Septumregion - einschließlich des CSP - von Hippokampus-läsionierten Ratten mit physiologischer Kochsalzlösung (Kontrollgruppe) und Hippokampus-läsionierten Ratten mit Ibotensäure (Versuchsgruppe), obgleich der rechte Ventrikel von den Ratten mit Hippokampus-Läsionen durch Ibotensäure (Versuchsgruppe) signifikant vergrößert ist ($p = 0,017$, T-Test; Abb. 34 und 37, Tab. 15).

	Kontrollgruppe Mittelwert (in mm ³) Standardabweichung Standardfehler des Mittelwertes	Versuchsgruppe Mittelwert (in mm ³) Standardabweichung Standardfehler des Mittelwertes	P-Wert
Ventrikel			
Links	0,98 ± 0,82 (0,56)	1,60 ± 1,27 (0,56)	0,41
Rechts	0,72 ± 0,36 (0,18)	2,38 ± 0,94 (0,41)	0,017*
Laterales Septum			
Links	4,21 ± 0,62 (0,31)	3,84 ± 0,16 (0,08)	0,28
Rechts	4,11 ± 0,48 (0,24)	3,62 ± 0,18 (0,31)	0,10
Mediales Septum	1,95 ± 0,37 (0,18)	1,86 ± 0,53 (0,26)	0,80
Cavum septi pellucidi	0,0001 ± 0,00013 (0,00006)	0,0002 ± 0,00012 (0,00006)	0,22
Ncl. triangularis	0,34 ± 0,21 (0,11)	0,31 ± 0,42 (0,21)	0,91
Diagonales Band von Broca	0,21 ± 0,10 (0,04)	0,21 ± 0,10 (0,01)	0,38
Links	0,19 ± 0,08 (0,01)	0,24 ± 0,02 (0,01)	0,18
Rechts			

Tab. 15: Statistik der Volumina des Rattenseptums bei Hippokampus-läsionierten Ratten mit Ibotensäure (N = 4, Versuchsgruppe) und Hippokampus-läsionierten Ratten mit physiologischer Kochsalzlösung (N = 4, Kontrollgruppe). Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert.

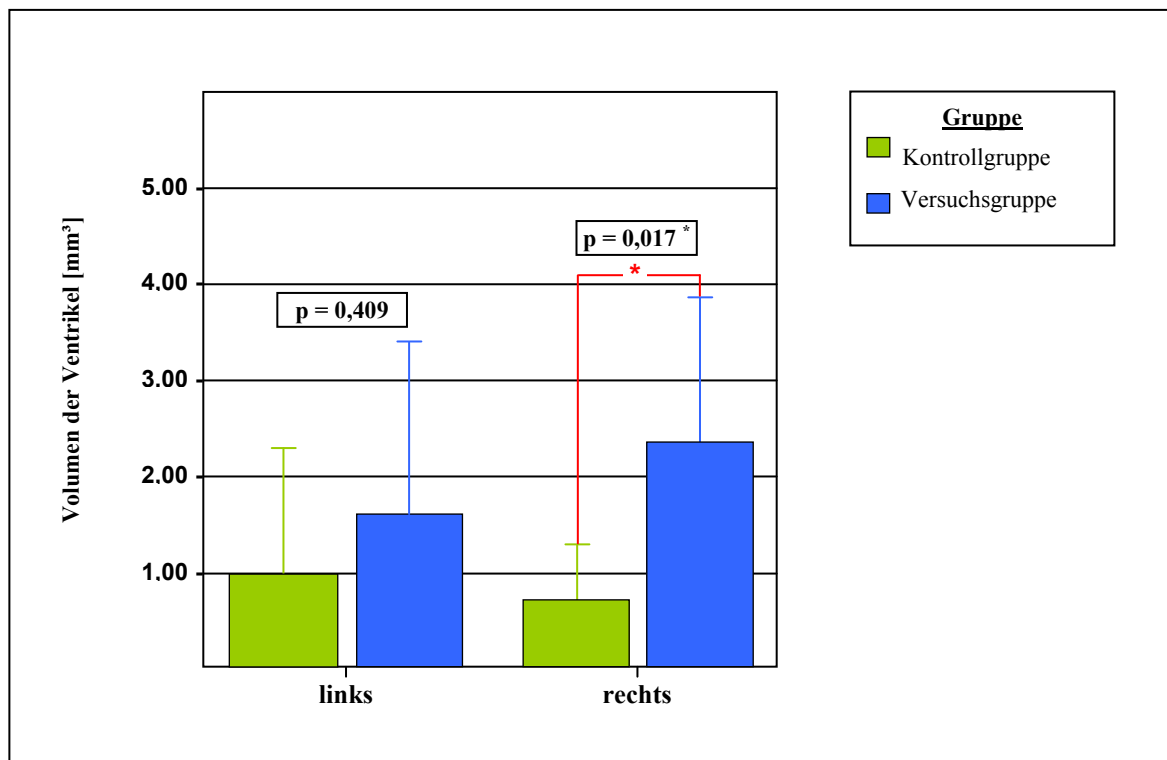


Abb. 34: Balkendiagramm der Volumina der lateralen Ventrikel bei Hippokampus-läsionierten Ratten mit physiologischer Kochsalzlösung (N = 4, Kontrollgruppe) und Hippokampus-läsionierten Ratten mit Ibotensäure (N = 4, Versuchsgruppe). Hippokampus-läsionierte Ratten mit Ibotensäure (Versuchsgruppe) haben im Vergleich zu Hippokampus-läsionierte Ratten mit physiologischer Kochsalzlösung (Kontrollgruppe) einen signifikant vergrößerten rechten Ventrikel (p = 0,017*).

3.15 Die Neuronendichte in den Septumkernen von Ratten

Bei der Untersuchung der Neuronendichte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Septumkernen zwischen den Hippokampus-läsionierten Ratten mit physiologischer Kochsalzlösung (N = 4, Kontrollgruppe) und den Hippokampus-läsionierten Ratten mit Ibotensäure (N = 4, Versuchsgruppe) (Tab. 21, Abb. 35, 36A und 36B).

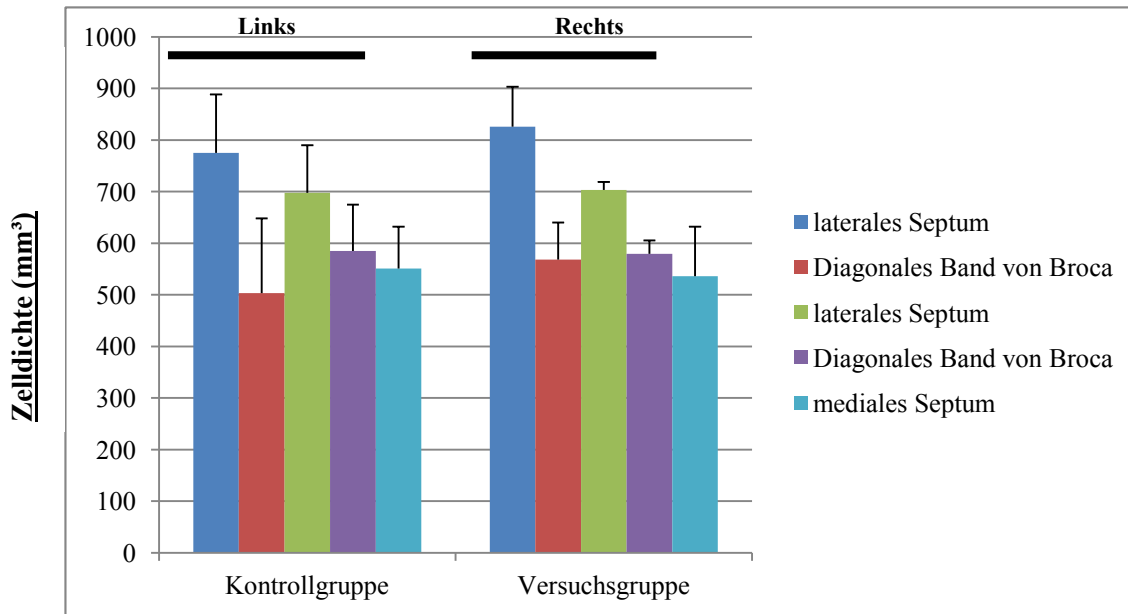


Abb. 35: Balkendiagramm der Neuronenzellichte von Septumkernen bei Hippokampus-läsionierten Kontrollratten mit physiologischer Kochsalzlösung (N = 4, Kontrollgruppe) und Hippokampus-läsionierten Ratten mit Ibotensäure (N = 4, Versuchsgruppe). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe in den Septumkernen.

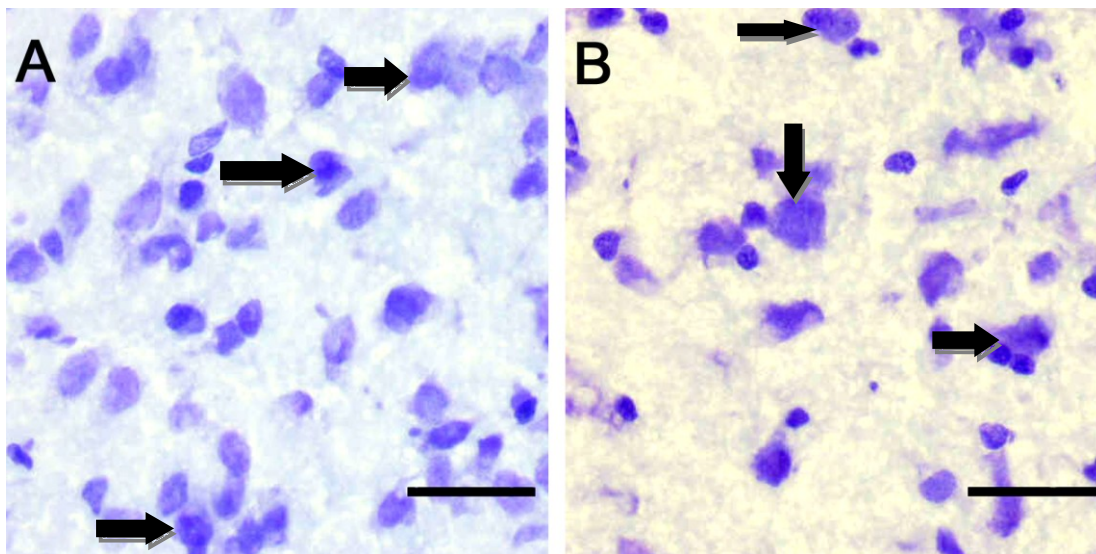


Abb. 36: Neurone und Gliazellen im lateralen (A) und medialen (B) Septumkern einer Hippokampus-läsionierten Ratte mit Ibotensäure. Die Pfeile zeigen auf ausgewählte Neurone. Der Maßstab entspricht 10 µm.

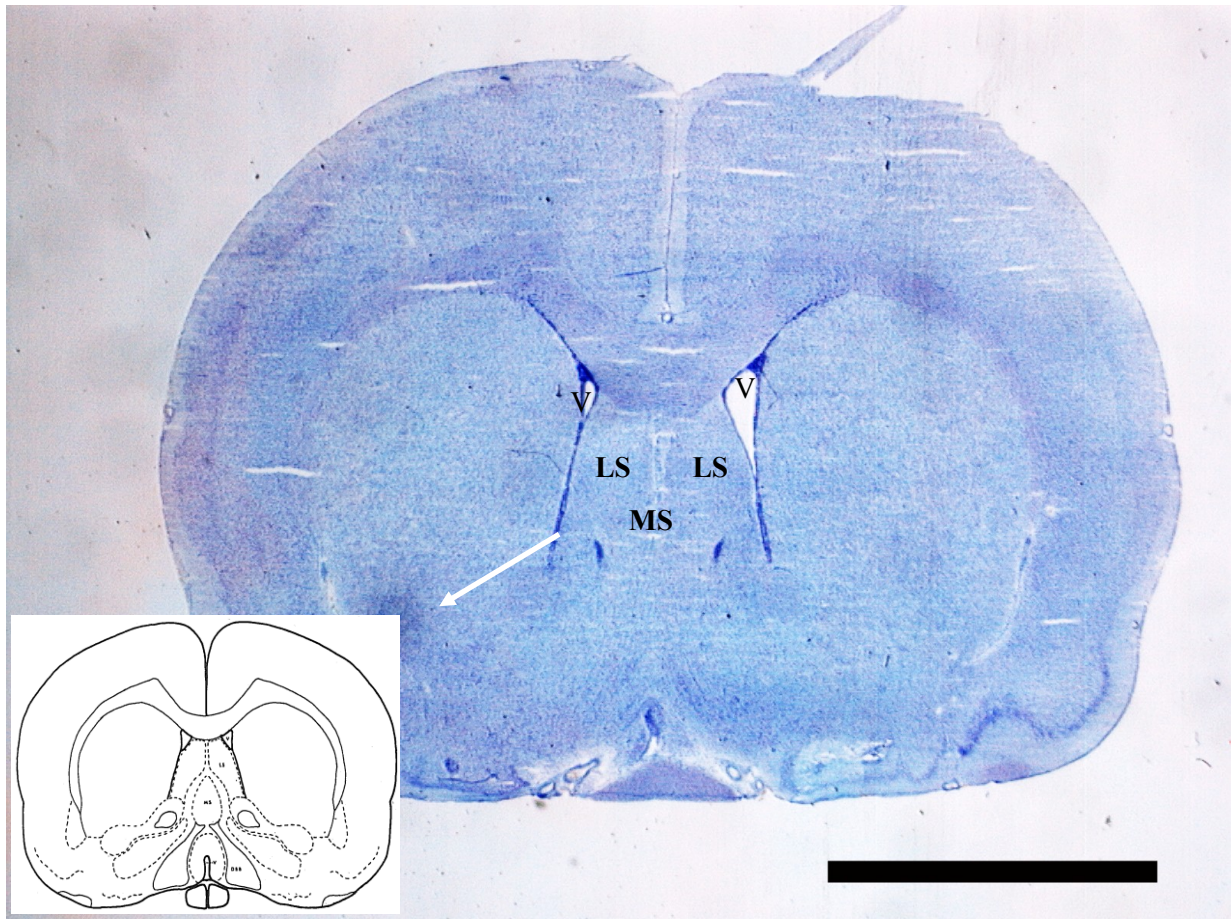


Abb. 37: Septumregion einer Hippokampus-läsionierten Ratte mit Ibotensäure. V = laterale Ventrikel, LS = laterales Septum, MS = mediales Septum. Der Maßstab entspricht 0,5 cm.

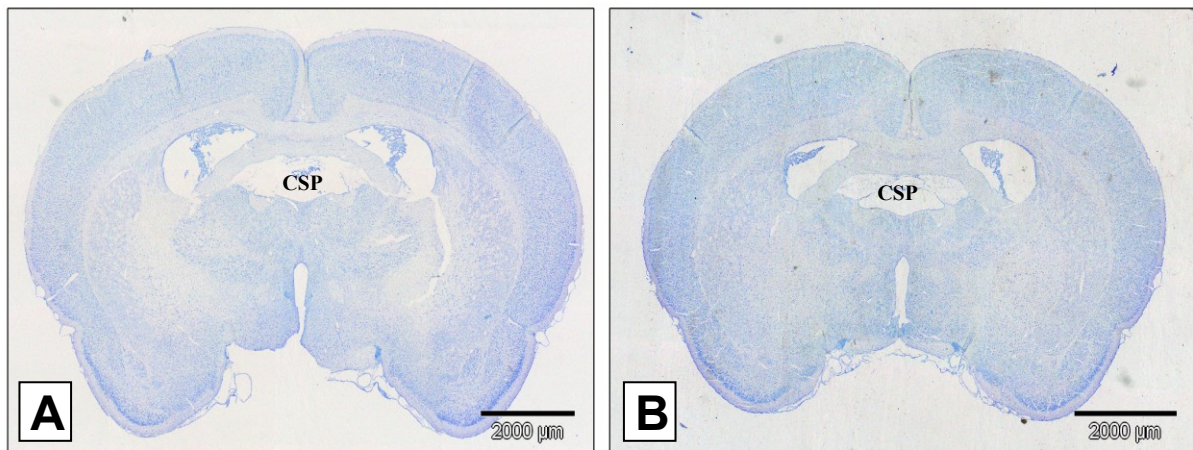


Abb. 38: Erweitertes Cavum septi pellucidi (CSP) einer Septum-läsionierten Ratte im Alter von 30 Tagen (**A und B**) als Modell einer Neuroentwicklungsstörung. Der Maßstab entspricht 2000 µm (Prof. Dr. G. Grecksch, Prof. Dr. A. Becker, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg).

4 Diskussion

4.1 Die Rolle der Septumregion bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Vergrößerte CSP (100 mm^3) weisen in unserer Untersuchung nur Patienten mit schizophrenen Erkrankungen auf, nicht aber Patienten mit affektiven Erkrankungen (Brisch *et al.* 2007). Im Gegensatz dazu fanden verschiedene Studien (Jurius *et al.* 1993b, Hagino *et al.* 2001, Keshavan *et al.* 2002b, Takahashi *et al.* 2007b, Takahashi *et al.* 2008a) keine signifikanten Differenzen bei vergrößerten CSP zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen. Andere Untersuchungen (Scott *et al.* 1993, Nopoulos *et al.* 1997a, Nopoulos *et al.* 1998, Crippa *et al.* 2006) zeigen aber bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen eine erhöhte Prävalenz von vergrößerten CSP im Vergleich zu Kontrollpersonen (siehe Tab. 16). Des Weiteren stellten Nopoulos *et al.* (2000a) bei schizophrenen Patienten mit vergrößerten CSP eine positive Korrelation zwischen Größe des CSP und kognitiven Defiziten fest. Schizophrene Patienten mit einem vergrößerten CSP zeigen eine Rechts-links-Asymmetrie und eine Verminderung des Volumens im linken Temporallappen (Nopoulos *et al.* 1996). In unserer Untersuchung zeigen schizophrene Patienten eine in rostro-kaudaler Richtung signifikant verkürzte Septumregion und eine signifikant erweiterte Querschnittsfläche der Septumregion (Brisch *et al.* 2007). Bildgebende Studien von Matthew *et al.* (1985) und Uematsu und Kaiya (1989) fanden ein vergrößertes Septum pellucidum bei schizophrenen Patienten. Die morphometrischen Parameter des diagonalen Bands von Broca weisen in unserer Studie keine signifikanten Differenzen zwischen schizophrenen Patienten, Patienten mit affektiven Störungen und Kontrollpersonen auf.

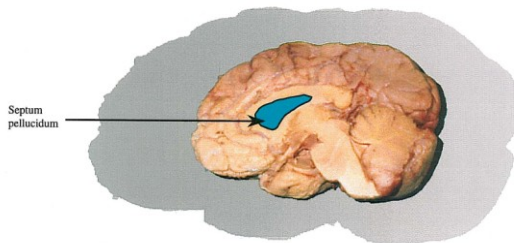


Abb. 39: Sagittalschnitt des humanen Gehirns mit Darstellung des Septum pellucidum

Obleich verschiedene Anatomen den vertikalen Teil des diagonalen Bands von Broca als ein Teilgebiet der Septumregion darstellen (Asan 2004, Drenkhahn und Waschke 2008), gehört der vertikale Abschnitt des diagonalen Bands von Broca nicht zur Septumregion (Horvath und Palkovits 1987). Während die Volumina der Septumregion bei schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen positiv mit den Volumina des CSP korrelieren, ergibt sich keine Korrelation in unseren Untersuchungen bei Patienten mit affektiven Störungen (Brisch *et al.* 2007). Schizophrene Patienten mit pränatalen Infektionen haben ein signifikant verlängertes CSP (Brown *et al.* 2009). Obleich Filipovic und Teofilovski-Parapid (2004) von längeren CSP bei Patienten mit psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen berichteten, fanden wir sowohl bei schizophrenen als auch bei depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen keine signifikant veränderten Werte in der Länge des CSP (Brisch *et al.* 2007). Unsere Ergebnisse bezüglich der Länge des CSP wurden von der Arbeitsgruppe von Takahashi *et al.* (2008b, 2009) bei schizophrenen und unipolaren depressiven

Patienten bestätigt. Es wurden vergrößerte CSP im Stamm der Zulu in Südafrika (Beyers 1925) und bei Afro-Amerikanern in den USA (Dart 1925) beschrieben. Die Hypothese, dass pathologische Veränderungen in der Septumregion mit psychischen Störungen einhergehen, wurde erstmals von Meyer im Jahre 1930 formuliert. Meyer (1930) beschrieb fünf Patienten mit psychiatrisch-neurologischen Symptomen, die in einer pneumozephalographischen Untersuchung nicht kommunizierende Zysten der Septumregion zeigten. In den folgenden Jahrzehnten wurde bis auf die Untersuchung von Shaw und Alvord (1969) sehr wenig über Auffälligkeiten in der Septumregion bei psychiatrischen Patienten veröffentlicht, bis durch den Zusammenhang zwischen einer Septalzyste und Schizophrenie das Thema von Lewis und Mezey (1985) wiederbelebt wurde. So berichteten sowohl George *et al.* (1989) als auch Supprian *et al.* (1999) über schizophrene Patienten mit fehlender Septumregion. Es existieren zahlreiche Berichte von Patienten mit unterschiedlichen Symptomen wie paranoider Psychose, Schizophrenie und Demenz, die Schäden in der Septumregion oder ein vergrößertes CSP aufweisen (Spillane 1962, Johnson 1969, Corsellis *et al.* 1973, Seyfeddinipur 1974, Bodensteiner und Schaefer 1997). Brian *et al.* (1997) fanden bei schizophrenen Patienten mit vergrößerten CSP Störungen im Gedankenablauf. Des Weiteren können sich vergrößerte CSP bei Patienten mit posttraumatischem Stress (Myslobodsky *et al.* 1993, May *et al.* 2004, Filipovic *et al.* 2004b) und bei Kindern mit intellektuellen Störungen (Bodensteiner und Schaefer 1990, Schaefer *et al.* 1994) zeigen. Es existieren Fallbeispiele von Sportlern aus der „American Football League“ (Omalu *et al.* 2006) und Boxern (Spillane 1962, Johnson 1969, Bodensteiner und Schaefer 1997) mit vergrößerten CSP. Es sind aber nicht nur Berichte über Patienten mit vergrößerten CSP vorhanden, sondern auch Darstellungen über verkleinerte CSP bei Kindern mit dem Tourette-Syndrom (Kim und Peterson 2003). Während die Größe und die Häufigkeit des CSP bei Patienten mit Panikstörungen (Crippa *et al.* 2004) normal ist, weisen Patienten mit posttraumatischen Störungen (Myslobodsky *et al.* 1995, May *et al.* 2004) und Patienten mit HIV-Infektionen (Lalonde *et al.* 1996) häufiger ein CSP auf. Das CSP erscheint erstmals in der zwölften Woche der Embryonalentwicklung als eine Öffnung innerhalb der Lamina terminalis. Aufgrund des Wachstums des Corpus callosum entwickelt sich aus der Lamina terminalis das Septum pellucidum, und es bildet sich ein Spalt in der Mittellinie aufgrund der Dehnung des Septums pellucidum aus. In der zwanzigsten Woche der Embryonalentwicklung beginnen sich die Blätter des Septum pellucidum von posterior nach anterior fast vollständig zu schließen (Rakic und Yaklev 1968, Sarwar 1989, Kim und Peterson 2003, Griffiths *et al.* 2009a, Winter *et al.* 2010). Das bedeutet, dass im Fötus das CSP zwischen der 18. und 37. Embryonalwoche sichtbar wird (Vergani *et al.* 1999, Sherer *et al.* 2004, Griffiths *et al.* 2009b). In Bezug auf die Häufigkeit eines CSP beim Fötus existieren unterschiedliche Angaben in der Literatur. Bei Föten mit weniger als 36 Wochen Embryonalentwicklung stellt ein vergrößertes CSP einen häufigen klinischen Befund dar (Bodensteiner 1995, Jou *et al.* 1998). Während Untersuchungen von Mott *et al.* (1992) und Bodensteiner (1995) ergaben, dass ein CSP bei 36 % der Föten bei 40 Wochen Embryonalentwicklung zu sehen ist, fanden Falco *et al.* (2000) ein CSP bei 79 % der Föten zwischen der 38. und 41. Woche

der Embryonalentwicklung. Bei axialen Ultraschalluntersuchungen am Fötus kann kein CSP diagnostiziert werden (Pilu *et al.* 2003). Ein vergrößertes CSP beim Fötus kann von anderen Anomalien begleitet sein (Bronstein und Weiner 1992). Da sich die zwei Blätter des Septum pellucidum normalerweise vor der Geburt schließen, bedeutet ein vorhandenes CSP im späteren Stadium der Embryonalentwicklung eine Neuroentwicklungsstörung. Bei Kindern mit Aufmerksamkeitsstörungen wurde keine erhöhte Prävalenz von vergrößerten CSP gefunden (Nopoulos *et al.* 2000b), während bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen ab dem Kindesalter vergrößerte CSP entdeckt wurden (Nopoulos *et al.* 1998). Frühere Post-mortem- und MRT-Untersuchungen weisen eine erhöhte Prävalenz eines CSP bei schizophrenen Patienten auf (Degreef *et al.* 1992a, Degreef *et al.* 1992b, DeLisi *et al.* 1993, Andreasen 1995, Filipovic und Teofilovski-Parapid 1998, Filipovic *et al.* 1998, Kwon *et al.* 1998, Rajarethinam *et al.* 2001b, Filipovic *et al.* 2004, Galarza *et al.* 2004, Kasai *et al.* 2004, Filipovic *et al.* 2005, Borgwardt *et al.* 2006) (siehe Tab. 20). In Übersichtsarbeiten (McCarley *et al.* 1999, Shenton *et al.* 2001) wird berichtet, dass fast alle Untersuchungen (91 - 92 %) von einer erhöhten Prävalenz von CSP bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen berichteten, während die Metaanalyse von Trzesniak *et al.* (2010) nur einen Zusammenhang zwischen vergrößerten CSP und schizophrenen Erkrankungen zeigte. Im Gegensatz dazu ergaben andere MRT-Studien keine erhöhte Prävalenz eines CSP bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollpersonen (Jurjus *et al.* 1993b, Fukuzako *et al.* 1996, Galderisi *et al.* 2000, Rajarethinam *et al.* 2001b, Hagino *et al.* 2004, Keshavan *et al.* 2002b, Flashman *et al.* 2007, Takahashi *et al.* 2008b). Eine erhöhte Prävalenz eines CSP korreliert nicht mit dem Alter (Filipovic und Teofilovski-Parapid 1998, Born *et al.* 2004). In unseren Untersuchungen zeigten 98,6 % der Patienten mit schizophrenen und affektiven Erkrankungen und Kontrollpersonen ein vorhandenes CSP, wobei ein CSP mit einem kleinen bis mittleren Volumen ($< 100 \text{ mm}^3$) eine normale anatomische Variante darstellt (Hughes *et al.* 1955). Bei Kindern mit einem vergrößerten CSP zeigten sich kognitive Defizite (Bodensteiner *et al.* 1990, Bodensteiner *et al.* 1998). Ein vergrößertes CSP ist sowohl ein Indikator für das Auftreten einer schizophrenen Erkrankung als auch ein Hinweis auf eine Neuroentwicklungsstörung bei schizophrenen Erkrankungen, da sich Anomalitäten des CSP bei schizophrenen Erkrankungen in der späten Embryonalentwicklung zeigen und sich nicht erst progressiv entwickeln (Choi *et al.* 2008). Weinberger (1987) berichtete erstmals über die Dysfunktionen des Dopaminsystems im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Erkrankungen und interpretierte seine Studie als einen Anhaltspunkt für Neuroentwicklungsstörungen, wobei der jetzige Stand der Forschung ist, dass eher Neuroentwicklungsstörungen und weniger neurodegenerative Prozesse an der Pathologie der schizophrenen Erkrankungen beteiligt sind (Cotter *et al.* 1998, Woods 1998, Allin und Murray 2002, Church *et al.* 2002, Walker und Murray 2002, Weinberger und McClure 2002, de Haan und Bakker 2004, Rapoport 2005). Störungen in den Mittellinienstrukturen wie ein vergrößertes CSP oder ein verkleinerter Thalamus können funktionell mit den negativen Symptomen bei schizophrenen Patienten in Zusammenhang gebracht werden (Andreasen *et al.* 1995). So korreliert

Diskussion

die Längsausdehnung des CSP mit den negativen Symptomen bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (Flashman *et al.* 2007). Unser Ergebnis, dass bei affektiven Patienten keine vergrößerten CSP auftreten, bestätigt frühere MRT-Studien (Lammers *et al.* 1991, Jurius *et al.* 1993, Shiori *et al.* 1996, Known *et al.* 1998, Takahashi *et al.* 2010), obgleich in anderen Arbeiten von ausgedehnten CSP oder einer erhöhten Prävalenz von CSP bei bipolaren affektiven Patienten und unipolaren depressiven Patienten (Shiori *et al.* 1996, Kim *et al.* 2007, Takahashi *et al.* 2009) berichtet wurde (siehe Tab. 16). Die Gründe für die andersgearteten Ergebnisse können in den unterschiedlichen Zusammensetzungen der Studiengruppen, aber auch in den Abweichungen hinsichtlich der Methoden liegen (Crippa *et al.* 2009). Auch ein Selektionsbias bei den Studiengruppen kann divergierende Resultate produzieren (Pauling *et al.* 1998, Trzesniak *et al.* 2011). Eine wichtige Limitation dieser Arbeit ist die Tatsache, dass die Septumregion und die Septumkerne in einer Region neben den lateralen Ventrikeln lokalisiert sind, die durch die Gewebsbehandlung möglicherweise verformt werden können. Es tritt aber dann ein systematischer Fehler bei schizophrenen, bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Patienten und Kontrollpersonen auf (Brisch *et al.* 2007, Brisch *et al.* 2008).

Hirnregion	Befunde	Autoren
Cavum septi pellucidi Cavum Vergae/Post-mortem-Studie Prävalenz von CSP	20,34 % (N = 1032 Kontrollpersonen) 2,34 % (N = 1032 Kontrollpersonen)	Schwidde <i>et al.</i> (1952)
Cavum septi pellucidi Cavum Vergae/Post-mortem-Studie Prävalenz von CSP und CV	17,97 % (N = 89 Kontrollpersonen) 1,12 % (N = 89 Kontrollpersonen)	Oterulo (1986)
Cavum septi pellucidi/Post-mortem-Studie Prävalenz von CSP	61 % (N = 28 schizophrene Patienten) 31 % (N = 39 Kontrollpersonen)	Degreef <i>et al.</i> (1992a)↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	2 % (N = 46 Kontrollpersonen) 31 % (N = 81 schizophrene Patienten)	Degreef <i>et al.</i> (1992a) ↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	2 % (N = 46 Kontrollpersonen) 23 % (N = 62 schizophrene Patienten)	Degreef <i>et al.</i> (1992b) ↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	2 % (N = 46 Kontrollpersonen) 23 % (N = 62 schizophrene Patienten)	DeLisi <i>et al.</i> (1993) ↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	5,1 % (N = 79 Kontrollpersonen) 16,4 % (N = 52 schizophrene Patienten, N = 9 schizoaffektive Patienten)	Scott <i>et al.</i> (1993)↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	18,9 % (N = Kontrollpersonen) 18,1 % (N = schizophrene Patienten)	Fukuzako und Kodama (1996)↔
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	1,1 % (N = 85 Kontrollpersonen) 17,5 % (N = 47 schizophrene Patienten) 7,2 % (N = 69 bipolare affektive Patienten) 0 % (N = 44 unipolare depressive Patienten)	Shiori <i>et al.</i> (1996)↑

Diskussion

Cavum septi pellucidi/MRT-Studie a) Prävalenz von CSP b) Prävalenz von vergrößertem CSP	58,8 % (N = 72 schizophrene Patienten) 58,7 % (N = 41 Kontrollpersonen)	Nopoulos <i>et al.</i> (1997a)↔
Cavum septi pellucidi/Post-mortem-Studie Prävalenz von CSP	32,62 % (Gruppe I: N = 187 schizophrene Patienten, aggressive Patienten, Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, Patienten mit Alkoholabhängigkeit); 28,24 % (Gruppe II: N = 131 Patienten mit Alkoholabhängigkeit, schizophrene Patienten und aggressive Patienten); 29,19 % (Gruppe III: N = 161 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, schizophrene Patienten, Patienten mit Alkoholabhängigkeit)	Filipovic und Teofilovski-Parapid (1998) ↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	38 % (N = 46 Kontrollpersonen) 47,2 % (N = 34 schizophrene Patienten)	Fukuzako und Kodama (1998)↔
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von vergrößertem CSP	13 % (N = 16 Kontrollpersonen) 35 % (N = 30 schizophrene Patienten) 25 % (N = 16 Patienten mit affektiven Erkrankungen) 27,3 % (N = 21 Patienten mit schizotypischen Persönlichkeitsstörungen)	Kwon <i>et al.</i> (1998) ↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie a) Prävalenz von CSP b) Prävalenz von vergrößertem CSP	a) 58,7 % (N = 75 Kontrollpersonen) a) 58,8 % (N = 55 schizophrene Patienten) b) 1,1 % (N = 95 Kontrollpersonen) b) 12,5 % (N = 24 schizophrene Patienten)	a) Nopoulos <i>et al.</i> (1998)↔ b) Nopoulos <i>et al.</i> (1998) ↑
Cavum septi pellucidi/Post-mortem-Studie Prävalenz von CSP	95,35 % (N = 43 schizophrene Patienten) 72,55 % (N = 51 Patienten mit Alkoholabhängigkeit) 63,64 % (N = 11 aggressive Patienten)	Filipovic, Teofilovski-Parapid und Stojicic (1999) ↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von vergrößertem CSP	0 % (N = 81 Kontrollpersonen) 0,8 % (N = 122 schizophrene Patienten)	Galderisi <i>et al.</i> (2000)↔
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	74,7 % (N = 79 Kontrollpersonen) 74,7 % (N = 86 schizophrene Patienten)	Hagino <i>et al.</i> (2001)↔
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	41,9 % (N = 43 Kontrollpersonen) 60,3 % (N = 73 schizophrene Patienten)	Rajarethinam <i>et al.</i> (2001) ↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	11,9 % (N = 59 Kontrollpersonen) 10 % (N = 73 schizophrene Patienten) 0 % (N = 19 nicht psychotische Kinder und Jugendliche mit genetisch erhöhtem Risiko von schizophrenen Patienten)	Keshavan <i>et al.</i> (2002)↔
Cavum septi pellucidi/Post-mortem-Studie Prävalenz von CSP	10,61 % (N = 40 Kontrollpersonen) 83,33 % (N = 25 schizophrene Patienten) 68,96 % (N = 20 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma) 58,14 % (N = 20 Patienten mit Alkoholabhängigkeit)	Filipovic und Teofilovski-Parapid (2004a) ↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	10,52 % (N = 19 weibliche Kontrollpersonen) 43,75 % (N = 32 weibliche schizophrene Patienten)	Galarza <i>et al.</i> (2004)↔
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	8,2 % (N = 56 Kontrollpersonen) 26,1 % (N = 33 schizophrene Patienten) 18,2 % (N = 41 Personen mit affektiven Erkrankungen)	Kasai <i>et al.</i> (2004) ↑
Cavum septi pellucidi/Post-mortem-Studie Prävalenz von vergrößertem CSP	0 % (N = 17 Kontrollpersonen) 19 % (N = 42 schizophrene Patienten) 0 % (N = 14 Patienten mit affektiven Störungen)	Brisch <i>et al.</i> (2007) ↑

Cavum septi pellucidi/Post-mortem-Studie a) Prävalenz CSP b) Prävalenz von vergrößertem CSP	a) 76,4 % (N = 55 Kontrollpersonen) a) 68,8 % (N = 77 schizophrene Patienten) b) 9,1 % (N = 5 Kontrollpersonen) b) 14,3 % (N = 11 schizophrene Patienten)	a) Flashman <i>et al.</i> (2007)↔ b) Flashman <i>et al.</i> (2007)↔
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von vergrößertem CSP	2,4 % (N = 41 Kontrollpersonen) 19,5 % (N = 41 bipolare affektive Patienten)	Kim <i>et al.</i> (2007)↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie a) Prävalenz von CSP b) Prävalenz von vergrößertem CSP	a) 81,6 % (N = 163 Kontrollpersonen) a) 76 % (N = 154 schizophrene Patienten) a) 85,1 % (N = 47 schizotypische Patienten) b) 7,4 % (N = 12 Kontrollpersonen) b) 6,5 % (N = 10 schizophrene Patienteten) b) 10,6 % (N = 5 Patienten mit Persönlichkeitsstörungen)	1) Takahashi <i>et al.</i> (2007b)↔ 2) Takahashi <i>et al.</i> (2007b)↔
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von vergrößertem CSP	11,5 % (N = 87 Kontrollpersonen) 11,2 % (N = 89 chronisch schizophrene Patienten) 11,3 % (N = 135 Personen mit genetisch erhöhtem Risiko) 9,3 % (N = 162 Patienten mit Psychosen)	Takahashi <i>et al.</i> (2008) ↔
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie Prävalenz von CSP	15,2 % (N = 33 Kontrollpersonen) 3,5 % (N = 29 unipolare depressive Patienten) 9,3 % (N = 27 Patienten mit rezidivierenden unipolaren depressiven Episoden)	Takahashi <i>et al.</i> (2009) ↑
Cavum septi pellucidi/MRT-Studie a) Prävalenz von CSP b) Prävalenz von vergrößertem CSP	a) 75 % (N = 24 Kontrollpersonen) a) 84,6 % (N = 26 bipolare affektive Patienten) b) 12,5 % (N = 3 Kontrollpersonen) b) 3,8 % (N = 1 Patient mit bipolaren affektiven Störungen)	Takahashi <i>et al.</i> (2010) ↔
Cavum septi pellucidi/ Metaanalyse a) Prävalenz von CSP b) Prävalenz von vergrößertem CSP	15 Studien (N = 886 Kontrollpersonen, N = 1054 schizophrene Patienten)	1) Trzesniak <i>et al.</i> (2011)↔ 2) Trzesniak <i>et al.</i> (2011)↑

Tab. 16: Post-mortem- und bildgebende MRT-Studien zur Prävalenz vom CSP und CV bei neuro-psychiatrischen Erkrankungen; ↑: erhöhte Prävalenz von CSP, vergrößertes CSP; ↔: keine Unterschiede (aus: Brisch *et al.* 2012).

4.2 Der Fornix bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Unsere morphologischen Ergebnisse ergaben keine Unterschiede in den Volumina, mittleren Querschnittsflächen und in den anterior-posterioren Distanzen des Fornix bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen, bipolaren affektiven Erkrankungen und unipolaren depressiven Depressionen im Vergleich zu Kontrollpersonen. Die Subgruppe von schizophrenen Patienten mit vergrößerten CSP weist auch keine planimetrischen Unterschiede des Fornix im Vergleich zu den Kontrollfällen auf. Eine morphometrische Studie an Post-mortem-Gehirnen des Fornix liefert im Vergleich zu bildgebenden Verfahren präzisere Ergebnisse, da die benachbarten Hirnstrukturen und der rechte und linke Abschnitt des Fornix besser voneinander abgegrenzt werden können. So konnten Copenhaver *et al.* (2005) in einer MRT-Studie über den Fornix bei Patienten mit Morbus Alzheimer

keine Trennung des Fornix in einen rechten und linken Abschnitt vornehmen. Bei der Temporal-lappenepilepsie besteht häufig eine Resistenz gegenüber Antikonvulsiva, so dass sie durch epilepsie-chirurgische Eingriffe behandelt wird (Umbach 1958, Umbach 1965, Mundinger *et al.* 1981, Garcia-Bengochea und Friedman 1987, Parrent und Lozano 2000). Zum Beispiel ist bei epileptischen Patienten von einem verkleinerten Fornix berichtet worden (Urbach *et al.* 2005, Kuzniecky *et al.* 1999). Eine Lobektomie des Temporallappens bei epileptischen Patienten kann auch zu einer Atrophie des Fornix führen (Burneo *et al.* 2003). Unsere Messungen des Fornix tragen zu genauen morpho-metrischen Parametern des Fornix bei künftigen epilepsie-chirurgischen oder stereotaktischen Ein-griffen von epileptischen Patienten bei. Unsere gemessenen Werte bezüglich der Längsausdehnung des Fornix bei schizophrenen und affektiven Patienten und Kontrollpersonen stimmen mit den Werten der Arbeitsgruppe von Özer *et al.* (2005) überein. Im Gegensatz zu verschiedenen MRT-Studien (Supprian und Hofman 1997, Bilir *et al.* 1998), die über Asymmetrien des Fornix bei Kontroll-personen berichten, und dem Befund von asymmetrischen Hirnstrukturen, wie den Temporallappen bei schizophrenen Erkrankungen (Crow *et al.* 1989a, Crow *et al.* 1989b, Crow 1990, Crow 1995, DeLisi *et al.* 1997, Highley *et al.* 1999, McDonald *et al.* 2000, Highley *et al.* 2002, Chance *et al.* 2005, Leask *et al.* 2005), zeigten sich in unserer Untersuchung keine asymmetrischen Strukturen des Fornix bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen. Auch in einer normalen Stichprobe fand sich in der Untersuchung von Yücel *et al.* (2002) keine Asymmetrie des Fornix. Eine Sklerose des Hippokampus kann zu einer Asymmetrie des Fornix führen (Baldwin *et al.* 1994, Kim *et al.* 1995). Bei Patienten mit traumatischen Hirnschäden kommt es zu Volumenverlusten des Fornix (Tomaiulo *et al.* 2004). Läsionen des Fornix führen zu einer Atrophie der Mammillarkörper (Loftu *et al.* 2000). Die bisherigen MRT-Studien zeichnen sehr unterschiedliche Bilder über die Bedeutung des Fornix bei Patienten bei schizophrenen Störungen. Aber der Fornix ist auch bei bipolaren affektiven Erkrank-ungen betroffen (Barnea-Goraly *et al.* 2009). So berichtete die Arbeitsgruppe von Xu *et al.* (2007) in einer Falldarstellung von einem bipolaren affektiven Patienten, bei dem ein Tumor auf den Fornix drückte. Verschiedene MRT-Studien fanden keine Unterschiede in den Volumina des Fornix zwischen Patienten mit schizophrenen Erkrankungen und Kontrollpersonen (Cirillo *et al.* 2000, Zahajszky *et al.* 2001). Eine MRT-Studie von Davies *et al.* (2001) zeigte einerseits eine vergrößerte Querschnittsfläche des Fornix bei Patienten mit einer frühen schizophrenen Erkrankung, andererseits ergaben nachfolgende MRT-Studien eine verkleinerte Querschnittsfläche (Kurocki *et al.* 2006 b) und eine verringerte Faserdichte der weißen Substanz (Kubicki *et al.* 2005, Fitzsimmons *et al.* 2009, Luck *et al.* 2010, Qiu *et al.* 2010, Abdul-Rahman *et al.* 2011) bei Patienten mit schizophrenen Störungen. Bei Kindern und Jugendlichen mit schizophrenen Erkrankungen sind Differenzen in den Volumina im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt worden (Kendi *et al.* 2008). Diverse Unterschiede in der Zusammensetzung des Patientenguts und den Methoden erklären möglicherweise die divergierenden Ergebnisse der bisherigen Studien über die pathologische Bedeutung der Fornix bei schizophrenen Erkrankungen (Kurocki *et al.* 2006). Klinische Berichte und Studien an Tiermodellen über Läsionen

des Fornix haben dargestellt, dass ipsilaterale oder unilaterale Läsionen des Fornix zu Amnesien, Lernproblemen und einer Degeneration der Septumkerne führen (Hassler und Richert 1956, Garcia-Bengochea *et al.* 1987, Ginsberg *et al.* 1999, Poreh *et al.* 2004, Gilboa *et al.* 2006). Gedächtnisstörungen korrelieren positiv mit einem Volumenverlust des Fornix bei chronisch schizophrenen Patienten (Nestor *et al.* 2007) oder einer verringerten Faserdichte bei schizophrenen Patienten (Takei *et al.* 2008). Es wurde auch eine verringerte Faserdichte in den hinteren Abschnitten des Fornix bei schizophrenen Patienten gezeigt (Brisch *et al.* 2007, Rametti *et al.* 2009, Metaanalyse von Bora *et al.* 2011). Unsere bisherigen morphologischen Untersuchungen lassen nicht darauf schließen, dass der Fornix wesentlich an neuropsychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie und affektiven Erkrankungen beteiligt ist, obgleich bei den Patienten mit bipolaren affektiven Störungen eine größere Varianz im Volumen als bei schizophrenen und unipolaren depressiven Patienten und bei schizophrenen Patienten eine signifikant verringerte Längsausdehnung als bei Kontrollpersonen zu erkennen ist. Zukünftige größere Stichproben bei bipolaren affektiven Patienten könnten jedoch Aufschlüsse darüber liefern, inwieweit der Fornix bei bipolaren affektiven Erkrankungen doch noch betroffen ist. Eine mögliche Störgröße für zukünftige Arbeiten über den Fornix könnte der neuere Befund darlegen, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter anderen die Querschnittsfläche des Fornix reduziert ist (Kumar *et al.* 2009, Woo *et al.* 2009).

4.3 Die Rolle von Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium bei der Neurogenese von affektiven und schizophrenen Erkrankungen

Unsere Ergebnisse zeigen einen Trend zu einer positiven Korrelation zwischen typischen Neuroleptika und einer vermehrten Anzahl von Neuronen im lateralen Septum bei bipolaren affektiven Patienten, was möglicherweise auf eine Neurogenese im lateralen Septum bei bipolaren affektiven Erkrankungen hinweist. In Tierexperimenten mit Ratten wurde gezeigt, dass Antidepressiva wie Clomipramin das serotonerge System durch eine Abnahme der Aktivität von 5-HT_{1A} Rezeptoren im Ncl. dorsalis raphe und Ncl. coeruleus beeinflussen, welche Verbindungen zum lateralen Septum aufweisen und dort eine Zunahme der Aktivität von 5-HT_{1A} Rezeptoren erreichen (Contreras *et al.* 1992a, Contreras *et al.* 1993a, Marvan und Contreras 1993). Des Weiteren führen Antidepressiva und Elektrokrampftherapien zu einer gesteigerten Tätigkeit von Neuronen im frontalen Kortex, Hippokampus und im lateralen Septum der Ratte (Contreras *et al.* 1989, Contreras *et al.* 1992b, Contreras *et al.* 1993b, Contreras *et al.* 1995, Contreras *et al.* 2001, de Oliveira *et al.* 2001, Estrada-Camarena *et al.* 2002, Hellsten *et al.* 2002, Sheehan *et al.* 2003, Kodama *et al.* 2005, Madsen *et al.* 2005). Im Gegensatz zu Antidepressiva bewirken die Neuroleptika Clozapin und Haloperidol eine Abnahme der Expression von BDNF (brain-derived neurotrophic factor) im Hippokampus, aber nicht im präfrontalen Kortex von Kontrollratten, während bei Ratten mit neonatalen ventralen Hippokampus-Läsionen keine therapeutische Wirkung von Clozapin und Haloperidol in Bezug auf BDNF festzustellen ist (Lipska *et al.* 2001). Verschiedene Arbeitsgruppen (Lillirank *et al.* 1996, Seillier *et al.* 2003) fanden hingegen, dass sowohl Clozapin als auch Haloperidol eine Zunahme von c-fos mRNA Expression im cingulären

Kortex, in den Basalganglien, im Ncl. accumbens und im lateralen Septum erreichen. Contreras *et al.* (1990) konnten in einem Verhaltensversuch mit Ratten zeigen, dass Stressreaktionen zu einer verminderten Aktivität von Neuronen im lateralen Septum führen. Stress bei affektiven Erkrankungen zieht eine Abnahme der Neuroplastizität nach sich (Duman *et al.* 2000). Im Tierexperiment mit Ratten ist die Neurogenese durch Ketamin in der subgranulären Zone des Hippokampus nachgewiesen worden (Keilhoff *et al.* 2004). Stressreaktionen führen also zu neuronalen Veränderungen, die unter anderem durch Antidepressiva, atypische Neuroleptika (Kodama *et al.* 2004) und damit verbundene intrazelluläre Mechanismen in Bezug auf neurotrophe Faktoren therapiert werden (Duman *et al.* 1997). Es wurde früher angenommen, dass die adulte Neurogenese bei Menschen nur in der Subventrikularzone stattfindet, die unterhalb der Auskleidung der Hirnventrikel eine aus Astrozyten bestehende dünne Schicht bildet (Duman 2004). In der Subventrikularzone ist das Antiapoptose Protein Bcl-2 in die Neurogenese involviert (Bernier *et al.* 2000). Hingegen ist sowohl die adulte Neurogenese im Septum von Ratten (Palmer *et al.* 1995) und im medialen Septum von Mäusen (Schaevitz und Berger-Sweeney 2005) als auch die embryonale Neurogenese im medialen und lateralen Septum nachgewiesen worden (Bayer 1979, Lawson *et al.* 1979, Brady *et al.* 1989, Review von Toro und Deakin 2007). Vorläuferzellen der Neurogenese migrieren von der Subventrikularzone über den Ncl. accumbens in die kortikalen limbischen Hirnareale (Keilhoff *et al.* 2006). Die Subventrikularzone ist in der adulten Neurogenese funktionell mit dem Hippokampus verbunden (Duman 2004). Atypische Neuroleptika beschleunigen die Neurogenese in der Subventrikularzone von adulten Ratten (Wakade *et al.* 2002). Die adulte Neurogenese tritt nur in den Hirnarealen auf, die funktionell mit dem Gedächtnis und den Lernvorgängen verbunden sind, also in den limbischen Hirnregionen wie Hippokampus und Septum (Perez-Canellas und Gacia-Verdugo 1996, Review von Kempermann 2002, Kempermann und Kronenberg 2003, van der Borght *et al.* 2005). Während Halim *et al.* (2004) in ihrer Studie postulierten, dass atypische Neuroleptika wie Clozapin oder Haloperidol nicht zu einer Neurogenese führen, zeigten verschiedene Arbeiten (Contreras *et al.* 1990, MacGibbon *et al.* 1994, Miguel-Hidalgo und Rajkowska 2002, Wakade *et al.* 2002, Young *et al.* 2002, Kodama *et al.* 2004, Malberg 2004), dass atypische Neuroleptika und Antidepressiva eine Neurogenese von Gliazellen im lateralen Septum, Hippokampus, prälimbischen Kortex und in der Subventrikularzone der Ratte verursachen. Somit ist der Trend zur Signifikanz zwischen typischer Neuroleptikabehandlung und vermehrter Neuronenbildung im lateralen Septum bei bipolaren affektiven Patienten in unserer Studie in Zusammenhang mit den vorher erwähnten Studien zu sehen. Antidepressiva bewirken eine Aktivierung der c-AMP CREB-Kascade und eine Expression des BDNF (brain derived neurotrophic factor) (Duman *et al.* 2000, Stewart *et al.* 2001, Manji *et al.* 2003, Shimizu *et al.* 2003, Karege *et al.* 2004). Zum Beispiel ist BDNF für die Lenkung der Schilddrüsenhormone im medialen Septum und im diagonalen Band von Broca der Ratte zuständig (Camboni *et al.* 2003). Aber auch eine Infusion von BDNF in das laterale Septum von adulten Ratten führt zur Neurogenese im Septum (Pencea *et al.* 2001). Mitotische Vorgänge im humanen adulten Septum sind in der Studie von Bernier *et al.* (2000)

Diskussion

beschrieben worden. Cholinerge und GABA-erge Verbindungen, die zum Hippokampus führen, sind für die Regulation der BDNF zuständig (Berchtold *et al.* 2002). Im präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten, die mit typischen Neuroleptika behandelt wurden, zeigte sich eine Reduktion von BDNF (Weickert *et al.* 2003). Die atypischen Neuroleptika Clozapin und Haloperidol bewirken einen Anstieg von c-FOS im lateralen Septum (Robertson *et al.* 1994). Aber auch Antidepressiva führen zu einem Anstieg von Vasopressin-Rezeptoren im lateralen Septum von Ratten (Stemmelin *et al.* 2005). Daneben sind andere Wachstumsfaktoren wie Bsk (Tyrosinrezeptorkinasen) im lateralen Septum und Hippokampus von Mäusen gefunden worden (Zhang *et al.* 1997). Raisman (1969) konnte schon in einer frühen Arbeit Neuroplastizität im Septum von Ratten nachweisen. Patienten mit affektiven Erkrankungen zeigen im Vergleich zu Kontrollfällen auch eine vergrößerte Anzahl von Vasopressin- und Oxytocin-exprimierenden Neuronen im Ncl. paraventricularis des Hypothalamus (Purba *et al.* 1996). Die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) ist für die Steuerung der Neurogenese verantwortlich (Henn und Vollmayr 2004) und reagiert bei affektiven Störungen auf Stress (Palomo *et al.* 2002, Sapolsky 2000, Pompili *et al.* 2010). Obgleich Störungen der HPA-Achse sowohl bei bipolaren affektiven als auch bei unipolaren depressiven Patienten gefunden wurden (Rybakowski und Twardowska 1999, Rothschild 2003, Boyle *et al.* 2005, Daban *et al.* 2005, Bernstein *et al.* 2007c), zeigten die Arbeiten von Watson *et al.* (2002, 2004) keine Unstimmigkeiten der HPA-Achse bei unipolaren depressiven Patienten, aber bei bipolaren affektiven Patienten. Obgleich Roy (1992) keine Unterschiede in der HPA-Achse zwischen suizidalen und nicht suizidalen affektiven Patienten fand, konnten Pfennig *et al.* (2005) aufzeigen, dass bei suizidalen affektiven Patienten die HPA-Achse durch die Hormone Cortisol und Corticotropin signifikant verändert ist. So bewirkte die Einnahme von Lithium eine erhöhte Expression von mRNA des Corticotropin-releasing factors (CRF) in der Amygdala von Ratten (Gilmor *et al.* 2003). Damit führen Interventionen an der HPA-Achse bei affektiven Patienten auch zu Verbesserungen des Zustandes von affektiven Patienten (Tafet und Smolovich 2004) und zu einer Neurogenese bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen (Henn und Vollmayr 2004). Bei Patienten mit affektiven Störungen ist ebenfalls der circadiane Rhythmus gestört und Lithium verlängert diesen Rhythmus, der von Neuronen des Ncl. supra-chiasmaticus kontrolliert wird (Abe *et al.* 2000, Ahmadi-Abhari *et al.* 2003). Lithium beeinträchtigt den Schilddrüsenstoffwechsel (Tremont und Stern 1997, Baumgartner *et al.* 1995, Hahn *et al.* 1999) und führt zu Funktionsstörungen der Schilddrüse bei bipolaren affektiven Patienten (Cowdry *et al.* 1983, Cayköylü *et al.* 2002). Gerade der Hippokampus ist als Wirkungsort für die zukünftige Entwicklung von Psychopharmaka von Bedeutung. So sind Antidepressiva für die Neurogenese und Lithium für die Neuroprotektion und Neurogenese im Hippokampus (Chen *et al.* 2000, Gray *et al.* 2003, Dhikav und Anand 2003, Sheline *et al.* 2003b, Bown *et al.* 2003, Chen und Manji 2006), aber auch im Gyrus cinguli (Sassi *et al.* 2004) und in Tiermodellen (Chuang *et al.* 2002) verantwortlich. Die adulte Neurogenese und damit auch die Neuroplastizität bei schizophrenen Patienten durch Psychopharmaka zu unterstützen, kann ein zukünftiges Forschungsgebiet bei der

Entwicklung von Psychopharmaka bilden (Carlson *et al.* 2006, Eisch *et al.* 2009). Lithium bewirkt seinen neuroprotektiven Einfluss über CREB (cAMP responsive element binding protein) (Chen *et al.* 1999, Wang *et al.* 1999), BDNF (brain-derived neurotrophic factor) (Chen *et al.* 2001), Phospholipase A₂ (Basselin *et al.* 2005), bcl-2 (Moore *et al.* 2000, Manji *et al.* 2006) und über die Inositol Monophosphatase 1 (IMPasw 1) (Moore *et al.* 1999, Lenox und Wang 2003, Partharathy *et al.* 2003, Review von Harwood 2005). Lithium aktiviert die ERK's (extrazellulären signalregulatorischen Kinasen) im Hippokampus und präfrontalen Kortex (Nakagawa *et al.* 2002, Engel *et al.* 2009) und beschleunigt die Neubildung von Neuronen im Hippokampus (Kim *et al.* 2004).

4.4 Die Septumkerne bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen

Unsere Studie über die Septumkerne an humanem Post-mortem-Gewebe ergab eine signifikante Reduktion im lateralen Septum bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollfällen. Im Gegensatz dazu fanden sich in den medialen und dorsalen Septumkernen keine signifikanten Abweichungen bei bipolaren affektiven Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der neuronalen Zelldichte der lateralen und medialen Septumkerne bei Patienten mit schizophrenen oder unipolaren depressiven Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollfällen. Ferner zeigten die Querschnittsflächen der jeweiligen Gebiete keine signifikanten Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen oder unipolaren depressiven Erkrankungen im Vergleich zu gematchten Kontrollfällen. Das laterale Septum hat funktionelle Verbindungen zum Hippokampus, Hypothalamus, Ncl. odorsalis raphe und ventralen Tegmentum, während der mediale Teil des Septums über den Fornix mit dem Hippokampus, Gyrus dendatus und entorhinalen Kortex verbunden ist. Dem lateralen Septum wird eine Bedeutung beim Gefühlsleben und bei den damit zusammenhängenden affektiven Störungen zugeschrieben (Fried 1972, Lubar und Numan 1973, Albert *et al.* 1978, Yadin *et al.* 1993, Li und Ku 2002, Sheehan *et al.* 2004). Das laterale Septum ist für die ausgehenden Verbindungen (output) und das mediale Septum für die eingehenden Verbindungen (input) zuständig (Cavazos *et al.* 1997). Biochemische Veränderungen im Sinne einer verringerten c-Fos-Immunreaktion im lateralen Septum bildeten die Grundlage für ein Tiermodell sowohl der Depression als auch der Schizophrenie (Steciuk *et al.* 1999, van Lujtelaar *et al.* 2001, Huang *et al.* 2004). Die neuropathologische Forschung bei Schizophrenie und affektiven Erkrankungen zeigt kein einheitliches Bild in den verschiedenen Hirnarealen. Störungsrelevante Hirnregionen wie temporo-limbische Areale, präfrontaler Kortex, Basalganglien, Thalamus, Hippokampus, Hypothalamus, Hirnstamm und Cerebellum mit ihren gestörten neuronalen Regelkreisen stehen im Vordergrund hirnbioologischer Forschung (Arnold *et al.* 1996, Heckers 1997, Bogerts 1999, Arnold 2000). So erklären die strukturellen und funktionellen Anomalitäten im medialen Temporallappen und Hippokampus bei schizophrenen Patienten deren positive Symptome (Bogerts 1997). Methodisch wird die dreidimensionale gegenüber der zweidimensionalen Zellzählung bei neurohistologischen Studien bevorzugt (Schmitz 1998, Schmitz und Hof 2000, Thune und Pakkenberg 2000, Benes *et al.* 2001a, Selemon und Rajkowska 2003, Uylings 2002, Hof und Schmitz

2009, Dorph-Petersen and Lewis 2011). Die Neuronenflächen in den Septumkernen wurden zweidimensional gemessen, was einen methodischen Nachteil darstellt, obgleich auch zweidimensionale Neuronenmessungen in einer anderen publizierten Studie von Liu *et al.* (2007) durchgeführt wurden. Die negative Korrelation zwischen neuronaler Dichte und Krankheitsdauer im lateralen Septumkern bei unipolaren depressiven Patienten könnte einen fortschreitenden neurodegenerativen Prozess darstellen. Molina *et al.* (2002) berichteten von einer positiven Korrelation zwischen Volumenzunahme der Zerebralflüssigkeit und Krankheitsdauer bei schizophrenen Patienten, das bedeutet, dass Strukturveränderungen Einfluss auf die Krankheitsdauer bei schizophrenen Patienten haben. Neuropil besteht aus Axonen und Dendriten und nimmt den Raum zwischen den Perikaryen der Neurone und Gliazellen in der grauen Substanz des Zentralnervensystems ein. Obgleich die schizophrenen Patienten keine Differenzen in den Zelldichten der Septumkerne zeigten, ist der Neokortex von einer Verringerung im Neuropil betroffen (Selemon und Goldman-Rakic 1999, Pearlson 2000, Selemon *et al.* 2003, Casanova *et al.* 2005, Casanova *et al.* 2008). Die Arbeitsgruppen von Scherk *et al.* (2003) und Tepest *et al.* (2008) fanden hingegen keine generelle Reduktion von Neuropil im Broadman Areal 9 bei schizophrenen Patienten.

4.5 Calretinin-immunreaktive Neurone in den Septumkernen bei schizophrenen und affektiven Patienten

Unsere Untersuchungen ergaben keine Veränderungen von Calretinin-immunreaktiven Neuronen in den lateralen und medialen Zellgruppen der Septumkerne bei schizophrenen und affektiven Patienten. Verschiedene Forschungsgruppen haben sich mit der Verteilung von Calretinin-immunreaktiven Neuronen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen beschäftigt. Interessanterweise ist Calretinin in den meisten Studien bei schizophrenen Erkrankungen nicht verändert, aber dafür zeigen verschiedene Studien Defizite bei anderen calziumbindenden Proteinen wie Calbindin, Parvalbumin und Caldendrin und GAT-1 im dorsolateralen präfrontalen, frontalen und temporalen Kortex (Lewis 2000, Eyles *et al.* 2002, Reynolds und Beasley 2002, Beasley *et al.* 2002, Reynolds *et al.* 2002, Bernstein *et al.* 2003b, Reynolds *et al.* 2004, Bernstein *et al.* 2007a, Review von Barinka und Druga 2010). Defizite in der Expression von Parvalbumin in limbischen Hirnregionen wie dem Hippokampus (Knable 2004) deuten auf Neuroentwicklungsstörungen bei schizophrenen Erkrankungen hin (Kalus *et al.* 1999). Die Dichte von Calretinin-immunreaktiven Neuronen im präfrontalen Kortex von schizophrenen, bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen stellt keine signifikanten Unterschiede in verschiedenen Studien dar (Beasley und Reynolds 1997, Davis und Lewis 1995, Reynolds und Beasley 2001, Beasley *et al.* 2002), obgleich sich in einer nachfolgenden Studie von Saiko *et al.* (2008) erhöhte Neuronendichten von Calretinin im präfrontalen Kortex ergaben. Hingegen fanden verschiedene Arbeitsgruppen keine Veränderungen von Calretinin-immunreaktiven Neuronen im Hippokampus (Zhang und Reynolds 2002, Zhang *et al.* 2002) und im Corpus mammillare (Bernstein *et al.* 2007a) bei schizophrenen Patienten. In einem Tiermodell der Schizophrenie wurden keine Veränderungen von Calretinin-

immunreaktiven Neuronen im Hippokampus und präfrontalen Kortex von Ratten festgestellt (Braun *et al.* 2007), aber ein deutlicher mRNA-Anstieg von GAD₆₅ und GAD₆₇ im lateralen Septum von Ratten im Stressverhalten (Mueller *et al.* 2006). Zusätzlich haben molekularbiologische Untersuchungen (PCR) gezeigt, dass die mRNA von Calretinin in verschiedenen Hirnarealen (dorsolateraler präfrontaler, anteriorer cingulärer, primärer motorischer und visueller Kortex) bei schizophrenen Patienten nicht verändert ist (Hashimoto *et al.* 20008a). Das atypische Neuroleptikum Haloperidol führt zu einer Abnahme von Parvalbumin-immunreaktiven Neuronen im präfrontalen Kortex, aber nicht von Calretinin-immunreaktiven Neuronen (Braun *et al.* 2007). Eine Limitation unserer Untersuchungen bilden die kleinen Fallzahlen bei affektiven Patienten (drei bipolare affektive und drei unipolare depressive Patienten), die zu einer mangelnden statistischen Trennschärfe in dieser Patientengruppe führen können.

4.6 Neuronale Stickoxidsynthase im humanen Septum

In vorherigen Untersuchungen ist zwar nNOS an Paraffin-Material in verschiedenen Hirnarealen wie dem Hypothalamus in unserem Labor dargestellt worden, in der Mehrzahl der von uns untersuchten Gehirne konnten wir aber kein nNOS in den zentral lokalisierten Septumregion detektieren. Es liegt die Vermutung nahe, dass sich die neuronale Stickoxidsynthase an unseren Hirnschnitten nur in peripher gelegenen Hirnregionen darstellen lässt, aber nicht in zentral gelegenen Hirnarealen wie der Septumregion (Bernstein *et al.* 2004). Auch bei Hirnschnitten aus der Magdeburger Hirnsammlung, die in unserem Labor immunhistochemisch nach der sogenannten „Leipziger Methode“ behandelt wurden, zeigte sich keine neuronale Stickoxidsynthase im humanen Septum. Vorherige Arbeiten an formalin-fixiertem Paraffin-Material im Septum (Egberongbe *et al.* 1994, Downen *et al.* 1999) konnten auch keine neuronale Stickoxidsynthase nachweisen (Bernstein *et al.* 2004). In Hirnschnitten von Primaten (Geula *et al.* 1993, Satoh *et al.* 1995), wo das Hirnmaterial ähnlich behandelt wurde, wie am Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, konnte die neuronale Stickoxidsynthase immunhistochemisch nachgewiesen werden (Bernstein *et al.* 2004).

4.7 Die Catechol-O-Methyltransferase bei schizophrenen Erkrankungen

Das Enzym Catechol-O-Methyltransferase wurde von uns erstmalig immunhistochemisch an humanem paraffin-eingebettetem Hirngewebe nachgewiesen. Unsere Beobachtungen, dass keinerlei Abschwächungen in der immunhistochemischen Färbeintensität zwischen Post-mortem-Hirngewebe von Patienten mit schizophrenen Psychosen und gematchten Kontrollfällen bestehen, liefern nicht nur einen indirekten Hinweis auf das mögliche Fehlen von 22q11.2-Deletionen in der untersuchten Gruppe von schizophrenen Patienten mit einem vergrößerten CSP (Brisch *et al.* 2009), sondern auch auf den fehlenden Einfluss von Co-Variablen wie der Post-mortem-Autolysezeit und dem Geschlecht (wegen des Östradiol-induzierten Rückganges von COMT bei Frauen) (Cohn 1970, Cohn und Axelrod 1971, Puzynski *et al.* 1983, Jiang *et al.* 2003, Worda *et al.* 2003). Die erhöhte Zelldichte von COMT-Gliazellen im frontalen Kortex im Vergleich zu gematchten Kontrollfällen deutet darauf hin, dass die

schizophrenen Patienten in unserer Stichprobe keine 22q11.2-Deletionen aufweisen. Denn 22q11.2-Deletionen hätten eine erniedrigte Zelldichte von COMT-Zellen im frontalen Kortex von schizophrenen Patienten mit einem vergrößerten CSP verursacht.

4.7.1 Wechselwirkungen zwischen Neuroleptika und Dopaminrezeptoren bei schizophrenen Erkrankungen

In unserer COMT-Studie wurden die schizophrenen Patienten ausschließlich mit typischen Neuroleptika behandelt. Bei der Gabe von atypischen Neuroleptika wären Aussagen über die Auswirkung von Dopamin bei schizophrenen Erkrankungen deutlich schwieriger geworden (Review von Kapur und Mano 2003). Die atypischen Neuroleptika Clozapin und Olanzapin erhöhen die Konzentration von extrazellulärem Dopamin und dessen Abbauprodukte (Karoum *et al.* 1994, Gesa *et al.* 2000), was auch im präfrontalen Kortex von Ratten nachgewiesen wurde (Heidbreder *et al.* 2001, Kim *et al.* 2001, Pira *et al.* 2004). Kognitive Defizite korrelieren mit reduziertem Dopamin im präfrontalen Kortex bei schizophrenen Erkrankungen (Castner *et al.* 2005). Präfrontale Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten korrelieren mit einer gesteigerten Dopaminsynthese im Striatum (Bertolino *et al.* 2000, Strafella *et al.* 2001, Meyer-Lindenberg *et al.* 2002, Strafella *et al.* 2003). In einem Tierversuch mit Mäusen konnten Kellendonk *et al.* (2006) präsentieren, dass ein Anstieg von D₂-Rezeptoren im Striatum mit einer Zunahme von D₁-Rezeptoren im präfrontalen Kortex korreliert. Es wird angenommen, dass die D₁-Rezeptoren im präfrontalen und temporalen Kortex bei schizophrenen Patienten herabgesetzt sind (Knable *et al.* 1996, Laruelle *et al.* 2003). Verschiedene Arbeitsgruppen fanden keine veränderten D₁-Rezeptoren und keine veränderten D₂-Rezeptoren in verschiedenen Hirnregionen wie den Basalganglien (Nordström *et al.* 1995, Tarazi *et al.* 1998, Karlsson *et al.* 2002) bei nicht behandelten schizophrenen Patienten. Im Gegensatz dazu haben andere Arbeitsgruppen gezeigt, dass durch atypische Neuroleptika die Synthese von Dopamin abnimmt (Gründer *et al.* 2003, Dazzi *et al.* 2004), die Dopamin-Rezeptoren (D₁), die Serotonin-Rezeptoren (5-HT₂ und 5-HT₃) im präfrontalen Kortex und die Dopamin-Rezeptoren (D₂) im Striatum blockiert werden (O'Dell *et al.* 1990, Lidow und Goldman-Rakic 1994, Heinz *et al.* 1996, Lidow *et al.* 1997, Gobbi und Janirri 1999, Ichikawa *et al.* 2001, Hirvonen *et al.* 2006). Obgleich im Striatum keine Unterschiede in der präsynaptischen Konzentration von Dopamin zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen existieren (Dao-Castellana *et al.* 1997), kommt es zur Abnahme des Dopamin-Transporters im Striatum bei schizophrenen Erkrankungen (Dean und Hussain 2001). 5HT_{2C}-Rezeptoren im Striatum verhindern die Dopaminausschüttung (Alex *et al.* 2005), und an 5-HT₂-Rezeptoren binden wiederum typische und atypische Neuroleptika (Zhang und Bymaster 1999). Es existiert bereits ein Glutamat-Dopamin-Antagonismus im Striatum von Kontrollpersonen (Breier *et al.* 1998) und in Tierversuchen im Zusammenhang mit atypischen Neuroleptika (Chen und Yang 2001, Abekawa *et al.* 2006). So kommt es im Striatum durch typische Neuroleptika zur Blockade von D₂-Rezeptoren bei schizophrenen Patienten (Bressan *et al.* 2002). Die Rezeptorproteine Calcyon für den D₁-Rezeptor und Neuronal Calcium Sensor-1 (NCS-1) für den D₂-Rezeptor sind in den präfrontalen

und okzipitalen Kortices von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollfällen erhöht (Bai *et al.* 2004). Eine erhöhte Übertragung an D₁-Rezeptoren findet bei Defiziten des Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Patienten statt (Abi-Dargham *et al.* 2002). Einige atypische Neuroleptika (wie Clozapin, Sertindol, Risperidon und Amisulprid) blockieren bevorzugt D₂-Rezeptoren in kortikalen Hirnarealen und dann erst D₂-Rezeptoren im Striatum (Nordström *et al.* 1993, Nyberg *et al.* 2002, Kapur und Mamo 2003, McGowan *et al.* 2004). Zum Beispiel ist die dopaminerge Verbindung von D₂-Rezeptoren vom präfrontalen, anterioren cingulären und parietalen Kortex zum Thalamus und Hippokampus unterschiedlich bei Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten ausgeprägt (Yasuno *et al.* 2005). Dopamin geht Wechselwirkungen mit anderen Neurotransmittern wie Serotonin im präfrontalen Kortex ein (Kapur und Remington 1996, Carlsson *et al.* 1999a, Carlsson *et al.* 1999b, Binder *et al.* 2001, Bhattacharyya *et al.* 2006, Pralong *et al.* 2002), aber auch mit Glutamat im präfrontalen Kortex (Bertolino 1999, Carlsson 1999c, Kegeles *et al.* 2000b, Wu *et al.* 2000b, Scott *et al.* 2002, Review von Gainetdinov *et al.* 2001, Tzschentke 2001, Carlsson *et al.* 2000, Carlsson 2006, Castner und Williams 2007, Reynolds und Harte 2007, Meisenzahl *et al.* 2007, Harrison 2008, Benes 2009), insbesondere mit NMDA-Rezeptoren im Striatum und präfrontalen Kortex (Breier *et al.* 1998, Wang *et al.* 2003b, Wirkner *et al.* 2004) und GABA im präfrontalen Kortex (Winterer 2006) bei schizophrenen Erkrankungen. Zum Beispiel wird inhibitorischen dopaminergen Signalen im Striatum mit exzitatorischen glutamatergen Signalen unter anderem aus dem Thalamus entgegengewirkt (Carlsson 1995, Carlsson *et al.* 2000). Dopamin- und Glutamat-Rezeptoren kontrollieren die Menge an GABA, die vom Striatum zum Thalamus geht (Glenthøj und Hemmingsen 1997, Weinberger 1997b). Einerseits blockiert Dopamin über D₁-Rezeptoren die Ausschüttung von Glutamat aus den Pyramidenzellen (Schicht V) im präfrontalen Kortex (Gao *et al.* 2001), andererseits kann auch Dopamin durch GABA abgeschnitten werden (Grace *et al.* 2007). Die D₁-Rezeptoren sind auf GABA-Interneuronen im präfrontalen Kortex lokalisiert (Goldman-Rakic und Selemon 1997, Goldman-Rakic *et al.* 2000).

4.7.2 Interaktionen zwischen COMT und dem Val-/Met-Polymorphismus, L-COMT/H-COMT und Neuroleptika

Das COMT-Val-Allel bildet also einen Risikofaktor für Schizophrenie (Lachman *et al.* 1996, Akil *et al.* 2003, Wonodi *et al.* 2003, Ohnishi *et al.* 2006, Lawrie *et al.* 2008, Sagud *et al.* 2010), indem es Dopamin im präfrontalen Kortex effizienter abbaut (Egan *et al.* 2007). Das COMT-Val-Allel ist mit einer erhöhten Bildung von Tyrosinhydroxylase und COMT im präfrontalen Kortex (Chen *et al.* 2004c), einer Volumenreduktion im Hippokampus und temporalen Kortex (Honea *et al.* 2004, Taylor *et al.* 2007) und einer Volumenzunahme im frontalen Kortex und Cerebellum bei schizophrenen Patienten mit einer 22q11-Deletion (van Amelsvoort *et al.* 2008) assoziiert. Das COMT-Val-Allel begünstigt auch schlechtere kognitive Fähigkeiten (Goldberg und Weinberger 2004, Rybakowski *et al.* 2006, Diaz-Asper *et al.* 2008, Prata *et al.* 2009). Das Met-Allel verursacht eine geringere Enzymaktivität von COMT und damit eine vermehrte Bildung von Dopamin und D₁-Rezeptoraktivität (Bilder

et al. 2004, Diamond *et al.* 2004) und bessere kognitive Fähigkeiten bei heterozygoten Trägern des Val/Met, aber auch bei homozygoten Trägern des Met-/Met-Allels (Jooper *et al.* 2002, Malhotra *et al.* 2002, Gallinat *et al.* 2003, Goldberg *et al.* 2003, Bertolino *et al.* 2004, Bearden *et al.* 2004, De Frias *et al.* 2004, Goldberg und Weinberger 2004, Nolan *et al.* 2004, Rosa *et al.* 2004, Blasi *et al.* 2005, Bassett *et al.* 2007, Bosia *et al.* 2007, Ehlis *et al.* 2007, Rybakowski *et al.* 2007, Takizawa *et al.* 2009, Solis-Ortiz *et al.* 2010). Es stellt auch einen schützenden Faktor bei männlichen Suizidanten dar (Ono *et al.* 2004). Im Gegensatz zu der Arbeit von Bassett *et al.* (2007) zeigten andere Studien, dass die Träger des Met-Allels unter schizophrenen Patienten und Angehörigen im Vergleich zu Kontrollfällen signifikant erhöht sind (Ohmori *et al.* 1998, van Winkel *et al.* 2008). Schizophrene Patienten mit dem Met-Allel reagieren auf Antipsychotika anders als Patienten mit dem Val-Allel (Smolka *et al.* 2005, Bertolino *et al.* 2006, Roffman *et al.* 2006, Drabant *et al.* 2006). Homozygote Patienten mit dem Genotyp Met/Met und heterozygote Patienten mit dem Genotyp Val/Met zeigen bei der Behandlung mit Psychopharmaka bessere kognitive Verbesserungen als homozygote Patienten mit dem Genotyp Val/Val (Weickert *et al.* 2004b, Baune *et al.* 2007, Woodward *et al.* 2007). Verschiedene Arbeitsgruppen (Handoko *et al.* 2005, Nunokawa *et al.* 2007) betrachten nicht den Val-/Met-Polymorphismus als eine der Ursachen für schizophrene Erkrankungen, aber die diversen Interaktionen, wie zwischen dem COMT-Gen und dem Neuregulin-Gen (Fanous und Kendler 2004, Sei *et al.* 2007), erklären die unterschiedlichen Ergebnisse des Val-/Met-Polymorphismus. Das COMT-Allel besitzt verschiedene Aktivitäten, das L-COMT-Allel (low activity COMT-allele) und das H-COMT-Allel (high activity COMT-allele) (Lotta *et al.* 1995). Das L-COMT-Allel weist den Met-/Met-Genotyp auf (Mattay *et al.* 2003). Das L-COMT-Allel bewirkt aufgrund der gleichzeitigen Beanspruchung für den Dopamin-Stoffwechsel als auch für den Östradiol-Stoffwechsel (Jiang *et al.* 2003), dass der COMT-Polymorphismus bei Frauen ausgeprägter ist (Kremer *et al.* 2003, Sazci *et al.* 2004) und es auch zur Abnahme des präfrontalen Volumens bzw. der kognitiven Fähigkeiten und somit zur Entstehung von schizophrenen Erkrankungen kommt (Gothelf *et al.* 2005). Sand *et al.* (2004) fanden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Differenzen in der COMT-Allelverteilung bei schizophrenen Patienten. Das L-COMT-Allel kommt bei schizophrenen und schizophrenen suizidalen Patienten häufiger vor als bei Kontrollpersonen (Ohmori *et al.* 1998, Kotler *et al.* 1999, Nolan *et al.* 2000, Herken und Erdul 2001, Park *et al.* 2002). Das H-COMT-Allel weist wiederum den Val-/Val-Genotyp auf, welches schneller Dopamin im präfrontalen Kortex abbaut. Trotz des Befundes von Inada *et al.* (2003), die bei acht schizophrenen Patienten mit dem L/L-COMT-Allel erhöhte Werte von Neuroleptika gefunden haben, und der Studie von Illi *et al.* (2003), die im Kontrast dazu eine Assoziation zwischen dem L-COMT-Allel und der klinischen Unwirksamkeit von Neuroleptika für plausibel halten, existiert kein gesicherter Zusammenhang zwischen dem L-COMT-Allel und Neuroleptika (Illi *et al.* 2007). Tunbridge *et al.* (2004a) fanden keinen Unterschied in der mRNA von COMT im dorsolateralen präfrontalen Kortex zwischen Patienten mit schizophrenen Erkrankungen, bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Erkrankungen. Obgleich in unserer

Diskussion

Studie von Brisch *et al.* (2009) keine Bestimmung der Genotypen durchgeführt wurde, haben Tunbridge *et al.* (2007) herausgefunden, dass die verschiedenen Genotypen gleichmäßig verteilt sind und keinen Einfluss auf die Enzymaktivitäten von COMT haben. Im Gegensatz dazu ergab die Studie von Boot *et al.* (2011), dass schizophrene Patienten mit einer 22q11.2-Deletion signifikant häufiger Val-hemizygot sind. Da sich die Met- und Val-Allele kodominant zueinander verhalten, zeigen Individuen mit zwei Kopien des Met-Allels eine erniedrigte Zelldichte von COMT-Zellen im frontalen Kortex gegenüber solchen mit einer Kopie des Met-Allels (Pearlman *et al.* 2004, Roffmann *et al.* 2008). Die Arbeitsgruppe von Slifstein *et al.* (2008) fand heraus, dass Kontrollpersonen mit dem Val-/Val-Polymorphismus im Vergleich zu Kontrollpersonen mit dem Val-/Met- oder Met-/Met-Polymorphismus eine erhöhte D₁-Rezeptorendichte in kortikalen und limbischen Hirnarealen aufweisen. Hingegen differiert der Val¹⁵⁸-Met-Polymorphismus nicht zwischen Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten (Ho *et al.* 2005a). Obgleich die Studie von Zammit *et al.* (2007) herausgefunden hat, dass keine Interaktionen zwischen Tabak- und Kannabiskonsum und dem COMT-Genotyp existieren, ist nachgewiesen worden, dass der Val¹⁵⁸-Met-Polymorphismus bei schizophrenen Patienten Wechselwirkungen mit Cannabis eingeht; dadurch verschlechtern sich signifikant kognitive klinische Parameter wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis bei schizophrenen Patienten (Henquet *et al.* 2006, Estrada *et al.* 2011). Der Konsum von Cannabis in der Jugend begünstigt bei Trägern des Val-/Val-Allels oder des Val-/Met-Allels schizophrene Erkrankungen im Erwachsenenalter (Caspi *et al.* 2005).

4.7.3 Bedeutung von COMT für schizophrene Psychosen

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde an Gehirnen aus der Magdeburger Hirnsammlung die erste Post-mortem-Untersuchung durchgeführt, die die Zelldichte von COMT und damit indirekt die Aktivität von Dopamin im frontalen Kortex von schizophrenen Patienten und Kontrollfällen ermitteln sollte (Brisch *et al.* 2009). Das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) ist maßgeblich am Metabolismus der biogenen Amine Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin beteiligt. Dopamin wird in den Neuronen durch MAO-B und extraneuronal durch COMT abgebaut (Abb. 40). Der Abbau von Dopamin im präfrontalen Kortex erfolgt über COMT im Gegensatz zum Striatum, wo MAO-B und DAT neben COMT am Dopaminabbau beteiligt sind (Weinberger *et al.* 2001, Mazei *et al.* 2002, Winterer und Goldman 2003, Schott *et al.* 2006). Der Abbau von Dopamin im präfrontalen Kortex erfolgt zu 60 % über COMT (Tunbridge *et al.* 2004b, Jann 2004, Schott *et al.* 2006, Käenmäki *et al.* 2010) und somit ist COMT auch für die kognitiven Defizite im präfrontalen Kortex zuständig (Tunbridge *et al.* 2006). Die Studie von Akil *et al.* (1999) hat eine geringere Expression von der Tyrosinhydroxylase und dem Dopamin-Membrantransporter (DAT) in der Schicht 6 vom präfrontalem Kortex bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen gefunden. Die vermehrte Expression von MB-COMT und der damit verbundene Abbau von Dopamin im Frontallappen trägt zu den klinischen Symptomen vom Jugendalter an sowohl bei schizophrenen als auch bipolaren affektiven Patienten bei (Abdolmaleky *et al.* 2006, Tseng und O'Donnell 2007). Bisherige Studien haben die Rezeptor-Aktivitäten der D₁-Rezeptoren ausschließlich mittels PET und SPECT untersucht (Alves *et al.* 2008).

4.8 Glutamat-Veränderungen im frontalen Kortex bei schizophrenen Erkrankungen

Unser Resultat einer erhöhten Glia-Zelldichte, womöglich Astrozyten, im frontalen Kortex bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen lässt Rückschlüsse auf einen gestörten Glutamatstoffwechsel im frontalen Kortex zu, was auch in verschiedenen Arbeiten (Carlsson 1995, Moghaddam 2002, Lewis *et al.* 2003, Scherk *et al.* 2003 Kondziella *et al.* 2006, Kondziella *et al.* 2007, Javitt *et al.* 2007, Tan *et al.* 2007, Lakhan und Vieira 2009, Javitt *et al.* 2010) postuliert wird. In der Übersichtsarbeit von Bernstein *et al.* (2009) werden die gestörten Astrozytenfunktionen bei schizophrenen Erkrankungen mit einem Mangel im Glutamat-Stoffwechsel in Verbindung gebracht. Interessanter ist auch, dass der Glutamat-Transporter für die Astrozyten (GLT-1) bei schizophrenen Patienten erhöht ist (Matute *et al.* 2005). Zukünftige Forschungen über den Glutamat-Transport bei Schizophrenie sind für die Entwicklung neuer Neuroleptika wichtig (Nanitsos *et al.* 2005). Die mRNA von Glutamat-Carboxypeptidase II (GCP II) ist im Hippokampus bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant erhöht (Ghose *et al.* 2004). Glutaminsynthetase, welches Glutamat in Glutamin umwandelt, ist nur in den Gliazellen lokalisiert und bei schizophrenen Patienten herabgesetzt (Steffek *et al.* 2008). Außerdem befinden sich die Schlüsselenzyme der Glutamat-synthese aus Glucose, nämlich Pyruvatcarboxylase und Malatdehydrogenase, ausschließlich in den Gliazellen. Das Verhältnis von Glutamat zu Glutamin im anterioren cingulären Kortex ist nur bei bipolaren affektiven, aber nicht bei schizophrenen Patienten signifikant erhöht (Öngür *et al.* 2008).

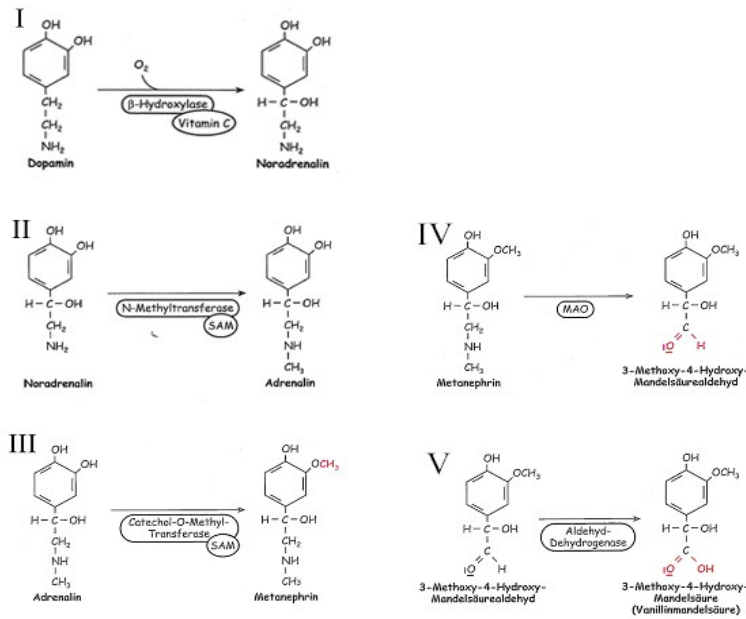


Abb. 40: Abbauweg des Dopamins: (I) Dopamin → Noradrenalin, (II) Noradrenalin → Adrenalin, (III) Adrenalin → Metanephrin, (IV) Metanephrin → 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäurealdehyd, (V) 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäurealdehyd → Vanillinmandelsäure; MAO: Monoaminooxidase, (aus: Horn *et al.* 2005).

Der Glutamat-Transporter in den Gliazellen ist bei schizophrenen Patienten verändert (Boksha 2004). Das atypische Neuroleptikum Clozapin bewirkt, dass der Glutamat-Transporter (GLT-1) in den Astrozyten bei schizophrenen Patienten reduziert ist (Vallejo-Illarramendi *et al.* 2005). Des Weiteren ist der Glutamat-Stoffwechsel in den Neuronen im präfrontalen Kortex (Ohrmann *et al.* 2005) und im Thalamus (Clinton und Meador-Woodruff 2004, Stone *et al.* 2007) bei schizophrenen Patienten herabgesetzt.

4.9 Das Septum bei Hippokampus-läsionierten Ratten als ein Tiermodell der Schizophrenie

Der humane laterale Ventrikel ist ähnlich aufgebaut wie der laterale Ventrikel der Ratte (Özdemir *et al.* 2005). In der MRT-Untersuchung von Bertrand *et al.* (2010) wurden bei ventralen Hippokampus-läsionierten Ratten vergrößerte Ventrikel gefunden. Unsere Ergebnisse zeigten einen signifikant vergrößerten rechten lateralen Ventrikel bei Hippokampus-läsionierten Ratten mit Ibotensäure. Bei schizophrenen Patienten sind in zahlreichen Studien beidseitig vergrößerte laterale Ventrikel gefunden worden (Pakkenberg 1987, Flaum *et al.* 1990, Flaum *et al.* 1995, Prieto-Rincon *et al.* 2000, Saijo *et al.* 2001, Ho *et al.* 2003a, Price *et al.* 2006, Nakamura *et al.* 2007, Wood *et al.* 2008, Arnone *et al.* 2009, Crespo-Facorro *et al.* 2009, Tanskanen *et al.* 2010), die durch bestimmte Gene wie Neuregulin 1 und DISC1 (Disrupted-in-schizophrenia) zu einem gewissen Anteil verursacht werden können (Mata *et al.* 2009, Mata *et al.* 2010). Nicht schizophrene dizygote Zwillinge zeigen auch beidseitige Strukturveränderungen in den lateralen Ventrikeln im Vergleich zu Kontrollpersonen (Styner *et al.* 2005). Die Gruppe von Knickmeyer *et al.* (2008) fand bei Kindern über einen Zeitraum von der Geburt bis zu zwei Jahren vergrößerte laterale Ventrikel. Die Arbeitsgruppe von DeLisi *et al.* (2004) stellte in einer

Longitudinalstudie über einen Zeitraum von zehn Jahren vergrößerte Ventrikel bei schizophrenen Patienten und eine signifikant positive Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Ventrikelgröße fest. In einem Tiermodell über Neuroentwicklungsstörungen wurden bei Meerschweinchen, die einer chronischen Plazentainsuffizienz ausgesetzt waren, vergrößerte laterale Ventrikel gefunden (Rehn *et al.* 2004). Des Weiteren sind beidseitige Vergrößerungen der lateralen Ventrikel bei schizophrenen mit Psychopharmaka behandelten Patienten (Pakkenberg 1987, Flaum *et al.* 1990, Fanon *et al.* 2000, Galderisi *et al.* 2000, Prietro-Rincon *et al.* 2000, Vita *et al.* 2000, Saijo *et al.* 2001, Chance *et al.* 2003, Narr *et al.* 2003, Chua *et al.* 2003, Yotsutsuji *et al.* 2003, DeLisi *et al.* 2004, McDonald *et al.* 2006), aber auch rechtsseitige vergrößerte laterale Ventrikel bei unmedizierten schizophrenen Patienten (Chua *et al.* 2007) und vergrößerte laterale Ventrikel bei schizophrenen Patienten mit einer schlechten klinischen Prognose (Davis *et al.* 1998, Lieberman *et al.* 2001) und männlichen schizophrenen Patienten (Nopoulos *et al.* 1997b) dokumentiert worden. Die Untersuchung von van Haaren *et al.* (2003) fand keinen Zusammenhang zwischen klinischer Prognose und vergrößerten Ventrikeln bei schizophrenen Patienten. Vergrößerte Ventrikel bei schizophrenen Erkrankungen korrelieren positiv mit Vergrößerungen des mediodorsalen Thalamus, Striatums und des temporalen Kortex (Chance *et al.* 2003, Gaser *et al.* 2004) und negativ mit Abnahmen der periventrikulären grauen Substanz (Lesch und Bogerts 1984) als auch periventrikulären weißen Substanz (Price *et al.* 2006). Schizophrene Patienten mit vergrößerten lateralen Ventrikeln zeigen Störungen im Sozialverhalten und Bewegungsstörungen (Johnstone *et al.* 1989a). Besonders männliche schizophrene Patienten sind von vergrößerten lateralen Ventrikeln betroffen (Johnstone *et al.* 1989b, Nopoulos *et al.* 1997b, Narr *et al.* 2001b, Whitworth *et al.* 2005). Geburtskomplikationen bilden einen Risikofaktor für das Auftreten von späteren schizophrenen Erkrankungen und damit einhergehenden Ventrikelveränderungen (McNeil 2000, Falkai *et al.* 2003). So wurden durch Geburtskomplikationen am Tiermodell Vergrößerungen der lateralen Ventrikel und Verkleinerungen des Hippokampus nachgewiesen (Mallard *et al.* 1999). Auch Morbus Alzheimer ist von Vergrößerungen der lateralen Ventrikel betroffen (Chou *et al.* 2009). Es wurde in MRT-Studien gezeigt, dass Vergrößerungen (Staal *et al.* 2000) und Strukturveränderungen (Styner *et al.* 2005) des dritten Ventrikels durch eine genetische Disposition verursacht werden. Genetische Abänderungen von Neuregulin-1 (Mata *et al.* 2009) und Polymorphismen des Interleukin-1 Rezeptorantagonisten-Gens (Papiol *et al.* 2005) tragen zu Vergrößerungen der lateralen Ventrikel bei schizophrenen Patienten bei. Auch ein Vitamin-D-Mangel während der Schwangerschaft kann zu Neuroentwicklungsstörungen wie vergrößerten lateralen Ventrikeln führen und damit die Inzidenz von Schizophrenie begünstigen (Eyles *et al.* 2003). Die Metaanalyse von Wright *et al.* (2000) zeigt eindeutig in der Mehrzahl der Studien vergrößerte Ventrikel bei schizophrenen Patienten. Besonders junge schizophrene Patienten sind von Vergrößerungen der lateralen Ventrikel betroffen (Sowell *et al.* 2000, Pagsberg *et al.* 2007). In Kontrast dazu wurde in verschiedenen Studien (Saijo *et al.* 2001, Hulshoff Pol und Kahn 2008, Metaanalyse von Kempton *et al.* 2010) eine progressive Zunahme der Ventrikel bei schizophrenen

Patienten gefunden. Dass in unserer Untersuchung keine Unterschiede im Volumen der Septumregion und in der neuronalen Zelldichte der Septumkerne von Ratten mit ventralen Hippokampus-Läsionen durch Ibotensäure (Versuchsgruppe) im Vergleich zu Ratten mit Hippokampus-Läsionen durch physiologische Kochsalzlösung (Kontrollgruppe) gefunden wurden, steht in Einklang mit den äquivalenten Ergebnissen an Post-mortem-Gehirnen von schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen (Brisch *et al.* 2007, Brisch *et al.* 2011). Das laterale Septum der Ratte ist unterteilt in einen rostralen, kaudalen und einen ventralen Anteil (Horvath *et al.* 1988, Risold und Swanson 1997a) mit Verbindungen zum Hippokampus (Risold und Swanson 1997b) und zu den Raphekernen (Thomas *et al.* 2003). Das laterale Septum der Ratte hat zahlreiche Aufgaben; zum einen ist es in das Sexualverhalten (Gulia *et al.* 2002, Gullia *et al.* 2005), die emotionale und autonome Kontrolle (Li *et al.* 2002) und die Blutdruckregulation (Kanaya *et al.* 2003) und zum anderen in die sensorische Unterscheidung von Informationen (sensory gating), d. h. in die Präpulsinhibition (van Luijtelaaar *et al.* 2001), eingebunden. Hingegen ist das mediale Septum unter anderen für das Lernverhalten (Turgeon *et al.* 2001, Johnson *et al.* 2002, Wu *et al.* 2004, Mulder *et al.* 2005, Dwyer *et al.* 2007), für das Gedächtnis und den hippokampalen Theta-Rhythmus von Ratten (Wu *et al.* 2004, Xu *et al.* 2004, Dwyer *et al.* 2007) verantwortlich, wobei eine gesteigerte neuronale Aktivität im medialen Septum auch die Unterscheidung von Informationen (sensory gating) und somit die Präpulsinhibition verschlechtert (Ma *et al.* 2004). Bei den sogenannten „helpless rats“, die das Modell von endogenen Depressionen abbilden, ist in verschiedenen Septumkernen wie den medialen und lateralen Septumkernen und dem diagonalen Band von Broca die oxidative Aktivität, gemessen über die Cytochrom-Oxidase, herabgesetzt (Shumake *et al.* 2002). Sowohl das mediale Septum (Liao und Yeh 2000) als auch das laterale Septum (Camargo *et al.* 2003) tragen zur Steuerung der Wasseraufnahme bei. Vasopressin aus dem Septum bewirkt passive Vermeidungsreaktionen bei Ratten (Appenrodt und Schwarzberg 1999). Die pränatale Entwicklung der verschiedenen Septumkerne der Ratte ist mit dem zwanzigsten Tag abgeschlossen (Horvarth *et al.* 1988). Das CSP der Ratte ist in der Mitte des medialen Septums lokalisiert, wobei die Wand vom CSP aus Bindegewebe, Fasern und Astrozyten, aber nicht Ependymzellen besteht (Alonso *et al.* 1989). Das mediale Septum ist sowohl GABA-erg als auch cholinerg innerviert, während das laterale Septum GABA-erge Innervationen aufweist (Jakab und Leranth 1990). In Tierexperimenten wurde aufgezeigt, dass das septo-hippokampale System für das Lernverhalten und die Gedächtnisbildung (Pang *et al.* 2001, Strong *et al.* 2003), aber auch für das räumliche Gedächtnis (Lamprea *et al.* 2003) wichtige Funktionen übernimmt. Es finden im septo-hippokampalen System verschiedene Interaktionen statt, so zwischen Steroidhormonen und neurotrophen Faktoren bzw. deren Rezeptoren (Roskoden *et al.* 2004), insbesondere der BDNF-mRNA-Expression und den Proteinen im medialen Septum (Camboni *et al.* 2003), aber auch zwischen glutamatergen, cholinergen und GABA-ergen Neuronen, welche sich neben Glutamat auch in den oben genannten Kerngebieten der Ratte befinden (Bassant *et al.* 1998, Bokor *et al.* 2002, Suzuki *et al.*

2003b, Lüttgen *et al.* 2004). GAD₆₅ und GAD₆₇ sind in medialen und lateralen Septumkernen von Ratten nachgewiesen worden (Panula *et al.* 1984, Castaneda *et al.* 2005).

4.10 Methodenkritische Aspekte: Einfluss von Psychopharmaka auf das Hirnvolumen, Defizite bei der psychiatrischen Diagnose und Limitationen von Post-mortem-Studien

Psychopharmaka zeigen auch einen Einfluss auf das Hirnvolumen (McClure *et al.* 2006). Deshalb haben sich diverse Arbeitsgruppen mit diesem Aspekt befasst. Insofern ist die Frage auch bei unseren Volumenstudien von Interesse, ob nicht eventuelle Unterschiede im Volumen der Septumregion und des Fornix durch den Einfluss diverser Psychopharmaka übersehen wurden.

4.10.1 Typische, atypische Neuroleptika, Lithium und Defizite bei der psychiatrischen Diagnose

Patienten mit schizophrenen Erkrankungen, die mit typischen Neuroleptika behandelt wurden, weisen ein erhöhtes subkortikales Volumen (d. h. Putamen und Globus Pallidus) (Gur *et al.* 1998, Shihabuddin *et al.* 1998, Dean 1999, McCarley *et al.* 1999) und vergrößerte Hippokampi (Savas *et al.* 2002) im Vergleich zu unmedizierten schizophrenen Patienten auf. Im Gegensatz zu verschiedenen Studien (Levitt *et al.* 2002, Ebdrup *et al.* 2010) fanden andere Arbeitsgruppen (Cahn *et al.* 2002a, Ho *et al.* 2003b), dass eine unbehandelte Psychose keine Auswirkungen auf einzelne morphometrische Parameter in bestimmten Hirnarealen wie Frontallappen, Cerebellum, Hippokampus, Parahippokampus, Ncl. caudatus und laterale Ventrikel zeigt. Allerdings sind die dritten Ventrikel bei schizophrenen Patienten mit einer unbehandelten Psychose signifikant vergrößert (Cahn *et al.* 2002a). Interessanterweise sprechen schizophrene Patienten mit einem vergrößerten Hirnvolumen zwar besser auf das typische Neuroleptikum Clozapin an, zeigen aber größere Nebenwirkungen, und die Symptome dieser Patienten verschlechtern sich, wenn sie auf ein anderes typisches Neuroleptikum, Haloperidol, umgestellt werden. (Arango *et al.* 2003). Selbst nach der Absetzung von Haloperidol (nach zwei Wochen) bleiben die Blutserumwerte von Haloperidol signifikant erhöht und damit auch die Nebenwirkungen (Kornhuber *et al.* 1999). Die Gruppe von Cahn *et al.* (2002b) hat in einer Longitudinalstudie aufgezeigt, dass bei Gabe von typischen Neuroleptika das Volumen der grauen Substanz und der lateralen Ventrikel bei schizophrenen Patienten zunimmt. Es wurden sogar eine Zunahme der grauen Substanz und eine Abnahme der weißen Substanz bei schizophrenen Patienten gefunden, die mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (Molina *et al.* 2005, Massana *et al.* 2005). Durch das typische Neuroleptikum Haloperidol ist im Gegensatz zum atypischen Neuroleptikum Olanzapin eine Reduktion in der grauen Substanz bei schizophrenen Patienten festgestellt worden (Lieberman *et al.* 2005). Demgegenüber weisen schizophrene Patienten keine reduzierten Hirnvolumen für den Hippokampus bei verspäteter Gabe von Neuroleptika auf (Ho *et al.* 2005b). Im Tiermodell haben Andersson *et al.* (2002) gezeigt, dass es nach Gabe von Haloperidol und Clozapin zu einer Vergrößerung der Basalganglien und bei Gabe von Olanzapin zu einer Verminderung der Basalganglien kommt. Bei Gabe von Clozapin korrelieren Verbesserungen der positiven Symptomatik mit einer Volumenzunahme der grauen Substanz im temporalen Kortex (Molina *et al.* 2003).

Verschiedene Gruppen (Gur *et al.* 1998, Corson *et al.* 1999) fanden heraus, dass typische Neuroleptika die Basalganglien vergrößern und atypische Neuroleptika die Basalganglien verkleinern, was in späteren Untersuchungen nur teilweise repliziert wurde. Typische Neuroleptika bewirkten eine Volumenzunahme der Basalganglien bei schizophrenen Patienten, während die anschließende Einnahme von atypischen Neuroleptika keine Wirkung im Volumen von Basalganglien verursachte (Lang *et al.* 2001, Buchsbaum *et al.* 2003, Lang *et al.* 2004, Glenthøj *et al.* 2007). Das typische Neuroleptikum Haloperidol begünstigt neuroplastische Prozesse im Gehirn, zum einen über eine Volumenzunahme im Striatum und zum anderen über eine Zunahme der Synapsen im Striatum (Konradi und Heckers 2001). Die Dicke des anterioren cingulären Kortex (Kopelman *et al.* 2005) und das Volumen des insularen Kortex (Pressler *et al.* 2005) nehmen hingegen bei schizophrenen Patienten bei Gabe von typischen Neuroleptika zu. Scheepers *et al.* (2001) demonstrierten in einer Untersuchung, dass das atypische Neuroleptika Clozapin eine Verringerung im Ncl. caudatus bei schizophrenen Patienten bewirkt, die auf das Medikament ansprechen. Im Ncl. caudatus von männlichen schizophrenen Patienten war nach der Einnahme von atypischen Neuroleptika eine Volumenzunahme festzustellen, während bei weiblichen schizophrenen Patienten eine Volumenabnahme zu verzeichnen ist. Hierbei handelt es sich um einen Geschlechtereffekt bei der Einnahme von atypischen Neuroleptika (Heitmiller *et al.* 2004). In seiner Übersichtsarbeit berichtete Harrison (1999) davon, dass die Untersuchungen bei Gabe von Neuroleptika keinen Verlust an Neuronen belegen. Zusammenfassend lässt sich zwar einerseits das Resümee ziehen, dass typische Neuroleptika Veränderungen im Volumen, insbesondere der Basalganglien, bei schizophrenen Patienten bewirken, während atypische Neuroleptika keine Effekte in Bezug auf das Volumen zeigen. Aber andererseits fand die Arbeitsgruppe von Mammah *et al.* (2007) keine Volumendifferenzen in den Basalganglien bei schizophrenen Patienten, die mit typischen und atypischen Neuroleptika behandelt wurden. Molina *et al.* (2005) interpretieren ihre Ergebnisse sehr vorsichtig, da die Kontrollgruppe nicht mit atypischen Neuroleptika behandelt werden konnte. Scherk und Falkai (2006) sprechen in ihrer Übersichtsarbeit davon, dass atypische Neuroleptika diejenigen Volumenunterschiede ausgleichen, die durch die Krankheit selbst und typische Neuroleptika verursacht werden. Lithium hingegen führt zu einer Volumenzunahme des Hippokampus bei bipolaren affektiven Patienten (Foland *et al.* 2007, Yücel *et al.* 2007, Yücel *et al.* 2008) und verhindert histologische und biochemische Veränderungen im Hippokampus (Wood *et al.* 2004). Somit stellt die Dokumentation der Medikamente über einen Zeitraum von drei Monaten in der Magdeburger Hirnsammlung eine bedeutende Limitation unserer Arbeit dar (Harrison 2003). Eine andere wichtige Einschränkung dieser Arbeit liegt in der Tatsache, dass zum Beispiel verschiedene Untersuchungen herausgefunden haben, dass bipolare affektive Patienten auch unipolare depressive Störungen aufweisen können und vice versa (Benazzi 1997, Gamma *et al.* 2008, Kamat *et al.* 2008). Aber auch Patienten mit affektiven Erkrankungen können psychotische Symptome zeigen, die zum Beispiel durch neuronale Defizite im Hippokampus ausgelöst werden könnten (Blasi *et al.* 2004).

4.10.2 Limitationen von Post-mortem-Studien

Winckelmann und Brock (1949) beobachteten erstmals neuronale Zellverluste und Zellreduktionen in den mittleren Hirnschichten des Frontal-, Okzipital- und Temporallappens bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen. Trotzdem wurde bereits auf dem ersten Internationalen Neuropathologischen Kongress im Jahr 1952 die Meinung vertreten, dass schizophrene Erkrankungen nicht von neuropathologischen Veränderungen begleitet werden (Bogerts 1999). Die biologische Psychiatrie erlebte ihre Renaissance in den achtziger und neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts; so beschrieben Bogerts *et al.* (1983) eine verringerte neuronale Dichte im Mesencephalon von schizophrenen Patienten. Dwork (1997) bezweifelt die Aussagekraft von bestimmten Post-mortem-Studien, die sich mit dem Hippokampus beschäftigen, und zwar aufgrund der oft geringen Fallzahl ($N > 6$) bei signifikanten Ergebnissen und methodischen Problemen. Crow (1997) hat Zweifel daran, dass Post-mortem-Untersuchungen allein ausreichend seien, schizophrene Erkrankungen zu erklären. Methodische Probleme (wie unterschiedliche Feldstärken der MRT-Geräte, Anzahl der Schnitte und die Schnittdicke) können zu unterschiedlichen Ergebnissen bei Volumenstudien führen (Geuze *et al.* 2005, Steen *et al.* 2006). Dennoch sind die Intraräter- und Interräterreliabilitäten bei der Mehrzahl der MRT-Untersuchungen über bestimmte Hirnregionen exzellent (Agartz *et al.* 2001). Die Elektrokrampftherapie kann als Störfaktor bei neuropsychiatrischen Patienten ausgeschlossen werden (Coffey *et al.* 1991, Devanand *et al.* 1994). Methodische Probleme erklären einerseits die Diskrepanz der unterschiedlichen Ergebnisse nur zu einem gewissen Grad (Velakoulis *et al.* 2000, Agartz *et al.* 2001), andererseits deuten aber die unterschiedlichen Befunde der hirmorphologischen Auswertungen darauf hin, dass es sich um „Endophänotypen“ der Schizophrenie handelt (Andreasen *et al.* 2000). Es könnten „Endophänotypen“ verschiedener Subtypen oder Mischformen der Schizophrenie vorkommen, was die unterschiedlichen Ergebnisse der hirnstrukturellen Veränderungen bei schizophrenen Patienten erklärt. Unterschiedliche Anomalitäten in den gleichen Hirnregionen bei schizophrenen Erkrankungen könnten auch ein Ausdruck von gestörten strukturellen und funktionellen Verbindungen zwischen den jeweiligen Hirnarealen sein, die sich jeweils nach dem Schweregrad oder der Mischform der schizophrenen Erkrankung in Bezug auf eine Hirnstruktur kongruent ausprägen (Copolov *et al.* 2000). Des Weiteren korrelieren funktionelle Defizite im parietalen und okzipitalen Kortex mit dem Ausprägungsgrad der negativen Symptome bei schizophrenen Patienten (Foong *et al.* 2001). Volumendefizite bei schizophrenen Erkrankungen sollen auch in künftigen Studien mit funktionellen Störungen korreliert werden (Antonova *et al.* 2004). Es lässt sich das Resümee ziehen, dass MRT- und Post-mortem-Studien in Bezug auf Anomalitäten der Hirnareale bei bipolaren affektiven und schizophrenen Patienten divergierende Ergebnisse präsentieren, die zum einen auf unterschiedlichen Stichproben der bipolaren affektiven und schizophrenen Patienten und zum anderen auf zum Teil überlappenden Diagnosekriterien bezüglich Schizophrenie und bipolarer affektiver Erkrankungen (Walker *et al.* 2002a, Walker *et al.* 2002b, Vakapoulos und Fitzroy 2010) beruhen sowie durch den Krankheitsverlauf und Medikamente verursacht werden. Somit können Alters-,

Diskussion

Geschlechts- und Medikationseffekte als sogenannte Störgrößen zu divergierenden Ergebnissen bei affektiven Erkrankungen beitragen (Brambilla *et al.* 2002, Bonelli *et al.* 2006, Campbell und MacQueen 2006). Aber auch methodische Unterschiede der verschiedenen Arbeitsgruppen können zu unterschiedlichen Ergebnissen führen (Benabarre *et al.* 2002). Soares und Mann (1997) betrachten medizierte bipolare affektive Patienten als sogenannte Störgrößen, obgleich zum Beispiel Antidepressiva keinen Einfluss auf Strukturveränderungen des Hippokampus ausüben (Vythilingam *et al.* 2004). Die unterschiedlichen Resultate bei den Post-mortem-Studien für die gleichen Hirnregionen bei schizophrenen, aber auch affektiven Erkrankungen könnten mit den Problemen der Klassifikation und unterschiedlichen Zählmethoden (zwei- versus dreidimensionale Zellzählung) (Schmitt *al.* 2008) zusammenhängen, aber auch mit den „kleinen Stichprobengrößen“ und der damit verbundenen statistischen Trennschärfe (power) bei neurohistologischen Studien (Benes 1997). Die unterschiedlichen Ergebnisse für die gleichen Hirnareale bei bipolaren Patienten können durch die gehäufte Ansammlung von Suizidfällen bei bipolaren affektiven Patienten in Post-mortem-Hirnsammlungen erklärt werden (Vawter *et al.* 2000).

5 Zusammenfassung

Das Septum und der Fornix sind Bestandteile des limbischen Systems, wobei die Hirnareale des limbischen Systems häufig morphologische Veränderungen bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen aufweisen. Obgleich verschiedene bildgebende MRT-Untersuchungen über das CSP und den Fornix existieren, liegen wenige Post-mortem-Studien über die Septumregion einschließlich des CSP und über den Fornix bei schizophrenen und affektiven Erkrankungen vor. Daher war es die Zielsetzung dieser Arbeit, zu prüfen, ob schizophrene und affektive Erkrankungen mit morphometrischen, zellulären und immunhistochemischen Veränderungen in der Septumregion - einschließlich des CSP - und im Fornix einhergehen. Bisher stellen unsere Untersuchungen die erste Arbeit dar, die sich mit der Expression der Catechol-O-Methyltransferase in Neuronen und Gliazellen in der grauen Substanz des frontalen Kortex bei schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen beschäftigt hat. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit lag in der Bestimmung der Volumina und der neuronalen Zelldichte der Septumregion von männlichen Sprague-Dawley-Ratten, bei denen der Hippokampus entweder durch Ibotensäure (Versuchsgruppe) oder durch physiologische Kochsalzlösung (Kontrollgruppe) läsiert wurde. Vergrößerte CSP und auch signifikant erweiterte Querschnittsflächen wurden ausschließlich bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen gefunden. Die Septumregion zeigte in den Längsausdehnungen der Struktur und den Querschnittsflächen signifikante Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen, wobei schizophrene Patienten signifikant verkürzte Längsausdehnungen der Struktur und signifikant vergrößerte Querschnittsflächen aufwiesen. Sämtliche Parameter des Fornix deuten auf keine signifikanten Differenzen bei schizophrenen, bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen hin. Während keine signifikanten Unterschiede in den neuronalen Dichten der Septumkerne zwischen schizophrenen, unipolaren depressiven Patienten und Kontrollpersonen festgestellt wurden, ergab sich bei bipolaren affektiven Patienten in den lateralen Septumkernen eine signifikante Reduktion im Vergleich zu Kontrollpersonen. Da den lateralen Septumkernen eine wichtige Bedeutung in der Regulation von Emotionen zugeschrieben wird, könnten die festgestellten Veränderungen in den lateralen Septumkernen mit den klinisch emotionalen Defiziten bei bipolaren affektiven Patienten im Zusammenhang stehen. Hingegen konnten bei der Auswertung der neuronalen Dichte des Calcium-bindenden Proteins Calretinin in den lateralen und medialen Septumkernen bei schizophrenen und affektiven Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen keine signifikanten Veränderungen gefunden werden. In der grauen Substanz des frontalen Kortex konnte eine signifikante Erhöhung der COMT-Astrozyten bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen festgestellt werden, was auf einen defekten Glutamatstoffwechsel und eine gestörte Dopamin-Glutamat-Interaktion bei schizophrenen Erkrankungen hindeutet. Obgleich an formalin-fixiertem Paraffin-Material im Septum keine neuronale Stickoxidsynthese nachgewiesen werden konnte, wurde am Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung der Universität Leipzig die neuronale Stickoxidsynthese immunhistochemisch dargestellt. Während die Volumina und die neuronalen Zelldichten des Septums von männlichen Sprague-Dawley-Ratten, denen der

Zusammenfassung

Hippokampus entweder durch Ibotensäure (Versuchsgruppe) oder durch physiologische Kochsalzlösung (Kontrollgruppe) läsiert wurde, keine signifikanten Differenzen aufwies, zeigte der rechte laterale Ventrikel der Versuchsgruppe eine signifikante Vergrößerung, was mit den beschriebenen Vergrößerungen der lateralen Ventrikel bei schizophrenen Patienten einhergeht. Zukünftige Post-mortem-Studien sollten sich mit der Verteilung von Parvalbumin-immunreaktiven Neuronen in den lateralen und medialen Septumkernen bei bipolaren affektiven Patienten im Vergleich zu Kontrollfällen befassen. Auch die neuronale Dichte im Ncl. accumbens in Tiermodellen der Schizophrenie sollte Gegenstand weiterer Forschungsarbeiten sein.

5.1 Summary

The septum and the fornix are part of the limbic system. Brain regions of the limbic system are involved in morphological alterations in schizophrenia and affective disorders. Although different MRI -studies on the CSP and the fornix have been reported, only a few post-mortem studies on the role of the septal region including the CSP and the fornix are present. Therefore, it was the aim of this work to investigate, whether schizophrenia and affective disorders are accompanied by morphometrical, cellular or immunohistochemical alterations in the septal region including the CSP and the fornix. Our work is the first study involved in the expression of COMT in neurons and glial cells in the gray matter of the frontal cortex in patients with schizophrenia compared with control subjects. Another endeavor of this study was to measure the volumes and neuronal densities of the septal region in rats, which had either a hippocampus lesion by ibotenic acid (experimental group) or NaCl -solution (control group). Enlarged CSP and significant increased cross-sectional areas of CSP were only found in patients with schizophrenia. Examination of the septal region revealed differences in the lengths of the structure and the cross-sectional area when patients with schizophrenia and control subjects were compared. The septal region of patients with schizophrenia showed significant shortened lengths of the structure and significant reduced cross-sectional areas than in the control subjects. All the parameters of the fornix demonstrate no significant divergence among patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder in comparison with control subjects. Whereas no significant disparity was found in the neuronal densities of the different septal nuclei among patients with schizophrenia, bipolar disorder or major depressive disorder in comparison with control subjects, a significant reduction was located in the lateral septal nucleus in bipolar patients in comparison with control subjects. Since the lateral septal nucleus has an established role in the regulation of emotions, the demonstrated changes in the lateral septal nucleus could correlate with the emotional deficits in patients with bipolar disorder. However, no significant disparity was found in the neuronal density of the calcium-binding protein calretinin in the lateral and medial septal nuclei among patients with schizophrenia or affective disorders in comparison with control subjects. A significant increase in COMT-astrocytes in the gray matter of the frontal cortex in patients with schizophrenia in comparison with control subjects was found, which points to a defect in the metabolism of glutamate and a disturbed dopamine-glutamate interaction in schizophrenia. Although no neuronal nitric oxide

Zusammenfassung

synthase in the septal region was demonstrated in the formalin-fixed paraffin material, the neuronal nitric oxide synthase was proven immunohistochemically at the University of Leipzig. The volumes and the neuronal densities of the septal region in the male Spague-Dawley rats, which had a hippocampus lesion either by ibotenic acid (experimental group) or by NaCl -solution (control group), showed no significant differences. The right lateral ventricle of the experimental group demonstrated a significant increase, which might be explained by similar findings in patients with schizophrenia. Future research in postmortem studies should measure the density of parvalbumin-reactive neurons in the lateral and medial septal nuclei in patients with bipolar disorder in comparison with control subjects. Also, the neuronal density in the nucleus accumbens in animal models of schizophrenia should be the objective of future research.

6 Literaturverzeichnis

Abe M, Herzog ED, Block GD (2000). Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuroreport* 11:3261-3264.

Abdolmaleky HM, Cheng K-h, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, Smith CL, Shafa R, Aeali B, Carnevale J, Pan H, Papageorgis P, Ponte JF, Sivaraman V, Tsuang MT, Thiagalingham S (2006). Hypomethylation of *MB-COMT* promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 15:3132-3145.

Abdul-Rahman MF, Qiu A, Sim K (2011). Regionally specific white matter disruptions of fornix and cingulum in schizophrenia. *Plos one* 6: e18652.

Abekawa T, Ito K, Koyama T (2006). Role of the simultaneous enhancement of NMDA and dopamine D₁ receptor-mediated neurotransmission in the effects of clozapine on phencyclidine-induced acute increases in glutamate levels in the rat medial prefrontal cortex. *Naunym-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 374:177-193.

Abi-Dargham A (2004). Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 7:51-55.

Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M (2002). Prefrontal dopamine D₁ receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 22(9):3708-3719.

Abi-Dargham A, Moore H, (2003). Prefrontal DA transmission at D₁ receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscience* 9: 404-416.

Adams BW, Moghaddam B (2000). Tactile stimulation activates dopamine release in the lateral septum. *Brain Res* 858:177-180.

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

Agartz I, Okuguwa G, Nordström M, Greitz D, Magnotta V, Sedvall G (2001). Reliability and reproducibility of brain tissue volumetry from segmented MR scans. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251:255-261.

Aggleton JP, McMackin D, Carpenter K, Hornak J, Kapur N, Halpin S, Wiles CM, Kamel H, Brennan P, Carton S, Gaffan D (2000). Differential cognitive effects of colloid cysts in the third ventricle that spare or compromise the fornix. *Brain* 123:800-815.

Ahmadi-Abhari S-A, Ghaeli P, Fahimi F, Esfahanian F, Farsam H, Dehpour AR, Jahanzad I, Hatmi Z-N, Dashti S (2003). Risk factors of thyroid abnormalities in bipolar patients receiving lithium: a case control study. *BMC Psychiatry* 3:4.

Literaturverzeichnis

- Akbarian S, Huntsman MM, Kim JJ, Tafazzoli A, Potkin SG, Bunney WE Jr, Jones EG (1995a). GABA_A receptor subunit gene expression in human prefrontal cortex: comparison of schizophrenics and controls. *Cerebral Cortex* 5:550-560.
- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE Jr, Jones EG (1995b). Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics (1995b). *Arch Gen Psychiatry* 52:258-266.
- Akil M, Pierri JN, Whitehead RE, Edgar CL, Mohila C, Sampson AR, Lewis DA (1999). Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 156:1580-1589.
- Akil M, Kolachana BS, Rothmond DA, Hyde TM, Weinberger DR, Kleinman JE (2003). Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *J Neurosci* 23:2008-2013.
- Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A (2004). Nitric Oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo* 18:377-390.
- Al-Adawi S, Dawe GS, Al-Hussaini AA (2000). Aboulia: neurobehavioural dysfunction of dopaminergic system? *Medical Hypoth* 54:523-530.
- Al-Amin HA, Weinberger DR, Lipska BK (2000). Exaggerated MK-801-induced motor hyperactivity in rats with the neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behav Pharmacol* 11:269-278.
- Alberici M, Rodriguez de Lores Arnaiz G, De Robertis E (1965). Catechol-O-Methyltransferase in nerve endings of rat brain. *Life Scie* 4:1951-1960.
- Albert DJ, Brayley KN, Milner JA (1978). Connections from the lateral septum modulating reactivity in the rat. *Physiol Beh* 21:761-767.
- Alcantara AA, Chen V, Herring BE, Mendenhall JM, Berlanga ML, (2003). Localization of dopamine D2 receptors on cholinergic interneurons of the dorsal striatum and nucleus accumbens of the rat. *Brain Res* 986:22-29.
- Aldur MM, Gurcan F, Basar R, Aksit MD (1999). Frequency of septum pellucidum anomalies in non-psychotic population: a magnetic resonance imaging study. *Surg Radiol Anat* 21:119-123.
- Aldur MM, Berker M, Celik HH, Sargon MF, Ugur Y, Dagdeviren A (2002). The ultrastructure and immunohistochemistry of the septum pellucidum in a case of thalamic low grade astrocytoma with review of literature. *Neuroanatomy* 1:7-11.
- Aleman A, Kahn RS, Selten JP (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60:565-571.

Literaturverzeichnis

- Alex KD, Yavarian GH, McFarlane HG, Pluto CP, Pehek EA (2005). Modulation of dopamine release by striatal 5-HT_{2C} receptors. *Synapse* 55:242-251.
- Alexopoulos GS, Young RC, Shindedecker RD (1992). Brain computed tomography findings in geriatric depression and primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry* 31:591-599.
- Allin M, Murray R (2002). Schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder? *Curr Op Psychiatry* 15:9-15.
- Alonso JR, Covenas R, Lara J, Pinuela C, Aijon J (1989). The cavum septi pellucidi: a fifth ventricle? *Acta Anat* 134:286-290.
- Alquicer G, Silva-Gomez AB, Peralta F, Flores G (2004). Neonatal ventral hippocampus lesion alters the dopamine content in the limbic regions in postpubertal rats. *Int. J. Devl Neuroscience* 22:103-111
- Altman JL, Wishart TB (1971). Motivated feeding behavior elicited by electrical stimulation of the septum. *Physiol Beh* 6:105-109.
- Altshuler LL, Casanova MF, Goldberg TE, Kleinman JE (1990). The hippocampus and parahippocampus in schizophrenic, suicide, and control brains. *Arch Gen Psychiatry* 47: 1029-1034.
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, Wilkins J, Gerner R, Mintz J (2000). An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48:147-162.
- Alves F da S, Figue M, van Amelsvoort T, Veltman D, de Haan L (2008). The revised dopamine hypothesis of schizophrenia: evidence from pharmacological MRI studies with atypical antipsychotic medication. *Psychopharmacology Bull* 41:121-132.
- Andersen BB, Fabricius K, Gundersen HJG, Jelsing J, Stark AK (2004). No change in neuron numbers in the dentate nucleus of patients with schizophrenia estimated with a new stereological method – the smooth fractionator. *J Anat* 205:313-321.
- Anderson JE, Wible CG, McCarley RW, Jakab M, Kasai K, Shenton ME (2002). An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 58:123-134.
- Anderson BB, Pakkenberg B (2003). Stereological quantitation in cerebella from people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 182:354-361.
- Andersson C, Hamer RM, Lawler CP, Mailman RB, Lieberman JA (2002). Striatal Volume Changes in the Rat Following Long-term Administration of Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Neuropsychopharmacol* 27:143-151.
- Andreasen NC, Swayze V, Flaum M, Alliger R, Cohen G (1990). Ventricular abnormalities in affective disorder: clinical and demographic correlates. *Am J Psychiatry* 147:893-900.

Literaturverzeichnis

- Andreasen NC, Swayze V, O'Leary DS, Nopoulos P, Cizadlo T, Harris G, Arndt S, Flaum M (1995). Abnormalities in midline attentional circuitry in schizophrenia: evidence from magnetic resonance and positron emission tomography. *EurNeuropsychopharmacol* 5 (Suppl): 37-41.
- Andreasen NC (1997). The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 42:27-33.
- Andreasen NC (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Rev* 31:106-112.
- Andy OJ, Stephan H (1969). The septum in the human brain. *J Comp Neurol* 133:383-410.
- Andy OJ, Stephan H (1959). The nuclear configuration of the septum of Galago Demidovii. *J Comp Neurol* 111:503-545.
- Andy OJ, Stephan H (1966). Septal nuclei in primate phylogeny. A quantitative investigation. *J Comp Neurol* 126:157-170.
- Angst MJ, Macedo CE, Guiberteau T, Sandner G (2007). Alteration of conditioned emotional response and conditioned taste aversion after neonatal ventral hippocampus lesions in rats. *Brain Res* 1143:183-192.
- Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res* 70:117-145.
- Antshel KM, Conchelos J, Lanzetta G, Fremont W, Kates WR (2005). Behavior and corpus callosum morphology relationships in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Psychiatry Res* 138:235-245.
- Appenrodt E, Schwarzberg H (1999). Septal vasopressin modulates motility and passive avoidance in pinealectomized rats. *Physiol Beh* 66:757-761.
- Arango C, Breier A, McMahon R, Carpenter WT Jr, Buchanan RW (2003). The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes. *Am J Psychiatry* 160:1421-1427..
- Arinami T (2006). Analyses of the associations between the genes of 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *J Hum Genet* 51:1037-1045.
- Arnold PD, Siegel-Bartelt J, Cytrynbaum C, Teshima I, Schachar R (2001b). Velo-cardio-facial syndrome: implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *Am J Med Genet* 105:354-362.
- Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, Trojanowski JQ (1995). Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry* 152:738-748.
- Arnold SE, Franz BR, Trojanowski JQ, Moberg PJ, Gur RE (1996). Glial fibrillary acidic protein-immunoreactive astrocytosis in elderly patients with schizophrenia and dementia. *Acta Neuropathol* 91:269-277.

Literaturverzeichnis

- Arnold SE (2000). Cellular and molecular neuropathology of the parahippocampal region in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 911:275-292.
- Arnold SE, Han L-Y, Moberg PJ, Turetsky BI, Gur RE, Trojanowski JQ, Hahn C-G (2001a). Dysregulation of olfactory receptor neuron lineage in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58:829-835.
- Arnold SE, Trojanowski JQ (1996). Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol* 92:217-231.
- Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM (2009). Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 195:194-201.
- Asan E (2004). Paläokortex, subkortikale Kerne mit Basalganglien. Kapitel 12.8.5, S.511-S.526., In: Benninghoff, Drenckhahn D. Anatomie Band 2, 16. Auflage, Elsevier Urban & Fischer Verlag München, S.1-S.876.
- Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Patel M, Aupperle P, Pollack S (1999). Hippocampal / amygdala volumes in geriatric depression. *Psychol Med* 29:629-638.
- Aso M, Suzuki M, Kawasaki Y, Matsui M, Hagino H, Kurowka Y, Seto H, Kurachi M (2001). Sylvian fissure and medial temporal lobe structures in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Clin Neurosci* 55:49-56.
- Atmaca M, Ozdemir H, Yildirim H (2007). Corpus callosum areas in first-episode patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 37:699-704.
- Averback P, (1987). Structural Lesions of the Brain in Young Schizophrenics. *Can J Neurol Sci* 8:73-76.
- Axelson DA, Doraiswamy PM, McDonald WM, Boyko OB, Tupler LA, Patterson LJ, Nemeroff CB, Ellinwood EH Jr, Krishnan KR (1993). Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry Res* 47:163-173.
- Aylward EH, Roberts-Twillie JV, Barta PE, Kumar AJ, Harris GJ, Greer M, Peyser CE, Pearlson GD (1994). Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 151:687-693.
- Baare WFC, van Oel CL, Hulshoff HE, Schnack HG, Durston S, Sitskoorn MM, Kahn RS (2001). Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58:33-40.
- Babovic-Vuksanovic D, Jenkins SC, Ensenauer R, Newman DC, Jalal SM (2004). Subtelomeric deletion of 18p in an adult with paranoid schizophrenia and mental retardation. *Am J Med Genet* 124A:318-322.
- Baekken PM, Skorpen F, Stordal E, Zwart J-A, Hagen K (2008). Depression and anxiety in relation to catechol-O-methyltransferase Val¹⁵⁸Met genotype in the general population: The Nord-Trøndelag health study (HUNT). *BMC Psychiatry* 8:48.

Literaturverzeichnis

Bai J, He F, Novikova SI, Undie AS, Dracheva S, Haroutunian V, Lidow MS (2004). Abnormalities in the dopamine system in schizophrenia may lie in altered levels of dopamine receptor-interacting proteins. *Biol Psychiatry* 56:427-440.

Baker K, Baldeweg T, Sivagnanasundaram S, Scambler P, Skuse D (2005b). COMT Val^{108/158} Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 58:23-31.

Baker KD, Skuse DH (2005a). Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry* 186:115-120.

Baldwin GN, Tsuruda JS, Maravilla KR, Hamill GS, Hayes CE (1994). The fornix in patients with seizures caused by unilateral hippocampal sclerosis: detection of unilateral volume loss on MR Images. *AJR Am J Neuroradiol* 162:1185-1189.

Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, Peterson J, Pham D, Kumar A (2004). Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 161:99-108.

Bannwarth A (1939). Über den Nachweis von Gehirnmißbildungen durch das Röntgenbild und über seine klinische Bedeutung. *Archiv für Psychiatrie* 10:314-364.

Barkovich AJ, Norman D (1988). Absence of the septum pellucidum: a useful sign in the diagnosis of congenital brain malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 9:1107-1114.

Barnea-Goraly N, Menon V, Krasnow B, Ko A, Reiss A, Eliez S (2003). Investigation of white matter structure in velocardiofacial syndrome: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 160:1863-1869.

Baron M, Gruen R, Levitt M, Hunter C, Asnis L (1984). Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in schizophrenia: analysis of family data. *Am J Psychiatry* 141:29-32.

Barrick TR, Mackay CE, Prima S, Maes F, Vandermeulen D, Crow TJ, Roberts N (2005). Automatic analysis of cerebral asymmetry: an exploratory study of the relationship between brain torque and planum temporale asymmetry. *Neuroimage* 24:678-691.

Barinka F, Druga R (2010). Calretinin expression in the mammalian neocortex: a review. *Physiol Res* 59:665-677.

Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, Howe ME, Reiss AL (2009). Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. *Biol Psychiatry* 238-244.

Barta PE, Pearson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 147:1457-1462.

Literaturverzeichnis

Barta PE, Pearlson GD, Brill LB, Royall R, McGilchrist IK, Pulver AE, Powers RE, Casanova MF, Tien AY, Frangou S, Petty RG (1997). Planum temporal asymmetry in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *Am J Psychiatry* 154:661-667.

Bartzokis G, Nuechterlein KH, Lu PH, Gitlin M, Rogers S, Mintz J (2003). Dysregulated brain development in adult men with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 53:412-421.

Bassant M-H, Jouvenceau A, Apartis E, Poindessous-Jazat F, Dutar P, Billard J-M (1998). Immunolesion of the cholinergic basal forebrain: effects on functional properties of hippocampal and septal neurons. *Int J Dev Neuroscience* 16:613-632.

Bassant M-H, Simon A, Poindessous-Jazat F, Csaba Z, Epelbaum J, Dournaud P (2005). Medial septal GABAergic neurons express the somatostatin sst_{2A} receptor: functional consequences on unit firing and hippocampal theta. *J Neurosci* 25:2032-2041.

Basselin M, Chang L, Seemann R, Bell JM, Rapoport SI (2005). Chronic lithium administration to rats selectively modifies 5-HT_{2A/2C} receptor-mediated brain signaling via arachidonic acid. *Neuropsychopharmacology* 30:461-472.

Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EWC, Correia S, Scutt LE, Weksberg R (1998). 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *Am J Med Genet* 81:328-337.

Bassett AS, Chow EWC (1999). 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46:882-891.

Bassett AS, Chow EWC, Weksberg R (2000). Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet* 97:45-51.

Bassett AS, Chow EWC, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R (2003). The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 160:1580-1586.

Bassett AS, Caluseriu O, Weksberg R, Young DA, Chow EWC (2007). Catechol-O-methyl transferase and expression of schizophrenia in 73 adults with 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 61:1135-1140.

Bast T, Pezze MA, Feldon J (2002). Dopamine receptor blockade in the rat medial prefrontal cortex reduces spontaneous and amphetamine-induced activity and does not affect prepulse inhibition. *Behav Pharmacol* 13:669-673.

Baumann B, Bogerts B (1999). The pathomorphology of schizophrenia and mood disorders: similarities and differences. *Schizophr Res* 39:141-148.

Baumann B, Danos P, Krell D, Diekmann S, Leschinger A, Stauch R, Wurthmann C, Bernstein H-G, Bogerts B (1999). Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:71-78.

Literaturverzeichnis

- Baumann B, Bogerts B (2001). Neuroanatomical studies on bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 178 (suppl 41): s142-s147.
- Baumann B, Bielau H, Krell D, Agelink MW, Diekmann S, Wurthmann C, Trübner K, Bernstein HG, Danos P, Bogerts B (2002). Circumscribed numerical deficit of dorsal raphe neurons in mood disorders. *Psychol Med* 32:93-103.
- Baumann B, Normann C, Bielau H (2003). Neurobiologische Grundlagen bipolarer affektiver Erkrankungen. *Nervenarzt* 74:607-625.
- Baumgartner A, von Stuckrad M, Muller-Oerlinghausen B, Graf K-J, Kurten I (1995). The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients maintained on lithium prophylaxis for years: high triiodothyronine serum concentrations are correlated to the prophylactic efficacy. *J Affect Disord* 34:211-218.
- Baune BT, Hohoff C, Berger K, Neumann A, Mortensen S, Roehrs T, Deckert J, Arolt V, Domschke K (2007). Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in major depression. *Neuropsychopharmacology*:1-9.
- Bayar MA, Gokcek C, Gokcek A, Edebalı N, Bulharalı Z (1996). Giant cyst of the cavum septi pellucidi and cavum Vergae with posterior cranial fossa extension: case report. *Neuroradiology* 38: S187-S189.
- Bayer SA (1979). The development of the septal region in the rat. *J Comp Neurol* 183:89-106.
- Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P (1999). Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett* 271:126-128.
- Bearden CE, Jawad AF, Lynch DR, Sokol S, Kanes SJ, McDonald-McGinn DM, Saitta SC, Harris SE, Moss E, Wang PP, Zackai E, Emanuel BS, Simon TJ (2004). Effects of a functional COMT polymorphism on prefrontal cognitive function in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 161:1700-1702.
- Beasley CL, Reynolds GP (1997). Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schizophr Res* 24:349-355.
- Beasley CL, Zhang ZJ, Patten I, Reynolds GP (2002). Selective deficits in prefrontal cortical GABAergic neurons in schizophrenia defined by the presence of calcium-binding proteins. *Biol Psychiatry* 52:708-715.
- Beasley CL, Chana G, Honavar M, Landau S, Everall IP, Cotter D (2005). Evidence for altered neuronal organisation within the planum temporale in major psychiatric disorders. *Schizophr Res* 73:69-78.
- Beasley CL, Honavar M, Everall IP, Cotter D (2009). Two-dimensional assessment of cytoarchitecture in the superior temporal white matter in schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *Schizophr Res* 115:156-162.
- Beaton EA, Qin Y, Nguyen V, Johnson J, Pinter JD, Simon TJ (2010). Increased incidence and size of cavum septum pellucidum in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Psychiatry Res* 181:108-113.

Literaturverzeichnis

- Beats B, Levy R, Forsti H (1991). Ventricular enlargement and caudate hyperdensity in elderly depressives. *Biol Psychiatry* 30:452-458.
- Beauregard M, Bachevalier J (1996). Neonatal insult to the hippocampal region and schizophrenia: a review and a putative animal Model. *Can J Psychiatry* 41:446-456.
- Beck E, Gajdusek D (1966). Variable size of the septal nuclei in man. *Nature* 210:1338-1340.
- Becker A, Grecksch G (2000). Social memory is impaired in neonatally ibotenic acid lesioned rats. *Behav Brain Res* 109:137-140.
- Becker A, Grecksch G, Bernstein H-G, Holtt V, Bogerts B (1999). Social behaviour in rats lesioned with ibotenic acid in the hippocampus: quantitative and qualitative analysis. *Psychopharmacology* 144:333-338.
- Beckmann H, Jakob H (1991). Prenatal disturbances of nerve cell migration in the entorhinal region: a common vulnerability factor in functional psychoses? *J Neural Transm Gen Sect* 84:155-164.
- Beckmann H, Lauer M (1997). The human striatum in schizophrenia. II. Increased number of striatal neurons in schizophrenics. *Psychiatry Res* 68:99-109.
- Beckmann H (1999). Developmental malformations in cerebral structures of schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249:Suppl.4 IV/44-IV/47.
- Beckmann H, Senitz D (2002). Developmental malformations in cerebral structures in "endogenous psychoses. *J Neural Transm* 109:421-431.
- Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF, Becker JT (2002). Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry* 159:1424-1427.
- Benabarre A, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Colom F, Lomena F, Martin F, Valdes M (2002). The somatics of psyche: structural neuromorphometry of bipolar disorder. *Psychother Psychosom* 71:180-189.
- Benazzi F (1997). Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord* 43:163-166.
- Benes FM, Davidson J, Bird ED (1986). Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 43:31-35.
- Benes FM, Bird ED (1987). An analysis of the arrangement of neurons in the cingulate cortex of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 44:608-616.
- Benes FM, Sorensen I, Bird ED (1991a) Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 17:597-608.

Literaturverzeichnis

- Benes FM, McSparren J, Bird, ED, SanGiovanni JP, Vincent SL (1991b). Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 48:996-1001.
- Benes FM (1993). Neurobiological Investigations in Cingulate Cortex of Schizophrenic. *Brain. Schizophr Bull* 19: 537-549.
- Benes FM (1997). What an archaeological dig can tell us about macro- and microcircuitry in brains of schizophrenia subjects. *Schizophr Bull* 23:503-507.
- Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS (1998a). A reduction of nonpyramidal cells in section CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biol Psychiatry* 44:88-97.
- Benes FM (1998b). Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophr Bull* 24:219-230.
- Benes FM, Todtenkopf MS, Logiotatos P, Williams M (2000). Glutamate decarboxylase₆₅-immunoreactive terminals in cingulate and prefrontal cortices of schizophrenic and bipolar brain. *J Chem Neuroanatomy* 20:259-269.
- Benes FM, Berretta S (2001). GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol* 25:1-27.
- Benes FM, Vincent SL, Todtenkopf M (2001a). The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biol Psychiatry* 50:395-406.
- Benes FM, Todtenkopf MS, Kostoulakos P (2001b). GluR_{5, 6, 7} subunit immunoreactivity on apical pyramidal cell dendrites in hippocampus of schizophrenics and manic depressives. *Hippocampus* 11:482-491.
- Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Walsh JP, Subbaraju S Minns M (2007). Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:10164-10169.
- Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Subburaju S, Walsh JP (2008). Circuitry-based gene expression profiles in GABA cells of the trisynaptic pathway in schizophrenics versus bipolars. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:20935-20940.
- Benes FM (2009). Neural circuitry models of schizophrenia: Is it dopamine, GABA, glutamate, or something Else? *Biol Psychiatry* 65:1003-1005.
- Bennett JP Jr, Enna SJ, Bylund DB, Gillin JC, Wyatt RJ, Snyder SH (1979). Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 36:927-934.
- Berchtold NC, Kessler JP, Cotman CW (2002). Hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene regulation by exercise and the medial septum. *J Neurosci* 22:511-521.

Literaturverzeichnis

Bergleiter VR, Fekas L (1964). Das Cavum septi pellucidi und Cavum Vergae in Klinik und Röntgenbild. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 32:361-399.

Bergmann RA, Afifi AK, Miyauchi R (2004). Cavum septi pellucidi cavum Vergae. Illustrated encyclopedia of human anatomic variation: Opus III: Nervous System. The University of Iowa. http://vh.org/adult/provider/anatomy/Anatomic_Variants/NervousSystem/Images/, accessed:11.05.04.

Berkwitz NJ (1939). Noncommunicating cyst of the septum pellucidum with recovery following ventriculography. *Minnesota Medicine* 10:402-405.

Bernier PJ, Vinet J, Cossette M, Parent A (2000). Characterization of the subventricular zone of the adult human brain: evidence for the involvement of Bcl-2. *Neurosci Res* 37:67-78.

Bernstein H-G, Krell D, Baumann B, Danos P, Falkai P, Diekmann S, Henning H, Bogerts B (1998a). Morphometric studies of the entorhinal cortex in neuropsychiatric patients and controls: clusters of heterotopically displaced lamina II neurons are not indicative of schizophrenia. *Schizophr Res* 33:125-132.

Bernstein H-G, Keilhoff G, Seidel B, Stanarius An, Huang PL, Fishman MC, Reiser M, Bogerts B, Wolf G (1998b). Expression of hypothalamic peptides in mice lacking neuronal nitric oxide synthase: reduced β -END immunoreactivity in the arcuate nucleus. *Neuroendocrinology* 68:403-411.

Bernstein H-G, Stanarius A, Baumann B, Henning H, Krell D, Danos P, Falkai P, Bogerts B (1998c). Nitric oxide synthase-containing neurons in the human hypothalamus: reduced number of immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of depressive patients and schizophrenics. *Neuroscience* 83:867-875.

Bernstein H-G, Grecksch G, Becker A, Holtt V, Bogerts B (1999). Cellular changes in rat brain areas associated with neonatal hippocampal damage. *Neuroreport* 10:2307-2311.

Bernstein H-G, Jirikowski GF, Heinemann A, Baumann B, Hornstein Ch, Danos P, Diekmann S, Sauer H, Keilhoff G, Bogerts B (2000). Low and infrequent expression of nitric oxide synthase/NADPH-diaphorase in neurons of the human supraoptic nucleus: a histochemical study. *J Chem Neuroanat* 20:177-183.

Bernstein H-G, Krell D, Braunewell K-H, Baumann B, Gundelfinger ED, Diekmann S, Danos P, Bogerts B (2001). Increased number of nitric oxide synthase immunoreactive Purkinje cells and dentate nucleus neurons in schizophrenia. *J Neurocytol* 30:661-670.

Bernstein H-G, Heinemann A, Krell D, Mawrin C, Bielau H, Danos P, Diekmann S, Keilhoff G, Bogerts B, Baumann B (2002). Further immunohistochemical evidence for impaired NO signaling in the hypothalamus of depressed Patients. *Ann N.Y. Acad. Sci* 973:91-93.

Bernstein H-G, Becker A, Keilhoff G, Spilker C, Gorczyca WA, Braunewell KH, Grecksch G (2003a). Brain region-specific changes in the expression of calcium sensor proteins after repeated applications of ketamine to rats. *Neurosci Lett* 339:95-98.

Literaturverzeichnis

Bernstein H-G, Seidenbecher CI, Smalla K-H, Gundelfinger ED, Bogerts B, Kreutz MR (2003b). Distribution and cellular localization of caldendrin immunoreactivity in adult human forebrain. *J Histochem Cytochem* 51:1109-1112.

Bernstein H-G, Brisch R, Ogonlade V, Heinemann A, Baumann B, Arendt T, Dobrowolny H, Bogerts B, Lüth H-J (2004). Detection of nitric oxide synthase (NOS) immunoreactive neurons in the human septal area: a matter of method? *J Chem Neuroanat* 27:247-250.

Bernstein H-G, Bogerts B, Keilhoff G (2005). The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review *Schizophr Res* 78:69-86.

Bernstein H-G, Dobrowolny H, Bogerts B (2007a). Disturbed cross-talk between hypothalamic neuropeptides, nitric oxide and other factors may significantly contribute to the hyperactivity of the HPA axis in depression and schizophrenia. In: Levine BA, Ed. *Neuropeptide Res Trends* Nova Science, New York, p.213-p.227.

Bernstein H-G, Sahin J, Smalla K-H, Gundelfinger ED, Bogerts B, Kreutz MR (2007b). A reduced number of cortical neurons show increased Caldendrin protein levels in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 96:246-256.

Bernstein H-G, Krause S, Krell D, Dobrowolny H, Wolter M, Stauch R, Ranft K, Danos P, Jirikowski GF, Bogerts B (2007c). Strongly reduced number of parvalbumin-immunoreactive projection neurons in the mammillary bodies in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 1096:120-127.

Bernstein H-G, Steiner J, Bogerts B (2009). Glial cells in schizophrenia: pathophysiological significance and possible consequences for therapy. *Expert Rev Neurother* 9:1059-1071.

Berretta S, Munno DW, Benes FM (2001). Amygdalar activation alters the hippocampal GABA system: "partial" modelling for postmortem changes in schizophrenia. *J Comp Neurol* 431:129-138.

Berretta S, Lange N, Bhattacharyya S, Sebro R, Garces J, Benes FM (2004). Long-term effects of amygdala GABA receptor blockade on specific subpopulations of hippocampal interneurons. *Hippocampus* 14:876-894.

Berretta S, Benes FM (2006). A rat model for neural circuitry abnormalities in schizophrenia. *Nature Prot* 1:833.

Berretta S, Pantazopoulos H, Lange N (2007). Neuron numbers and volume of the amygdala in subjects diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007(8) 884-893.

Berretta S, Gisabella B, Benes FM (2009). A rodent model of schizophrenia derived from postmortem studies. *Behav Brain Res* 204:363-368.

Berrettini WH (2000). Susceptibility loci for bipolar disorder: overlap with inherited vulnerability to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 47:245-251.

Berrettini WH (2001). Molecular linkage studies of bipolar disorders. *Bipolar Disord* 3:276-283.

Berry N, Jobanputra V, Pal H (2003). Molecular genetics of schizophrenia: a critical review. *J Psychiatry Neurosci* 28:415-29.

Literaturverzeichnis

Bertolino A (1999). Dysregulation of dopamine and pathology of prefrontal neurons: neuroimaging studies in schizophrenia and related animal models. *Epidemiol Psichiatria Soc* 8(4):248.

Bertolino A, Breier A, Callicott JH, Adler C, Mattay V, Shapiro M, Frank JA, Pickar D, Weinberger DR (2000). The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 22:125-132.

Bertolino A, Roffman JL, Lipska BK, van Gelderen P, Olson A, Weinberger DR (2002). Reduced N-acetylaspartate in prefrontal cortex of adult rats with neonatal hippocampal damage. *Cerebral Cortex* 12:983-990.

Bertolino A, Frye M, Callicott JH, Mattay VS, Rakow R, Shelton-Repella J, Post R, Weinberger DR (2003). Neuronal pathology in the hippocampal area of Patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biol Psychiatry* 53:906-913.

Bertolino A, Caforio G, Blasi G, De Candia M, Latorre V, Petruzzella V, Altamura M, Nappi G, Papa S, Callicott JH, Matty VS, Bellomo A, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M (2004). Interaction of COMT Val^{108/158}Met genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:1798-1805.

Bertolino A, Rubino V, Sambataro F, Blasi G, Latorre V, Faxio L, Caforio G, Petruzzella V, Kolachana B, Hariri A, Meyer-Lindenberg A, Nardini M, Weinberger DR, Scarabino T (2006). Prefrontal-hippocampal coupling during memory processing is modulated by COMT VAL158Met Genotype. *Biol Psychiatry* 60:1250-1258.

Bertrand JB, Langlois JP, Megou M, Volle J, Brun P, d'Amato T, Saoud M, Suaud-Chagny MF (2010). Longitudinal MRI monitoring of brain damage in the neonatal ventral hippocampal lesion rat model of schizophrenia. *Hippocampus* 20:264-278.

Beyer JL, Krishnan KRR (2002). Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord* 4:89-104.

Beyers CF, Dart RA (1925). Normal and abnormal negroid septa pellucida and the genesis of the cavum septi pellucidi. *J Anatomy* 59:358-368.

Bezchlibnyk YB, Sun X, Wang JF, MacQueen GM, McEwen BS, Young LT (2007). Neuron somal size is decreased in the lateral amygdalar nucleus of subjects with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 32:203-10.

Bhardwaj SK, Beaudry G, Quirion R, Levesque D, Srivastava LK (2003). Neonatal ventral hippocampus lesion leads to reductions in nerve growth factor inducible-B mRNA in the prefrontal cortex and increased amphetamine response in the nucleus accumbens and dorsal striatum. *Neuroscience* 122:669-676.

Bhardwaj SK, Quirion R, Srivastava LK (2004). Post-pubertal adrenergic changes in rats with neonatal lesions of the ventral hippocampus. *Neuopharmacology* 46:85-94.

Literaturverzeichnis

Bhattacharyya S, Raote I, Bhattacharya A, Miledi R, Panicker MM (2006). Activation, internalization, and recycling of the serotonin 2A receptor by dopamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:15248-15253.

Bielau H, Steiner J, Mawrin C, Trübner K, Brisch R, Meyer-Lotz G, Brodhun M, Dobrowolny H, Baumann B, Gos T, Bernstein H-G, Bogerts B (2007). Dysregulation of GABAergic neurotransmission in mood disorders. A postmortem study. *Ann NY Acad Sci* 1096:157-169.

Bielau H, Trübner K, Krell D, Agelink MW, Bernstein H-G, Stauch R, Mawrin C, Danos P, Gerhard L, Bogerts B, Baumann B (2005). Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders. A post-mortem study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255:401-412.

Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Ashtari M, Robinson D, Woerner M, Lieberman JA, Degreef G (1999). Cerebral volume asymmetries in schizophrenia and mood disorders: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Int J Psychophysiol* 34:197-205.

Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X, Goldman RS, Hoptman MJ, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Liberman JA (2002). Neurocognitive correlates of the COMT Val¹⁵⁸Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 52:701-707.

Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 29:1953-1961.

Bilir E, Craven W, Hugg J, Gilliam F, Martin R, Faught E, Kuzniecky R (1998). Volumetric MRI of the limbic system: anatomic determinants. *Neuroradiology* 40:138-144.

Binder EB, Kinkead B, Owens MJ, Nemeroff CB (2001). Neurotensin and dopamine interactions. *Pharmacol Reviews* 53:453-486.

Bird ED, Spokes EGS, Iversen LL (1979). Increased dopamine concentration in limbic areas of brain from patients dying with schizophrenia. *Brain* 102:347-360.

Black JE, Kodish IM, Grossman AW, Klintsova AY, Orlovskaya D, Vostrikov V, Uranova N, Greenough WT (2004). Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:742-744.

Blasi G, Bertolino A, Brudalgio F, Sciota D, Altamura M, Antonucci N, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M (2004). Hippocampal neurochemical pathology in patients at first episode of affective psychosis: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Psychiatry Res* 131:95-105.

Blasi G, Mattay VS, Bertolino A, Elvevag B, Callicott JH, Das S, Kolachana BS, Egan MF, Goldberg TE, Weinberger DR (2005). Effect of catechol-O-methyltransferase val¹⁵⁸met genotype on attentional control. *J Neurosci* 25:5038-5045.

Literaturverzeichnis

- Blouin J-L, Dombroski BA, Nath SK, Lasseter VK, Wolyniec PS, Nestadt G, Thornquist M, Ullrich G, McGrath J, Kasch L, Lamacz M, Thomas MG, Gehrig C, Radhakrishna U, Snyder SE, Balk KG, Neufeld K, Swartz KL, DeMarchi N, Papadimitriou GN, Dikeos DG, Stefanis CN, Chakravarti A, Childs B, Housman DE, Kazazian HH, Antonarakis SE, Pulver AE (1998). Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet* 20:70-73.
- Blum BP, Mann JJ (2002). The GABAergic system in schizophrenia. *In J Neuropsychopharmacol* 5:159-179.
- Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, de Asis J, White T, Epstein J, McBride PA, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA (2000). Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry* 48:1045-1052.
- Blumberg HP, Charney DS, Krystal JH (2002). Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 7(4):234-254.
- Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS (2003a). Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:1201-1208.
- Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, Krystal JH, Peterson BS (2003b). A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:601-609.
- Blumberg HP, Martin A, Kaufman J, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie C, Fulbright RK, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS (2003c). Frontostriatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder: Preliminary observations from functional MRI. *Am J Psychiatry* 160:1345-1347.
- Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS (2004). Significance of adolescent neurodevelopment for the neural circuitry of bipolar Disorder. *Ann N Y Acad. Sci* 1021:376-383.
- Blum-Degen D, Heinemann T, Lan J, Pedersen V, Leblhuber F, Paulus W, Riederer P, Gerlach M (1999). Characterization and regional distribution of nitric oxide synthase in the human brain during normal ageing. *Brain Res* 834:128-135.
- Bodensteiner JB, Schaefer GB (1990). Wide cavum septum pellucidum: a marker of disturbed brain development. *Pediatr Neurol* 6:391-4.
- Bodensteiner JB (1995). The saga of the septum pellucidum: a tale of unfunded clinical investigations. *J Child Neurol* 10:227-231.
- Bodensteiner GB, Schaefer B, Craft JM (1998). Cavum septi pellucidi and cavum vergae in normal and developmentally delayed populations. *J Child Neurol* 13:120-121.
- Bodensteiner JB, Schaefer GB (1997). Dementia pugilistica and cavum septi pellucidi: born to box? *Sports Med* 24:361-365.

Literaturverzeichnis

- Bogaert AVD, Del-Favero J, Van Broeckhoven C (2006). Major affective disorders and schizophrenia: a common molecular signature? *Hum Mutat* 27:833-853.
- Bogerts B, Häntsch J, Herzer M (1983). A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics. *Biol Psychiatry* 18:951-969.
- Bogerts B, Meertz E, Schonfeldt-Bausch R (1985). Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 42:784-791.
- Bogerts B, Falkai P, Haupts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, Heinzmann U (1990a). 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.
- Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JMaJ, Bilder RM, Lieberman JA (1990b). Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 35:1-13.
- Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, Johns C, Masiar S (1993). Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 33:236-246.
- Bogerts B (1997). The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophr Bull* 23:423-430.
- Bogerts B (1999). The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249:2-13.
- Bokor H, Csaki A, Kocsis K, Kiss J (2002). Cellular architecture of the nucleus reuniens thalami and its putative aspartatergic/glutamatergic projection to the hippocampus and medial septum in the rat. *Eur J Neurosci* 16:1227-1239.
- Boksha IS (2004). Coupling between neuronal and glial cells via glutamate metabolism in brain of healthy persons and patients with mental disorders. *Biochemistry (Mosc.)* 69:705-719.
- Bonelli RM, Kapfhammer H-P, Pillay SS, Yurgelun-Todd DA (2006). Basal ganglia volumetric studies in affective disorder: what did we learn in the last 15 years? *J Neural Transm* 113:255-268.
- Bonitz G (1969). Zur klinisch-diagnostischen Bedeutung des erweiterten und kommunizierenden Cavum septi pellucidi (Septum-pellucidum-Cyste“, „V. Ventrikel“). *Der Nervenarzt* 40:172-128.
- Boos HBM, Aleman A, Cahn W, Hulshoff H, Kahn RS (2007). Brain volume in relatives of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64: 297-304.
- Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, Yücel M, Velakoulis D, Pantelis C (2011). Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res* 127: 46-57.

Literaturverzeichnis

- Borgwardt SJ, Radue E-W, Gotz K, Aston J, Drewe M, Gschwandtner U, Haller S, Pfluger M, Stieglitz R-D, McGuire PK, Riecher-Rossler A (2006). Radiological findings in individuals at high risk of psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:229-233.
- Borhegyi Z, Freund TF (1998). Dual projection from the medial septum to the supramammillary nucleus in the rat. *Brain Res Bull* 46:453-459.
- Born CM, Meisenzahl EM, Frodl T, Pfluger T, Reiser M, Moller HJ, Leinsinger GL (2004). The septum pellucidum and its variants. An MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254:295-302.
- Bosia M, Bechi M, Marino E, Anselmetti S, Poletti S, Cocchi F, Smeraldi E, Cavallaro R (2007). Influence of catechol-O-methyltransferase Val¹⁵⁸Met polymorphism on neuropsychological and functional outcomes of classical rehabilitation and cognitive remediation in schizophrenia. *Neurosci Lett* 417:271-274.
- Boot E, Booij J, Abeling N, Meijer J, da Silva Alves F, Zinkstock JR, Baas F, Linszen D, van Amelsvoort TA (2011). Dopamin metabolism in adults with 22q11 deletion syndrome, with and without schizophrenia-relationship with COMT Val 108/158 Met polymorphism, gender and symptomatology. *J Psychopharmacol* PMID: 2144750.
- Botteron KN, Figiel GS, Wetzel MW, Hudziak J, VanEerdewegh M (1992). MRI abnormalities in adolescent bipolar affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31:258-261.
- Bouras C, Kövari E, Hof PR, Riederer BM, Giannakopoulos P (2001). Anterior cingulate cortex pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Neuropathologica* 102: 373-379.
- Bown CD, Wang JF, Young LT (2003). Attenuation of N-methyl-D-aspartate-mediated cytoplasmic vacuolization in primary rat hippocampal neurons by mood stabilizers. *Neuroscience* 117:949-955.
- Boyle MP, Brewer JA, Funatsu M, Wozniak DF, Tsien JZ, Izumi Y, Muglia LJ (2005). Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behaviour. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:473-478.
- Brady JV, Nauta WJH (1953). Subcortical mechanisms in emotional behaviour: affective changes following Septal Forebrain Lesions in the Albino Rat. *J comp physiol Psych* 46:339-346.
- Brady DR, Phelps PE, Vaughn JE (1989). Neurogenesis of basal forebrain cholinergic neurons in rat. *Brain Res Dev Brain Res* 47:81-92.
- Brambilla P, Barale F, Caverzasi E, Soares JC (2002). Anatomical MRI findings in mood and anxiety disorders. *Epidemiol Psychiatr Soc* 11:88-98.
- Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2003). MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatric Res* 37:287-295.

Literaturverzeichnis

- Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC (2003). GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol Psychiatry* 8:721-737.
- Brasted PJ, Bussey TJ, Murray EA, Wise SP (2002). Fornix Transection Impairs Conditional Visuomotor Learning in Tasks Involving Nonspatially Differentiated Responses. *J Neurophysiol* 87:631-633.
- Brauch RA, El-Masri MA, Parker JC Jr, El-Mallakh RS (2006). Glial cell number and neuron/ glial cell ratios in postmortem brains of bipolar individuals. *J Affect Disord* 91:87-90.
- Braun I, Genius J, Grunze H, Bender A, Moller H-J, Rujescu D (2007). Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophr Res* 97:254-263.
- Braus DF (2004). Ein Blick ins Gehirn. Bildgebung in der modernen Psychiatrie. *Georg Thieme Verlag Stuttgart New York*. S.1-S. 118.
- Bray NJ, Buckland PR, Williams NM, Williams HJ, Norton N, Owen MJ, O'Donovan MC (2003). A Haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced *COMT* expression in human Brain. *Am J Hum Genet* 73:152-161.
- Breier A, Adler CM, Weisenfeld N, Su TP, Elman I, Picken L, Malhotra AK, Pickar D (1998). Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach. *Synapse* 29:142-147.
- Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D (1997). 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.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157:115-117.
- Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS (2002). Typical antipsychotic drugs – D₂ receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 56:31-36.
- Brickman AM, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Byne W, Newmark RE, Brand J, Ahmed S, Mitelman SA, Hazlett EA (2004). Thalamus size and outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 71:473-484.
- Brisch R, Bernstein H-G, Krell D, Stauch R, Trübner K, Dobrowolny H, Kropf S, Biela H, Bogerts B (2007). Volumetric analysis of septal region in schizophrenia and affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 257:140-148.
- Brisch R, Bernstein H-G, Stauch R, Dobrowolny H, Krell D, Trübner K, Meyer-Lotz G, Biela H, Steiner J, Kropf S, Gos T, Danos P, Bogerts B (2008). The volumes of the fornix in schizophrenia and affective disorders: a post-mortem study. *Psychiatry Res* 164:265-273.

Literaturverzeichnis

- Brisch R, Bernstein H-G, Krell D, Dobrowolny H, Bielau H, Steiner J, Gos T, Funke S, Stauch R, Knüppel S, Bogerts B (2009). Dopamine-glutamate abnormalities in the frontal cortex associated with the catechol-O-methyltransferase (COMT) in schizophrenia. *Brain Res.* 1269:166-175.
- Brisch R, Bernstein H-G, Dobrowolny H, Krell D, Stauch R, Trübner K, Steiner J, Ghabriel MN, Bielau H, Wolf R, Winter J, Kropf S, Gos T, Bogerts B (2011). A morphometric analysis of the septal nuclei in schizophrenia and affective disorders: reduced neuronal density in the lateral septal nucleus in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 261:47-58.
- Brisch R, Bielau H, Gos T, Steiner J, Jankowski Z, Wolf R, Bogerts B, Bernstein H-G (2012). Review: Involvement of the cavum septi pellucidi and the fornix in the neuropathology of schizophrenia and affective disorders. *Current Psychiatry Reviews* 8:161-167.
- Broadbelt K, Byne W, Jones LB (2002). Evidence for a decrease in basilar dendrites of pyramidal cells in schizophrenic medial prefrontal cortex. *Schizophr Res* 58:75-81.
- Broch OJ Jr, Fonnum F (1972). The regional and subcellular distribution of catechol-O-methyltransferase in the rat brain. *J Neurochem* 19:2049-2055.
- Brockhaus H (1942). Zur feineren Anatomie des Septum und des Striatum. *Journal für Psychologie und Neurologie* 51:1-55.
- Brody AL, Barsom MW, Bota RG, Saxena S (2001). Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Sem Clin Neuropsychiatry* 6:102-112.
- Bronshtein M, Weiner Z (1992). Prenatal diagnosis of dilated cava septi pellucidi et vergae: associated anomalies, differential diagnosis, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 80:838-42.
- Brown JW (1983). Early prenatal development of the human precommissural septum. *J Comp Neurol* 215:331-350.
- Brown LA, Huntsman D (2007). Fluorescent in situ hybridization on tissue microarrays: challenges and solutions. *J Mol Hist* 38:151-157.
- Brown AS, Deiken RF, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Penner JD, Kochetkova A, Kern D, Schaefer CA (2009). Prenatal infection and cavum septum pellucidum in adult schizophrenia. *Schizophr Res.* 108: 285-291.
- Brzustowicz LM, Honer WG, Chow EWC, Little D, Hogan J, Hodgkinson K, Bassett AS (1999). Linkage of familial schizophrenia to chromosome 13q32. *Am J Hum Genet* 65:1096-1103.
- Bu J, Sathyendra V, Nagykerly N, Geula C (2003). Age-related changes in calbindin-D_{28k}, calretinin, and parvalbumin-immunoreactive neurons in the human cerebral cortex. *Exp Neurology* 182:220-231.
- Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Brickman AM, Miozzo R, Prikryl R, Shaw R, Davis K (2003). Caudate and putamen volumes in good and poor outcome patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 64:53-62.

Literaturverzeichnis

Buckley MJ, Charles DP, Browning PGF, Gaffan D (2004). Learning and retrieval of concurrently presented spatial discrimination tasks: role of the fornix. *Beh Neurosci* 118:138-149.

Bunney WE, Bunney WE (2000). Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31:138-146.

Burbaeva GS, Boksha IS, Turishcheva MS, Vorobyeva EA, Savushkina OK, Tereshkina EB (2003). Glutamine synthetase and glutamate dehydrogenase in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:675-680.

Burdick KE, Funke B, Goldberg JF, Bates JA, Jaeger J, Kucherlapati R, Malhotra AK (2007). COMT genotype increases risk for bipolar I disorder and influences neurocognitive performance. *Bipolar Disorders* 9:370-376.

Burneo JG, Bilir E, Faught E, Morawetz R, Knowlton RC, Martin R, Kuzniecky RI (2003). Significance of fornix atrophy in temporal lobe epilepsy surgery outcome. *Arch Neurol* 60:1238-1242.

Bussey TJ, Dias R, Redhead ES, Pearce JM, Muir JL, Aggleton JP (2000). Intact negative patterning in rats with fornix or combined perirhinal and postrhinal cortex lesions. *Exp Brain Res* 134:506-519.

Byne W, Buchsbaum MS, Kemether E, Hazlett EA, Shinwari A, Mitropoulou V, Siever LJ (2001). Magnetic Resonance Imaging of the thalamic mediodorsal nucleus and pulvinars in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58:133-140.

Byne W, Buchsbaum MS, Mattiace LA, Hazlett EA, Kemether E, Elhakem SL, Purohit DP, Haroutunian V (2002). Postmortem assessment of thalamic nuclear volumes in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:59-65.

Byne W, Kidkardnee S, Tatusov A, Yiannoulos G, Buchsbaum MS, Haroutunian V (2006). Schizophrenia-associated reduction of neuronal and oligodendrocyte numbers in the anterior principal thalamic nucleus. *Schizophr Res* 85:245-253.

Cabungcal J-H, Nicolas D, Kraftsik R, Cuenod M, Do KQ, Hornung J-P (2006). Glutathione deficit during development induces anomalies in the rat anterior cingulate GABAergic neurons: relevance to schizophrenia. *Neurobiol Dis* 22:624-637.

Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2004). Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res* 132:141-147.

Caetano SC, Olvera RL, Glahn D, Fonseca M, Pliszka S, Soares JC (2005). Fronto-limbic brain abnormalities in juvenile onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 525-531.

Cahn W, Hulshoff HE, Bongers PM, Schnack HG, Mandl RCW, van Haren NEM, Durston S, Koning H, van der Linden JA, Kahn RS (2002a). Brain morphology in antipsychotic-naïve schizophrenia: a study of multiple brain structures. *Br J Psychiatry* 787 (suppl. 43):566-572.

Literaturverzeichnis

Cahn W, Hulshoff HE, Lems EBTE, van Haren NEM, Schnack HG, van der Linden JA, Schothorst PF, van Engeland H, Kahn RS (2002b). Brain volume changes in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59:1002-1010.

Calabrese P, Markowitsch HJ, Harders AG, Scholz M, Gehlen W (1995). Fornix damage and memory. A case report. *Cortex* 31:555-564.

Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana B, Goldberg TE, Weinberger DR (2005). Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:8627-8632.

Camargo LAdA, Saad WA, Cerri PS (2003). Effectis of V₁ and angiotensin receptor subtypes of the paraventricular nucleus on the water intake induced by vasopressin injected into the lateral septal area. *Brain Res Bull* 61:481-487.

Camboni D, Roskoden T, Schwegler H (2003). Effect of early thyroxine treatment on brain-derived neurotrophic factor mRNA expression and protein amount in the rat medial septum/diagonal band of Broca. *Neurosci Lett* 350:141-144.

Campbell LE, Daly E, Toal F, Stevens A, Azuma R, Catani M, Ng V, van Amelsvoort T, Chitnis X, Cutter W, Murphy DGM, Murphy KC (2006). Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain* 129:1218-1228.

Campbell S, MacQueen G (2006). An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 19:25-33.

Cannon TD, Thompson PM, van Erp TGM, Toga AW, Poutanen VP, Huttunen M, Lonnqvist J, Standerskjold-Nordenstam CG, Narr KL, Khaledy M, Zoumalan CI, Dail R, Kaprio J (2002). Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proc Nat Acad Sci* 99:3228-233.

Caplan M (1973). An analysis of the effects of septal lesions on negatively reinforced behavior. *Behav Biology* 9:129-167.

Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, Goldberg R, McKie J, Wadey R, Patanjali SR, Weissman SM, Anyane-Yeboah K, Warbutron D, Scambler P, Shprintzen R, Kucherlapati R, Morrow BE (1997). Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet* 61:620-629.

Carlson PJ, Singh JB, Zarate CA Jr, Drevets WC, Manji HK (2006). Neural circuitry and neuroplasticity in mood disorders: insights for novel therapeutic targets. *NeuroRx* 3:22-41.

Carlsson A (1995). Neurocircuitries and neurotransmitter interactions in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 10(Suppl 3):21-28.

Literaturverzeichnis

- Carlsson A (1999). A half-century of neurotransmitter research: impact on neurology and psychiatry. *Bioscience Rep* 21.
- Carlsson A, Waters N, Carlsson ML (1999a). Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 (Suppl 4): S37-S43.
- Carlsson A, Waters N, Carlsson ML (1999b). Neurotransmitter interactions in schizophrenia – therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 46:1388-1395.
- Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML (1999c). A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 37 (Suppl 1):2-6.
- Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML (2000). Network interactions in schizophrenia – therapeutic implications. *Brain Research Rev* 31:342-349.
- Carlsson A (2006). The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 39 (Suppl 1):S10-S14.
- Carter CJ (2006). Schizophrenia susceptibility genes converge on interlinked pathways related to glutamatergic transmission and long-term potentiation, oxidative stress and oligodendrocyte viability. *Schizophr Res* 86:1-14.
- Casanova MF, Zito M, Altshuler L, Weinberger DR, Kleinman JE (1992). Normal nucleolar size of entorhinal cortex cells in schizophrenia. *Psychiatry Res* 44: 79-82.
- Casanova MF, Rothberg B (2002). Shape distortion of the hippocampus: a possible explanation of the pyramidal cell disarray reported in schizophrenia. *Schizophr Res* 55:19-24.
- Casanova MF, Lindzen EC (2003). Changes in gray-/white-matter ratios in the parahippocampal gyri of late-onset schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 11:605-609.
- Casanova MF, de Zeeuw L, Switala A, Kreczmanski P, Korr H, Ulfing N, Heinsen H, Steinbusch HW, Schmitz C (2005). Mean cell spacing abnormalities in the neocortex of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 133:1-12.
- Casanova MF, Kreczmanski P, Trippe II J, Switala A, Heinsen H, Steinbusch HWM, Schmitz C (2008). Neuronal distribution in the neocortex of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 158:267-277.
- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington HL, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene x environment interaction. *Biol Psychiatry* 57:1117-1127.
- Castaneda MT, Sanabria ERG, Hernandez S, Ayala A, Reyna TA, Wu J-Y, Colom LV (2005). Glutamic acid decarboxylase isoforms are differentially distributed in the septal region of the rat. *Neurosci Res* 52:107-119.

Literaturverzeichnis

Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS (2000). Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 287:2020-2022.

Castner SA, Vosler PS, Goldman-Rakic S (2005). Amphetamine sensitization impairs cognition and reduces dopamine turnover in primate prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 57:743-751.

Castner SA, Williams GV (2007). Tuning the engine of cognition: A focus on NMDA/D1 receptor interactions in prefrontal cortex. *Brain Cog* 63:94-122.

Cavazos JE, Wang C-J, Sitoh Y-Y, Ng SES, Tien RD (1997). Anatomy and physiology of the septal region. *Neuroimaging Clin N Am* 7:67-78.

Cayköylü A, Capoglu I, Unuvar N, Erdem F, Cetinkaya R (2002). Thyroid abnormalities in lithium-treated patients with bipolar affective disorder. *J Int Med Res* 30:80-84.

Csernansky JG, Schindler MK, Splinter NR, Wang L, Gado M, Selemon LD, Rastogi-Cruz D, Posener JA, Thompson PA, Miller MI (2004). Abnormalities of the thalamic volume and shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:896-902.

Chakravarti A (2002). A compelling genetic hypothesis for a complex disease: *RODH2/DGCR6* variation leads to schizophrenia susceptibility. *Proc Nat Acad Sci* 98:4755-4756.

Chambers RA, Moore J, McEvoy JP, Levin ED (1996). Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 15:587-594.

Chana G, Landau S, Beasley C, Everall IP, Cotter D (2003). 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.

Chance SA, Highley JR, Esiri MM, Crow TJ (1999). Fiber content of the fornix in schizophrenia: lack of evidence for a primary limbic encephalopathy. *Am J Psychiatry* 156:1720-1724.

Chance SA, Esiri M, Crow TJ (2002). Amygdala volumes in schizophrenia: a review of magnetic resonance imaging findings. *Br J Psychiatry* 180: 331-338.

Chance SA, Esiri MM, Crow TJ (2003). Ventricular enlargement in schizophrenia: a primary change in the temporal lobe? *Schizophr Res* 62:123-131.

Chance SA, Tzotzoli PM, Vitelli A, Esiri MM, Crow TJ (2004). The cytoarchitecture of sulcal folding in Heschl's sulcus and the temporal cortex in the normal brain and schizophrenia: lamina thickness and cell density. *Neurosci Lett* 367:384-388.

Chance SA, Walker M, Crow TJ (2005). Reduced density of calbindin-immunoreactive interneurons in the planum temporale in schizophrenia. *Brain Res* 1046:32-37.

Literaturverzeichnis

Chen B, Wang JF, Hill BC, Young LT (1999b). Lithium and valproate differentially regulate brain regional expression of phosphorylated CREB and c-Fos. *Mol Brain Res* 70:45-53.

Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang J-F, Young LT (2001). Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 50:260-265.

Chen CH, Lee YR, Liu MY, Wei FC, Koong FJ, Hwu HG, Hsiao KJ (1996). Identification of a BglI Polymorphism of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene, and Association Study with Schizophrenia. *Am J Med Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 67:556-559.

Chen CH, Lee YR, Chung MY, Wei FC, Koong FJ, Shaw CK, Yeh JI, Hsiao KJ (1999a). Systematic mutation analysis of the catechol O-methyltransferase gene as a candidate gene for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:1273-1275.

Chen G, Manji HK (2006). The extracellular signal-regulated kinase pathway: an emerging promising target for mood stabilizers. *Curr Opin Psychiatry* 19:313-323.

Chen G, Masana MI, Manji HK (2000). Lithium regulates PKC-mediated intracellular cross-talk and gene expression in the CNS in vivo. *Bipolar Disord* 2:217-236.

Chen HH, Nicoletti MA, Hatch JP, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Monkul ES, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC (2004a). Abnormal left superior temporal gyrus volumes in children and adolescents with bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 363:65-68.

Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR (2004c). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (*COMT*): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum. Genet* 75:807-821.

Chen L, Yang CR (2002). Interaction of dopamine D1 and NMDA receptors mediates acute clozapine potentiation of glutamate EPSPs in rat prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 87:2324-2336.

Chen X, Wang X, O'Neill AF, Walsh D, Kendler KS (2004b). Variants in the catechol-o-methyltransferase (*COMT*) gene are associated with schizophrenia in Irish high-density families. *Mol Psychiatry* 9:962-967.

Choi JS, Kang DH, Park JY, Jung WH, Choi CH, Chon MW, Lee JM, Kwon JS (2008). Cavum septum pellucidum in subjects at ultra-high risk for psychosis: compared with first-degree relatives of patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1326-1330.

Chon MW, Choi JK, Kang DH, Jung MH, Kwon JS (2010). MRI study of the cavum septum pellucidum in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260: 337-343.

Chou YY, Lepore N, Avedissian C, Madsen SK, Parikshak N, Hau X, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, Toga AW, Thompson PM (2009). Mapping correlations between ventricular expansion and CSF amyloid and

Literaturverzeichnis

tau biomarkers in 240 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and elderly controls. *Neuroimage* 46:394-410.

Chow EWC, Bassett AS, Weksberg R (1994). Velo-Cardio-Facial Syndrome and Psychotic Disorders: Implications for Psychiatric Genetics. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 54:107-112.

Chow EWC, Mikulis DJ, Zipursky RB, Scutt LE, Weksberg R, Bassett AS (1999). Qualitative MRI Findings in Adults with 22q11 Deletion Syndrome and Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46:1436-1442.

Chow EWC, Zipursky RB, Mikulis DJ, Bassett AS (2002). Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and 22q11 Deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 51:208-215.

Chow EWC, Husted J, Weksberg R, Bassett AS (2003). Postmaturity in a genetic subtype of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 108:260-268.

Chow LY, Waye MMY, Garcia-Barcelo M, Chiu HFK, Fung KP, Lee CY (1998). Velo-cardio-facial syndrome, schizophrenia and deletion at chromosome 22q11. *J Intellect Disabil Res* 42:184-188.

Chrapko WE, Jurasz P, Radomski MW, Lara N, Archer SL, Le Mellédo J-ML (2004). Decreased platelet nitric oxide Synthase Activity and Plasma Nitric Oxide Metabolites in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 56:129-134.

Chrapusta SJ, Egan MF, Wyatt RJ, Weinberger DR, Lipska BK (2003). Neonatal Ventral Hippocampal Damage Modifies Serum Corticosterone and Dopamine Release Responses to Acute Footshock in Adult Sprague-Dawley Rats. *Synapse* 47:270-277.

Christensen J, Holcomb J, Garver DL (2004). State-related changes in cerebral white matter may underlie psychosis exacerbation. *Psychiatry Res* 130:71-78.

Christison GW, Casanova MF, Weinberger DR, Rawligns R, Kleinman JE (1989). A quantitative investigation of hippocampal pyramidal cell size, shape and variability of orientation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46:1027-1032.

Chua SE, Lam IWS, Tai KS, Cheung C, Tang WN, Chen EYH, Lee PWH, Chan FL, Lieh-Mak F, McKenna PJ (2003). Brain morphological abnormality in schizophrenia is independent of country of origin. *Acta Psychiatr Scand* 108:269-275.

Chua SE, Cheung C, Cheung V, Tsang JTK, Chen EYH, Wong JCH, Cheung JPY, Yip L, Tai KS, Suckling J, McAlonan GM (2007). Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 89:12-21.

Chuang D-M, Chen R-W, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V, Kanai H, Hough C, Hiroi T, Leeds P (2002). Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord* 4:129-136.

Literaturverzeichnis

- Chung YC, Li Z, Dai J, Meltzer HY, Ichikawa J (2004). Clozapine increases both acetylcholine and dopamine release in rat ventral hippocampus: role of 5-HT1A receptor agonism. *Brain Res* 1023:54-63.
- Church SM, Cotter D, Bramon E, Murray RM (2002). Does schizophrenia result from developmental or degenerative processes? *J Neural Transm (Suppl)* 63:129-147.
- Cirillio MA, Seidman LJ, Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, Caviness VS, Faraone SV, Tsung MT (2000). Fornix and mammillary body volumes in individuals with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 47:S47.
- Clinton SM, Meador-Woodruff JH (2004). Thalamic dysfunction in schizophrenia: neurochemical, neuropathological and in vivo imaging abnormalities. *Schizophr Res* 69:237-253.
- Coffey CE, Weiner RD, Djang WT, Figiel GS, Soady SAR, Patterson LJ, Holt PD, Spritzer CE, Wilkinson WE (1991). Brain anatomic effects of electroconvulsive therapy. A prospective magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 48:1013-1021.
- Cohn CK, Dunner DL, Axelrod J (1970). Reduced catechol-O-methyltransferase activity in red blood cells of women with primary affective disorder. *Science* 170:1323-1324.
- Cohn CK, Axelrod J (1970). The effect of estradiol on catechol-O-methyltransferase activity in rat liver. *Life Sci* 10:1351-1354.
- Collier DA, Li T (2003). The genetics of schizophrenia: glutamate not dopamine? *Eur J Pharmacology* 480:177-184.
- Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsyth S, Scheibel AB (1991). Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 48:431-417.
- Contreras CM, Alcalá-Herrera V, Marvan ML (1989). Action of antidepressants on the septal nuclei of the rat. *Physiol Behav* 46:793-798.
- Contreras CM, Marvan MA L, Alcalá-Herrera V, Guzmán-Saenz MA (1990). Chronic Clomipramine Increases Firing Rate in Lateral Septal Nuclei of the Rat. *Physio Beh* 48:551-554.
- Contreras CM, Chacón L, Marvan MA L, Guzmán-Saenz MA (1992a). Amygdalar catecholaminergic input to septal nuclei, relation to clomipramine actions on lateral septal neurons in the rat. *Bol Estud Med Biol* 40:9-13.
- Contreras CM, Marvan MA L, Muñoz-Mendez A, Ramírez-Morales A (1992b). Cortical And Septal Responses To Dorsal Raphe Nucleus Stimulation In The Rat: Long-Term Clomipramine Actions. *Bol Estud Med Biol* 40:3-7.
- Contreras CM, Marvan MaL, Ramírez-Morales A, Muñoz-Mendez A (1993a). Clomipramine enhances the excitatory actions of dorsal raphe nucleus stimulation in lateral septal neurons in the rat. *Neuropsychobiol* 27:86-90.

Literaturverzeichnis

- Contreras CM, Marvan MaL, Alcala-Herrera V (1993b). A few electroconvulsive shocks produce more reliable effects of firing rate in lateral septal neurons than repetitive treatment in the rat. *Neuropsychobiol* 27:80-82.
- Contreras CM, Beltran D, Saavedra M, Molina-Hernandez M (1995). The combination of several antidepressants is not synergistic on the firing of lateral septal neurons in the rat. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatr* 19:1157-1162.
- Contreras CM, Rodriguez-Landa JF, Gutierrez-Garcia AG, Bernal-Morales B (2001). The lowest effective dose of fluoxetine in the forced swim test significantly affects the firing rate of lateral septal nucleus neurones in the rat. *J Psychopharmacol* 15:231-236.
- Contreras CM, Chacon L, Rodriguez-Landa JF, Bernal-Morales B, Gutierrez-Garcia AG, Saavedra M (2004). Spontaneous firing rate of lateral septal neurons decreases after forced swimming test in Wistar rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:343-348.
- Copenhaver BR, Rabin LA, Saykin AJ, Roth RM, Wishart HA, Flashman LA, Santuli RB, McHugh TL, Mamourian AC (2006). The fornix and mammillary bodies in older adults with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and cognitive complaints: a volumetric MRI study. *Psychiatry Res* 147, 93-103.
- Copolov D, Velakoulis D, McGorry P, Mallard C, Yung A, Rees S, Jackson G, Rehn A, Brewer W, Pantelis C (2000). Neurobiological findings in early phase schizophrenia. *Brain Res Rev* 31: 157-165.
- Cordeiro MG, Piras G, Giorgi O (2006). Neonatal ventral hippocampal lesions potentiate amphetamine-induced increments in dopamine efflux in the core, but not the shell, of the nucleus accumbens. *Biol Psychiatry* 60:1188-1195.
- Corti C, Xuereb JH, Crepaldi L, Michielin F, Ferraguti F (2011). Altered levels of glutamatergic receptors and NA+/K+ ATPase α 1 in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Schizophr Res* 128:7-14.
- Corson PW, Nopoulos P, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC (1999). Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry* 156:1200-1204.
- Costas J, Sanjuan J, Ramos-Rios R, Paz E, Agra S, Tolosa A, Paramo M, Brenlla J, Arrojo M (2011). Interaction between COMT haplotypes and cannabis in schizophrenia: a case-only study in two samples from Spain. *Schizophr Res* 127:22-27.
- Cotter D, Kerwin R, Al-Sarraj S, Brion JP, Chadwick A, Lovestone S, Anderton B, Everall I (1998). Abnormalities of Wnt signalling in schizophrenia- evidence for neurodevelopmental abnormality. *Neuroreport* 9:1379-1383.
- Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I (2001a). Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58:545-553.
- Cotter DR, Pariante CM, Everall IP (2001b). Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Res Bull* 55:585-595.

Literaturverzeichnis

- Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP (2002a). Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cerebral Cortex* 12:386-391.
- Cotter D, Landau S, Beasley C, Stevenson R, Chana G, MacMillan L, Everall I (2002b). The density and spatial distribution of GABAergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 51:377-386.
- Cotter D, Mackay D, Frangou S, Hudson L, Landau S (2004). Cell density and cortical thickness in Heschl's gyrus in schizophrenia, major depression and bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 185:258-259.
- Cotter D, Hudson L, Landau S (2005). Evidence for orbitofrontal pathology in bipolar disorder and major depression, but not in schizophrenia. *Bipolar Disorders* 7:358-369.
- Cowdry RW, Wehr TA, Athanasios P, Goodwin FK (1983). Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 40:414-420.
- Cowell PE, Kostianovsky DJ, Gur RC, Turetsky BI, Gur RE (1996). Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:799-805.
- Coyle JT, Schwarcz R (2000). Mind Glue. Implications of Glial Cell Biology for Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 57:90-93.
- Craddock N, Jones I (2001). Molecular genetics of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 178(suppl 41):s128-s133.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet* 42:193-204.
- Crespo-Facorro B, Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Bockholt HJ, Magnotta V (2000). Insular cortex abnormalities in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Schizophr Res* 46:35-43.
- Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Perez-Iglesias R, Tordesillas-Gutierrez D, Mata I, Rodriguez-Sanchez JM, de Lucas EM, Vazquez-Barquero JL (2009). Specific brain structural abnormalities in first-episode schizophrenia. A comparative study with patients with schizophreniform disorder, non-schizophrenic non-affective psychoses and healthy volunteers. *Schizophr Res* 115:191-201.
- Crippa JA, Zuardi AW, Busatto GF, Sanches RF, Santos AC, Araujo D, Amaro E, Hallack, Ng V, o McGuirre PK (2006). Cavum septum pellucidum and adhesio interthalamica in schizophrenia: an MRI study. *Eur Psychiatry* 21:291-299.
- Crippa JA, Filho GB, Trzesniak C (2009). Cavum septum pellucidum and adhesio interthalamica abnormalities in schizophrenia. *Eur Psychiatry Rev* 2: 7-10.

Literaturverzeichnis

- Crippa JA, Uchida R, Busatto GF, Guimaraes FS, Del-Ben CM, Zuardi AW, Santos AC, Araujo D, McGuire PK, Graeff FG (2004). The size and prevalence of the cavum septum pellucidum are normal in subjects with panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 37:371-374.
- Crook JM, Akil M, Law BCW, Hyde TM, Kleinman JE (2002). Comparative analysis of group II metabotropic glutamate receptor immunoreactivity in Brodmann's area 46 of the dorsolateral prefrontal cortex from patients with schizophrenia and normal subjects. *Mol Psychiatry* 7:154-164.
- Cross AJ, Crow TJ, Killpack WS, Longden A, Owen F, Riley GJ (1978). The activities of brain dopamine- β -hydroxylase and catechol-O-methyl transferase in schizophrenics and controls. *Psychopharmacology* 59:117-121.
- Crow TJ, Ball J, Bloom SR, Brown R, Bruton CJ, Frith CD, Johnstone CD, Owens DGC, Roberts GW (1989a). Schizophrenia as an anomaly of the development of cerebral asymmetry. *Arch Gen Psychiatry* 46:1145-1150.
- Crow TJ, Colter N, Frith CD, Johnstone CD, Owens DGC (1989b). Developmental arrest of cerebral asymmetries in early onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 29:247-253.
- Crow TJ (1990). Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 16:433-443.
- Crow TJ (1995). Aetiology of schizophrenia: an evolutionary theory. *Int Clin Psychopharmacol* 10(Suppl 3):49-56.
- Crow TJ (1997). Temporolimbic or transcallosal connections: where is the primary lesion in schizophrenia and what is its nature? *Schizophr Bull* 23:521-523.
- Crow TJ (2000). Schizophrenia as the price that *Homo sapiens* pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Res Rev* 31:118-129.
- Crow TJ (2002). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry: relevance of protocadherinXY to hominid speciation and the aetiology of psychosis. Point of view. *Br J Psychiatry* 181:295-297.
- Crow TJ (2008). The 'big bang' theory of the origin of psychosis and the faculty of language. *Schizophr Res* 102:31-52.
- Csernansky JG, Wang L, Jones D, Rastogi-Cruz D, Posener JA, Heydebrand G, Miller JP, Miller MI (2002). Hippocampal deformities in schizophrenia characterized by high dimensional brain mapping. *Am J Psychiatry* 159:2000-2006.
- Csernansky JG, Schindler MK, Splinter NR, Wang L, Gado M, Selemon LD, Rostagi-Cruz D, Posener JA, Thompson PA, Miller MI (2004). Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 896-902.

Literaturverzeichnis

Cullen TJ, Walker MA, Parkinson N, Craven R, Crow TJ, Esiri MM, Harrison PJ (2003). A post-mortem study of the mediodorsal nucleus of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res* 60:157-166.

Cunningham MO, Hunt J, Middleton S, LeBeau FEN, Gillies MG, Davies CH, Maycox PR, Whittington MA, Racca C (2006). Region-specific reduction in entorhinal gamma oscillations and parvalbumin-immunoreactive neurons in animal models of psychiatric illness. *J Neurosci* 26:2767-2776.

Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis and Bipolar Disorder. *Psychiatr Clin N Am* 28:469-480.

Daenen EWPM, Wolterink G, Gerrits MAFM, Van Ree J (2002). The effects of neonatal lesions in the amygdale or ventral hippocampus on social behaviour later in life. *Beh Brain Res* 136:571-582.

Daenen EWPM, Wolterink G, Van Der Heyden J, Kruse CG, Van Ree JM (2003). Neonatal lesions in the amygdale or ventral hippocampus disrupt prepulse inhibition of the acoustic startle response; implications for an animal model of neurodevelopmental disorders like schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 13:187-197.

Dahabra S, Ashton CH, Bahrainian M, Britton PG, Ferrier IN, McAllister VA, Marsh VR, Moore PB (1998). Structural and functional abnormalities in elderly patients clinically recovered from early- and late-onset depression. *Biol Psychiatry* 44:34-46.

Damadzić R, Bigelow LB, Krimer LS, Goldenson DA, Saunders RC, Kleinman JE, Herman MM (2001). 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.

Dandy WE (1931). Congenital cerebral cysts of the cavum septi pellucidi (fifth ventricle) and cavum vergae (sixth ventricle). Diagnosis and treatment. *Archives of neurology and psychiatry* 25:44-66.

Danos P, Baumann B, Bernstein H-G, Franz M, Stauch R, Northoff G, Krell D, Falkai P, Bogerts B (1998). Schizophrenia and anteroventral thalamic nucleus: selective decrease of parvalbumin-immunoreactive thalamocortical projection neurons. *Psychiatry Res* 82:1-10.

Danos P, Baumann B, Bernstein H-G, Stauch R, Krell D, Falkai P, Bogerts B (2002). The ventral lateral posterior nucleus of the thalamus in schizophrenia: a post-mortem study. *Psychiatry Res* 114:1-9.

Danos P, Baumann B, Kramer A, Bernstein H-G, Stauch R, Krell D, Falkai P, Bogerts B (2003). Volumes of association thalamic nuclei in schizophrenia: a postmortem study. *Schizophr Res* 60:141-155.

Danos P (2004). Pathologie des Thalamus und Schizophrenie-Ein Überblick. *Fortschr Neurol Psychiatr* 72:621-634.

Danos P, Schmidt A, Baumann B, Bernstein H-G, Northoff G, Stauch R, Krell D, Bogerts B (2005). Volume and neuron number of mediodorsal thalamic nucleus in schizophrenia: A replication study. *Psychiatry Res* 140:281-289.

Literaturverzeichnis

Dao-Castellana M-H, Paillere-Martinot M-L, Hantraye P, Attar-Levy D, Remy P, Crouzel C, Artiges E, Feline A, Syrota A, Martinot J-L (1997). Presynaptic dopaminergic function in the striatum of schizophrenic patients. *Schizophrenia Res* 23:167-174.

Dart RA (1925). The genesis of the cavum septi pellucidi. *Journal of anatomy* 59:369-376.

Das I, Ramchand CN, Gliddon A, Hirsch SR (1998). Nitric oxide free radicals and polyamines may have a role in the membrane pathology of schizophrenia. *Neuropsychobiology* 37:65-67.

Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 53:545-74.

Davies DC, Wardell AMJ, Woolsey R, James ACD (2001). Enlargement of the fornix in early-onset schizophrenia: a quantitative MRI study. *Neurosci Lett* 301:163-166.

Davis KA, Kwon A, Cardenas VA, Deicken RF (2004). Decreased cortical gray and cerebral white matter in male patients with familial bipolar I disorder. *J Affective Disord* 82:475-485.

Davis KL, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Spiegel-Cohen J, Metzger M, Frecska E, Keefe RS, Powchik P (1998). Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biol Psychiatry* 43:783-793.

Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, Buxbaum J, Haroutunian V (2003). White matter changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60:443-456.

Daviss SR, Lewis DA (1995). Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia: selective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. *Psychiatry Res* 59:81-96.

Dazzi L, Seu E, Cherchi G, Biggio G (2004). Inhibition of stress-induced dopamine output in the rat prefrontal cortex by chronic treatment with olanzapine. *Biol Psychiatry* 55:477-483.

Dean CE (1999). Typical neuroleptics and increased subcortical volumes. *Am J Psychiatry* 156:1843-1844.

de Chaldee M, Laurent C, Thibaut F, Martinez M, Samolyk D, Petit M, Campion D, Mallet J (1999). Linkage disequilibrium on the *COMT* Gene in french schizophrenics and controls. *Am J Med Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 88:452-457.

De Frias CM, Annerbrink K, Westberg L, Eriksson E, Adolfsson R, Nilsson L-G (2004). *COMT* gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age. *Behav Genet* 34:553-559.

Degroot A, Kornecook T, Quirion R, DeBow S, Parent MB (2003). Glucose increases hippocampal extracellular acetylcholine levels upon activation of septal GABA receptors. *Brain Res* 979:71-77.

De Haan L, Bakker JM. Overview of neuropathological theories of schizophrenia: from degeneration to progressive developmental disorder. *Psychopathology* 37:1-7

Literaturverzeichnis

- Deicken RF, Eliaz Y, Chosiad L, Feiwell R, Rogers L (2002). Magnetic resonance imaging of the thalamus in male patients. *Schizophr Res* 58:135-144.
- De Luca V, Tharmalingam S, Sicard T, Kennedy JL (2005). Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behaviour. *Neurosci Lett* 383:151-154.
- De Luca V, Tharmalingam S, Muller DJ, Wong G, de Bartolomeis A, Kennedy JL (2006). Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behaviour: analysis in schizophrenia. *Brain Res* 1097:26-30.
- Dean B, Hussain T, Hayes W, Scarr E, Kitsoulis S, Hill C, Opeskin K, Copolov DL (1999). Changes in serotonin_{2A} and GABA_A receptors in schizophrenia: studies on the human dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurochem* 72:1593-1599.
- Dean B, Hussain T (2001). Studies on dopaminergic and GABAergic markers in striatum reveals a decrease in the dopamine transporter in schizophrenia. *Schizophr Res* 52:107-114.
- Debbane M, Schaer M, Farhoumand R, Glaser B, Eliez S (2006). Hippocampal volume reduction in 22q11.2 deletion syndrome. *Neuropsychol* 44:2360-2365.
- Degreef G, Lantos G, Bogerts B, Ashtari M, Lieberman J (1992a). Abnormalities of the septum pellucidum on MR scans in first-episode schizophrenic patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 13:835-840.
- Degreef G, Bogerts B, Falkai P, Greve B, Lantos G, Ashtari M, Lieberman J (1992b). Increased prevalence of the cavum septum pellucidum in magnetic resonance scans and post-mortem brains of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 45:1-13.
- De Haan L, Bakker JM (2004). Overview of neuropathological theories of schizophrenia: from degeneration to progressive developmental disorder. *Psychopathology* 37:1-7.
- Deicken RF, Eliaz Y, Chosiad L, Feiwell R, Rogers L (2002). Magnetic resonance imaging of the thalamus in male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 58:135-144.
- Delamillieure P, Constans J-M, Fernandez J, Brazo P, Benali K, Courtheoux P, Thibaut F, Petit M, Dollfus S (2002). Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) in schizophrenia: investigation of the right and left hippocampus, thalamus, and prefrontal cortex. *Schizophr Bull* 28:329-339.
- DeBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM, Sax KW (1999). MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: A Pilot Study. *Neuropsychopharmacol* 21:63-68.
- DeBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM (2004). Magnetic resonance imaging analysis of amygdale and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 6:43-52.
- DeLisi LE, Hoff AL, Kushner M, Degreef G (1993). Increased prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia. *Psychiatry Res* 50:193-199.

Literaturverzeichnis

- DeLisi LE, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, Finer DL, Hoff AL, Crow TJ (1997). Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:255-271.
- DeLisi LE, Hoff AL, Kushner M, Finer DL, Hoff AL, Crow TJ (1999). Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:255-271.
- DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL (2004). Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 130:57-70.
- de Oliveira LC, Sales AJ, Del Bel EA, Silveira MCL, Guimaraes FS (2001). Effects of acute and chronic fluoxetine treatments on restraint stress-induced Fos expression. *Brain Res Bull* 55:747-754.
- Demirhan O, Tastemir D (2003). Chromosome aberrations in a schizophrenia population. *Schizophr Res* 65:1-7.
- DeRosse P, Funke B, Burdick KE, Lencz T, Goldberg TE, Kane JM, Kucherlapati R, Malhotra AK (2006). COMT genotype and manic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 87:28-31.
- Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA (1994). Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry* 151:957-970.
- Dhikav V, Anand KS (2007). Is hippocampal atrophy a future drug target? *Med Hypotheses* 68:1300-1306.
- Diamond A, Briand L, Fossella J, Gehlbach L (2004). Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *Am J Psychiatry* 161:125-132.
- Diaz-Asper CM, Goldberg TE, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Weinberger DR (2008). Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. *Biol Psychiatry* 63:72-79.
- Dickey CC, Salisbury DF, Nagy AI, Hirayasu Y, Lee CU, McCarley, Shenton ME (2004). Follow-up MRI-study of prefrontal volumes in first-episode psychotic patients. *Schizophr Res* 171:349-351.
- Diez-Martin J, Hoenicka J, Martinez I, Aragues M, Rodriguez-Jimenez R, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Rubio G, Palomo T (2007). Polimorfismo Val¹⁵⁸Met de COMT y esquizofrenia: estudio de asociacion en una muestra de pacientes espanoles. *Med Clin (Barc)* 128:41-44.
- Digilio MC, Angioni A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti A, Dallapiccola B, Marino B (2003). Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet* 63:308-313.
- Diwadkar VA, DeBellis MD, Sweeney JA, Pettegrew JW, Keshavan MS (2004). Abnormalities in MRI-measured signal intensity in the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res* 67:277-282.
- Djordjevic VV, Stojanovic I, Stankovic-Ferlez D, Ristic T, Lazarevic D, Cosic V, Djordjevic VB (2010). Plasma nitrite/nitrate concentrations in patients with schizophrenia. *Clin Chem Lab Med* 48:89-94.

Literaturverzeichnis

- Domyo T, Kurumaji A, Toru M (2001). An increase in [³H]SCH23390 binding in the cerebral cortex of post-mortem brains of chronic schizophrenics. *J Neural Transm* 108:1475-1484.
- Donati P, Sardo L, Sanzo M (2003). Giant cyst of the cavum septi pellucidi, cavum vergae and veli interpositi. *Minim Invas Neurosurg* 46:177-181.
- Doris A, Belton E, Ebmeier KP, Glabus MF, Marshall I (2004). Reduction of cingulated gray matter density in poor outcome bipolar illness. *Psychiatry Res* 130:153-159.
- Dorph-Petersen K-A, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA (2004). Stereological analysis of the mediodorsal thalamic nucleus in schizophrenia: volume, neuron number, and cell types. *J Comp Neurol* 472:449-462.
- Dorph-Petersen KA, Delevich KM, Marcisin MJ, Zhang W, Sampson AR, Gundersen HJG, Lewis DA, Sweet R (2009a). Pyramidal neuron number in layer 3 of primary auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Brain Res* 1285:42-57.
- Dorph-Petersen KA, Caric D, Saghafi R, Zhang W, Sampson AR, Lewis DA (2009b). Volume and neuron number of the lateral geniculate nucleus in schizophrenia and mood disorders. *Acta Neuropathol* 117:369-384.
- Dorph-Petersen K-A, Lewis DA (2011). Stereological approaches to identifying neuropathology in psychosis. *Biol Psychiatry* 69: 113-126.
- Downhill Jr. JE, Buchsbaum MS, Wei T, Spiegel-Cohen J, Hazlett EA, Hazdenar MM, Silverman J, Siever LJ (2000). Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 42:193-208.
- Downhill Jr. JE, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Barth S, Roitman SL, Nunn M, Lekarev O, Wei T, Shibuddin L, Mitropoulou V, Silverman J, Siever LJ (2001). Temporal lobe volume determined by magnetic resonance imaging in schizotypal personality disorder and schizophrenia. *Schizophr Res* 48:187-199.
- Downen M, Zhao ML, Lee P, Weidenheim KM, Dickson DW, Lee SC (1999). Neuronal nitric oxide synthase expression in developing and adult human CNS. *J Neuropathol Exp Neurol* 58:12-21.
- Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VK, Kolachana BS, Egan MF, Weinberger DR (2006). Catechol O-methyltransferase Val¹⁵⁸Met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1396-1406.
- Dracheva S, Elhakem SL, McGurk SR, Davis KL, Haroutunian V (2004). GAD67 and GAD65 mRNA and protein expression in cerebrocortical regions of elderly patients with schizophrenia. *J Neurosci Res* 76:581-592.
- Drenckhahn D, Waschke J (2008). Taschenbuch Anatomie. Elsevier Urban & Fischer München Jena. 1. Auflage: S.1- S.624.

Literaturverzeichnis

- Drevets WC, Price JL, Simpson Jr JR, Todd RD, Relch T, Vannier M, Ralchie ME (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386:824.
- Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB, Shprintzen RJ, Saal HM, Zonana J, Jones MC, Mascarello JT, Emanuel BS (1992). Deletions and Microdeletions of 22q11.2 in Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Am J Med Genetics* 44:261-268.
- Duggal HS, Muddasani S, Keshavan MS (2005). Insular volumes in first-episode schizophrenia: gender effect. *Schizophr Res* 73:113-121.
- Duman RS (2004). Depression: A case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry* 56:140-145.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54:597-606.
- Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 48:732-739.
- Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin C (1995). Magnetic resonance imaging and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 52:747-755.
- Dwork AJ (1997). Postmortem studies of the hippocampal formation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:385-492.
- Dwyer TA, Servatius RJ, Pang KCH (2007). Noncholinergic Lesions of the Medial Septum Impair Sequential Learning of Different Spatial Locations. *J Neurosci* 27:299-303.
- Easton A, Ridley RM, Baker HF, Gaffan D (2002). Unilateral lesions of the cholinergic basal forebrain and fornix in one hemisphere and inferior temporal cortex in the opposite hemisphere produce severe learning impairments in rhesus monkeys. *Cerebral Cortex* 12:729-736.
- Eastwood SL, Harrison PJ (2003). Interstitial white matter neurons express less reelin and are abnormally distributed in schizophrenia: towards an integration of molecular and morphologic aspects of the neurodevelopmental hypothesis. *Mol Psychiatry* 8:821-831.
- Eastwood SL, Harrison PJ (2005). Decreased expression of vesicular glutamate transporter 1 and complexin II mRNAs in schizophrenia: further evidence for a synaptic pathology affecting glutamate neurons. *Schizophr Res* 73:159-172.
- Eastwood SL, Harrison PJ (2010). Markers of glutamate expression synaptic transmission and plasticity are increased in the anterior cingulate cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 67: 1010-1016.
- Ebdrup BH, Glenthøj B, Rasmussen H, Aggeraas B, Langkilde AR, Paulsen OB, Lublin H, Skimminge A, Baare W (2010). Hippocampal and caudate volume reductions in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 35: 95-104.

Literaturverzeichnis

- Ebstein R, Belmaker RH, Benbenisty D, Rimon R (1976). Electrophoretic pattern of red blood cell catechol-O-methyltransferase in schizophrenia and manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 11:613-623.
- Echternacht AP, Campbell JA (1946). Midline anomalies of the brain: their diagnosis by pneumoencephalography. *Radiology* 46:119-131.
- Eells JB (2003). The control of dopamine neuron development, function and survival: insights From transgenic mice and the relevance to human disease. *Curr Med Chem* 10:857-888.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CH, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2007). Effect of COMT Val^{108/158}Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:6917-6922.
- Egan MF, Staub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, Mattay VK, Bertolino A, Hyde TM, Shannon-Weickert C, Akil M, Crook J, Vakkalanka RK, Balkissoon R, Gibbs RA, Kleinman JE, Weinberger DR (2004). Variation in *GRM3* affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:12604-12609.
- Egberongbe YI, Gentleman SM, Falkai P, Bogerts B, Polak JM, Roberts GW (1994). The distribution of nitric oxide synthase immunoreactivity in the human brain. *Neuroscience* 59:561-578.
- Ehlis AC, Reif A, Herrmann MJ, Lesch KP, Fallgatter AJ (2007). Impact of catechol-O-methyltransferase on prefrontal brain functioning in schizophrenia spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology* 32:162-170.
- Eisch AJ, Cameron HA, Encinas JM, Meltzer LA, Ming GL, Overstreet-Wadiche LS (2008). Adult neurogenesis, mental health, and mental illness: hope or hype? *J Neurosci* 28:11785-11791.
- Eliez S, Palacio-Espasa F, Spira A, Lacroix M, Pont C, Luthi F, Robert-Tissot C, Feinstein C, Schorderet DF, Antonarakis SE, Cramer B (2000a). Young children with velo-cardio-facial syndrome (CATCH-22). Psychological and language phenotypes. *Eur Child Adoles Psychiatry* 9:109-114.
- Eliez S, Schmitt JE, White CD, Reiss AL (2000b). Children and adolescents with velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI Study. *Am J Psychiatry* 157:409-415.
- Eliez S, Antonarakis SE, Morris MA, Dahoun SP, Reiss AL (2001a). Parental origin of the deletion 22q11.2 and brain development in velocardiofacial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 58:64-68.
- Eliez S, Blasey CM, Schmitt EJ, White CD, Hu D, Reiss AL (2001b). Velocardiofacial syndrome: are structural changes in the temporal and mesial temporal regions related to schizophrenia? *Am J Psychiatry* 158:447-453.
- Eliez S, Barnea-Goraly N, Schmitt JE, Liu Y, Reiss AL (2002). Increased basal ganglia volumes in velo-cardio-facial syndrome (Deletion 22q11.2). *Biol Psychiatry* 52:68-70.
- Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY (1995). Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 52:735-746.

Literaturverzeichnis

- Emilien G, Maloteaux J-M, Geurts M, Owen MJ (1999). Dopamine receptors and schizophrenia: contribution of molecular genetics and clinical neuropsychology. *Int J Neuropsychopharmacology* 2:197-227.
- Ende G, Demirakca T, Walter S, Wokrina T, Sartorius A, Wildgruber D, Henn FA (2006). Subcortical and medial temporal MR-detectable metabolite abnormalities in unipolar major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257:36-39.
- Endepols H, Muhlenbrock-Lenter S, Roth G, Walkowiak W (2006). The septal complex of the fire-bellied toad *Bombina orientalis*: Chemoarchitecture. *J Chem Neuroanat* 31:59-76.
- Endo K, Hori T, Abe S, Asada T (2007). Alterations in GABA_A receptor expression in neonatal ventral hippocampal lesioned rats: comparison of prepubertal and postpubertal periods. *Synapse* 61:357-366.
- Engel SR, Creson TK, Hao Y, Shen Y, Maeng S, Nekrasova T, Landreth GE, Manji HK, Chen G (2009). The extracellular signal-regulated kinase pathway contributes to the control of behavioral excitement. *Mol Psychiatry* 14:448-461.
- Estrada-Camarena E, Contreras CM, Saavedra M, Luna-Baltazar I, Lopez-Rubalcava C (2002). Participation of the lateral septal nuclei (LSN) in the antidepressant-like actions of progesterone in the forced swimming test (FST). *Beh Brain Res* 134:175-183.
- Estrada G, Fatjo-Vilas M, Munoz MJ, Toledo E, Illa JM, Martin M, Miralles M, Miret S, Campanera S, Bernabeu C, Navarro ME, Fananas L (2011). Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatr Scand* 123:485-492.
- Ettinger U, Chitnis XA, Kumari V, Fannon DG, Sumich AL, O'Ceallaigh S, Doku VC, Sharma T (2001). Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 158: 116-118.
- Eyles DW, McGrath JJ, Reynolds GP (2002). Neuronal calcium-binding proteins and schizophrenia. *Schizophr Res* 57:27-34.
- Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F (2003). Vitamin D₃ and brain development. *Neuroscience* 118:641-653.
- Falco P, Gabrielli S, Visentin A, Perolo A, Pilu G, Bovicelli L (2000). Transabdominal sonography of the cavum septum pellucidum in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:549-553.
- Falkai P, Bogerts B (1986). Cell loss in the hippocampus of schizophrenics *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 236:154-161.
- Falkai P, Bogerts B, Greve B, Pfeiffer U, Machus B, Fölsch-Reetz B, Majtenyi C, Ovary I (1992). Loss of sylvian fissure asymmetry in schizophrenia. A quantitative post mortem study. *Schizophr Res* 7:23-32.

Literaturverzeichnis

Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Matjenyi C, Bayer TA (1999). No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. a post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 25:48-53.

Falkai P, Schneider-Axmann, T, Honer WG (2000). Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry* 47:937-943.

Falkai P, Honer WG, Alfter D, Schneider-Axman T, Bussfeld P, Cordes J, Blank B, Schönell H, Steinmetz H, Maier W, Tepest R (2002). The temporal lobe in schizophrenia from uni- and multiply affected families. *Neurosci Lett* 325:25-28.

Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer W, Vogeley K, Schonell H, Pfeiffer U, Scherk H, Block W, Traber F, Schild HH, Maier W, Tepest R (2003). Influence of genetic loading, obstetric complications and premorbid adjustment on brain morphology in schizophrenia: A MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253:92-99.

Falkai P, Tepest R, Schulze TG, Müller DJ, Rietschel M, Maier W, Traber F, Block W, Schild HH, Steinmetz H, Gaebel W, Honer WG, Schneider-Axmann T, Wagner M (2004a). Etiopathogenetic mechanisms in long-term course of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 37:S136-S140.

Falkai P, Tepest R, Honer WG, Dani I, Ahle G, Pfeiffer U, Vogeley K, Schulze TG, Rietschel M, Cordes J, Schonell H, Gaebel W, Kuhn K-U, Maier W, Traber F, Block W, Schild HH, Schneider-Axmann T (2004b). Shape changes in prefrontal, but not parieto-occipital regions: brains of schizophrenic patients come closer to a circle in coronal and sagittal view. *Psychiatry Res* 132:261-271.

Fang YR, Abekawa T, Ito K, Li XB, Koyama T (2007). Effects of behavioral and neurochemical changes on adult excitotoxic lesion of the ventral hippocampus. *Med Chemistry* 3:255-260.

Fannon D, Tennakoon L, Sumich A, O'Ceallaigh S, Doku V, Chitnis X, Lowe J, Soni W, Sharma T (2000). Third ventricle enlargement and developmental delay in first-episode psychosis: preliminary findings. *Br J Psychiatry* 177:354-359.

Fanous AH, Kendler KS (2004). The genetic relationship of personality to major depression and schizophrenia. *Neurotox Res* 6:43-50.

Farde L, Suhara T, Nyberg S, Karlsson P, Nakashima Y, Hietala J, Halldin C (1997). A PET-study of (11)FLB 457 binding to extrastriatal D2-dopamine receptors in healthy subjects and antipsychotics drug-treated patients. *Psychopharmacology (Ber)* 133: 396-404.

Farmer A, Elkin A, McGuffin P (2007). The genetics of bipolar affective disorder. *Curr Op Psychiatry* 20:8-12.

Fatemi SH, Folsom TD (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 35:528-548.

Fatemi SH, Stary JM, Earle JA, Araghi-Niknam M, Egan E (2005). GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum. *Schizophr Res* 72:109-122.

Literaturverzeichnis

- Feinstein C, Eliez S, Blasey C, Reiss AL (2002). Psychiatric Disorders and Behavioral Problems in Children with Velocardiofacial Syndrome: usefulness as Phenotypic Indicators of Schizophrenia Risk. *Biol Psychiatry* 51:312-318.
- Feldblum S, Erlander MG, Tobin AJ (1993). Different Distributions of GAD₆₅ and GAD₆₇ mRNAs Suggest That the Two Glutamate Decarboxylases Play Distinctive Functional Roles. *J Neurosci Res* 34:689-706.
- Ferbinteanu J, McDonald RJ (2001). Dorsal/ventral hippocampus, fornix, and conditioned place preference. *Hippocampus* 11:187-200.
- Filipovic B, Teofilovski-Parapid G (1998). Ageing changes of morphological characteristics of cavum septi pellucidi in adults: a dissectional study. *It J Anat Embryol* 103:107-116.
- Filipovic B, Teofilovski-Parapid G, Stojicic M (1999). Comparative post-mortem study of cavum septi pellucidi in alcoholics, schizophrenics and aggressive persons. *Folio Morphol (Warsz)* 58:297-305.
- Filipovic B, Prostran M, Ilankovic N, Filipovic B (2004a). Predictive potential of cavum septi pellucidi (CSP) in schizophrenics, alcoholics and persons with past head trauma. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254:228-230.
- Filipovic B, Jovic N, Filipov B (2004b). Large cavum septum pellucidum associated with posttraumatic stress disorder: a case report. *Neuroanatomy* 3:12-14.
- Filipovic B, Teofilovski-Parapid G (2004). Linear parameters of normal and abnormal cava septi pellucidi: a post-mortem study. *Clin Anat* 17:626-630.
- Filipovic B, Kovacevic S, Stojicic M, Prostran M, Filipovic B (2005). Morphological differences among cavum septi pellucidi obtained in patients with schizophrenia and healthy individuals: Forensic implications. A post-mortem study. *Psychiatry Clin Neurosci* 59:106-108.
- Finke J, Koch G (1968). Des Cavum septi pellucidi: Vorkommen und Aussagewert. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 193 154-157.
- Fitzsimmons J, Kubicki M, Smith K, Bushell G, San Jose Estepar R, Westin CF, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Kikinis R, McCarley RW, Shenton ME (2009). Diffusion tractography of the fornix in schizophrenia. *Schizophr Res* 107:39-46.
- Flashman LA, Roth RM, Pixley HS, Cleavinger HB, McAllister TW, Vidaver R, Saykin AJ (2007). Cavum septum pellucidum in schizophrenia: Clinical and neuropsychological correlates. *Psychiatry Res* 154:147-155.
- Flaum M, Arndt S, Andreasen NC (1990). The role of gender in studies of ventricle enlargement in schizophrenia: a predominantly male effect. *Am J Psychiatry* 147:1327-1332.
- Flaum M, Swayze VW, O'Leary DS, Yuh WTC, Ehrhardt JC, Arndt SV, Andreasen NC (1995). Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152:704-714.

Literaturverzeichnis

- Fletcher P (1998). The missing link: a failure of fronto-hippocampal integration in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1:266-267.
- Fletcher BR, Calhoun ME, Rapp PR, Shapiro ML (2006). Fornix lesions decouple the induction of hippocampal Arc transcription from behavior but not plasticity. *J Neurosci* 26:1507-1515.
- Floderus Y, Book JA, Wetterberg L (1981). Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in related families with schizophrenia. *Clin Genet* 19:379-385.
- Flores G, Barbeau D, Quirion R, Srivastava LK (1996a). Decreased binding of dopamine D2 receptors in limbic subregions after neonatal bilateral lesion of rat hippocampus. *J Neurosci* 16:2020-2026.
- Flores G, Wood GK, Lian JJ, Quirion R, Srivastava LK (1996b). Enhanced amphetamine sensitivity and increased expression of dopamine D2 receptors in postpubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex. *J Neurosci* 16:7366-7375.
- Flores C, Coyle JT (2003). Regulation of glutamate carboxypeptidase II function in corticolimbic regions of rat brain by phencyclidine, haloperidol, and clozapine. *Neuropsychopharmacology* 28:1227-1234.
- Flores G, Alquicer G, Silva-Gomez AB, Zaldivar G, Stewart J, Quirion R, Srivastava LK (2005). Alterations in dendritic morphology of prefrontal cortical and nucleus accumbens neurons in post-pubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus. *Neuroscience* 133: 463-470.
- Foland LC, Altshuler LL, Sugar CA, Lee AD, Leow AD, Townsend J, Narr KL, Asuncion DM, Toga AW, Thompson PM (2008). Increased volume of the amygdale and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. *Neuroreport* 19:221-224.
- Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Woermann FG, Miller DH, Ron MA (2001). Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. *Brain* 124:882-892.
- Foster R, Kandaneeratchi A, Beasley C, Williams B, Khan N, Fagerhol MK, Everall IP (2006). Calprotectin in microglia from frontal cortex is up-regulated in schizophrenia: evidence for an inflammatory process? *Eur J Neurosci* 24:3561-3566.
- Frangou S, Dakhil N, Landau S, Kumari V (2006). Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia. *Bipolar Disord* 8:47-55.
- Frank DU, Fotheringham LK, Brewer JA, Muglia LJ, Tristani-Firouzi M, Capecchi MR, Moon AM (2002). An *Fgf8* mouse mutant phenocopies human 22q11 deletion syndrome. *Development* 129:4591-4603.
- Fratzoglou M, Grunert P, Leite dos Santos A, Hwang P, Fries G (2003). Symptomatic cysts of the cavum septi pellucidi and cavum vergae: the role of endoscopic neurosurgery in the treatment of four consecutive cases. *Minim Invas Neurosurg* 46:243-249.

Literaturverzeichnis

- Frazier JA, Hodge SM, Breeze JL, Giuliano AJ, Terry JE, Moore CM, Kennedy DN, Lopez-Larson MP, Caviness VS, Seidman LJ, Zablotsky B, Makris N (2008). Diagnostic and sex effects on limbic volumes in early-onset bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 34:37-46.
- Fried PA (1972). Septum and behaviour: a review. *Psychol Bull* 78:292-310.
- Friedman JI, Temporini H, Davis KL (1999). Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45:1-16.
- Friedman L, Findling RL, Kenny JT, Swales TP, Stuve TA, Jesberger JA, Lewin JS, Schulz SC (1999). An MRI study of adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 46:78-88.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Moller H-J (2002). Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 159:1112-1118.
- Frumin M, Golland P, Kikinis R, Hirayasu Y, Salisbury DF, Hennen H, Dickey CC, Anderson M, Jolesz FA, Grimson WEL, McCarley RW, Shenton ME (2002). Shape differences in the corpus callosum in first-episode schizophrenia and first-episode psychotic affective disorder. *Am J Psychiatry* 159:866-868.
- Fudge JL, Emiliano AB (2003). The extended amygdala and the dopamine system: another piece of the dopamine puzzle. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15:306-316.
- Fukuzako T, Fukuzako H, Kodama S, Hashiguchi T, Takigawa M (1996). Cavum septum pellucidum in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Clin Neurosci* 50:125-128.
- Fukuzako H, Kodama S (1998). Cavum septum pellucidum in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 43: 467.
- Funke B, Saint-Jore B, Puech A, Sirotkin H, Edelmann L, Carlson C, Raft S, Pandita RK, Kucherlapati R, Skoultschi A, Morrow BE (1997). Characterization and mutation analysis of gooseoid-like (GSCL), a homeodomain-containing gene that maps to the critical region for VCFS/DGS on 22q11. *Genomics* 46:364-372.
- Gaffan D (1993). Additive effects of forgetting and fornix transection in the temporal gradient of retrograde amnesia. *Neuropsychol* 31:1055-1066.
- Gaffan D (1994). Dissociated effects of perirhinal cortex ablation, fornix transection and amygdalectomy: evidence for multiple memory systems in the primate temporal lobe. *Exp Brain Res* 99:411-422.
- Gainetdinov RR, Mohn AR, Caron MG (2001). Genetic animal models: focus on schizophrenia. *Trends Neurosci* 24:527-533.
- Galani R, Obis S, Coutureau E, Jarrard L, Cassel J-C (2002). A comparison of the effects of fimbria-fornix, hippocampal, or entorhinal cortex lesions on spatial reference and working memory in rats: short versus long postsurgical recovery period. *Neurobiol Learn Mem* 77:1-16.

Literaturverzeichnis

- Galarza M, Merlo AB, Ingratta A, Albanese EF, Albanese AM (2004). Cavum septum pellucidum and its increased prevalence in schizophrenia: a neuroembryological classification. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16:41-46.
- Galderisi S, Mucca A, Mignone ML, Bucci P, Maj M (1999). Hemispheric asymmetry and psychopathological dimensions in drug-free patients with schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 34:293-301.
- Galderisi S, Vita A, Rossi A, Stratta P, Leonardi M, Maj M, Invernizzi G (2000). Qualitative MRI findings in patients with schizophrenia: a controlled study. *Psychiatry Res* 98:117-126.
- Gale SD, Burr RB, Bigler ED, Blatter D (1993). Fornix degeneration and memory in traumatic brain injury. *Brain Res Bull* 32:345-349.
- Gale SD, Johnson SC, Bigler ED, Blatter DD (1995). Nonspecific white matter degeneration following traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 1:17-28.
- Gall D, Roussel C, Susa I, D'Angelo E, Rossi P, Bearzatto B, Galas MC, Blum D, Schurmans S, Schiffmann SN (2003). Altered neuronal excitability in cerebellar granule cells of mice lacking calretinin. *J Neurosci* 23:9320-9327.
- Gallinat J, Bajbouj M, Sander T, Schlattmann P, Xu K, Ferro EF, Goldman D, Winterer G (2003). Association of the G1947A COMT (Val^{108/158}Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry* 54:40-48.
- Gamma A, Angst J, Ajdacic-Gross V, Rössler W (2008). Are hypomanics the happier normals? *J Affect Disord* 111:235-243.
- Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA (2000). Ionotropic glutamate receptors and expression of *N*-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:1141-1149.
- Gao W-J, Krimer LS, Goldman-Rakic PS (2001). Presynaptic regulation of recurrent excitation by D1 receptors in prefrontal circuits. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:295-300.
- Garbarg M, Baudry M, Benda P, Schwartz JC (1975). Simultaneous presence of histamine-N-methyltransferase and catechol-O-methyltransferase in neuronal and glial cells in culture. *Brain Res* 83:538-541.
- Garcia-Bengochea F, Friedman WA (1987). Persistent memory loss following section of the anterior fornix in humans. *Surg Neurol* 27:361-4.
- Garzorz N (2009). Basics Neuroanatomie. 1. Auflage. Elsevier Urban & Fischer München Jena: S. 1-S.165.
- Gaser C, Nenadic I, Buchsbaum BR, Hazlett EA, Buchsbaum MS (2004). Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. *Am J Psychiatry* 161:154-156.

Literaturverzeichnis

- Gasparetto EL, Warszawiak D, Neto AC, Filho PRB, Bruck I, Antoniuk S (2003). Septo-optic dysplasia plus. *Arq Neuropsiquiatr* 62:671-676.
- Gentil CG, Mogenson GJ, Stevenson JAF (1971). Electrical stimulation of septum, hypothalamus, and amygdale and saline preference. *Am J Physiol* 220:1172-1177.
- George MS, Scott T, Kellner CH, Malcolm R (1989). Abnormalities of the septum pellucidum in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1:385-390.
- Gessa GL, Devoto P, Diana M, Flore G, Melis M, Pistis M (2000). Dissociation of haloperidol, clozapine, and olanzapine effects on electrical activity of mesocortical dopamine neurons and dopamine release in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 22:642-649.
- Geula C, Schatz CR, Mesulam MM (1993). Differential localization of NADPH-diaphorase and calbindin-D28k within the cholinergic neurons of the basal forebrain, striatum and brainstem in the rat, monkey, baboon and human. *Neuroscience* 54:461-467.
- Geuze E, Vermetten E, Bremner JD (2005). MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. Review of methodologies currently employed. *Mol Psychiatry* 10: 147-159.
- Ghose S, Weickert CS, Colvin SM, Coyle JT, Herman MM, Hyde TM, Kleinman JE (2004). Glutamate carboxypeptidase II gene expression in the human frontal and temporal lobe in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 29:117-125.
- Ghose S, Gleason KA, Potts BW, Lewis-Amezcuca K, Tamminga CA (2009). Differential expression of metabotropic glutamate receptors 2 and 3 in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166:812-820.
- Gilbert AR, Rosenberg DR, Harenski K, Spencer S, Sweeney JA, Keshavan MS (2001). Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:618-624.
- Gilboa A, Winocur G, Rosenbaum RS, Poreh A, Gao F, Black SE, Westmacott R, Moscovitch M (2006). Hippocampal contributions to recollection in retrograde and anterograde amnesia. *Hippocampus* 16:966-980.
- Gilmor ML, Skelton KH, Nemeroff CB, Owens MJ (2003). The effects of chronic treatment with the mood stabilizers valproic acid and lithium on corticotropin-releasing factor neuronal systems. *J Pharmacol Exp Ther* 305:434-439.
- Ginsberg SD, Portera-Cailliau C, Martin LJ (1999). Fimbria-fornix transection and excitotoxicity produce similar neurodegeneration in the septum. *Neuroscience* 88:1059-1071.
- Gisabella B, Bolshakov VY, Benes FM (2005). Regulation of synaptic plasticity in a schizophrenia model. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:13301-13306.
- Gittins R, Harrison PJ (2004a). Neuronal density, size and shape in the human anterior cingulate cortex: a comparison of Nissl and NeuN staining. *Brain Res Bull* 63:155-160.

Literaturverzeichnis

- Gittins R, Harrison PJ (2004b). A quantitative morphometric study of the human anterior cingulate cortex. *Brain Res* 1013:212-222.
- Glantz LA, Lewis DA (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57:65-73.
- Glenthøj BY, Hemmingsen R (1997). Dopaminergic sensitization: implications for the pathogenesis of Schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21: 23-46.
- Glenthøj A, Glenthøj BY, Mackeprang T, Pagsberg AK, Hemmingsen RP, Jernigan TL, Baare WFC (2007). Basal ganglia volumes in drug-naïve first-episode schizophrenia patients before and after short-term treatment with either a typical or an atypical antipsychotic drug. *Psychiatry Res* 154:199-208.
- Gluck MR, Thomas RG, Davis KL, Haroutunian V (2002). Implications for altered glutamate and GABA metabolism in the dorsolateral prefrontal cortex of aged schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 159:1165-1173.
- Gobbi G, Janiri L (1999). Clozapine blocks dopamine, 5-HT₂ and 5-HT₃ responses in the medial prefrontal cortex: an in vivo microiontophoretic study. *Eur Neuropsychopharmacology* 10:43-49.
- Goff DC, Coyle JT (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:1367-1377.
- Goghari VM, Lang DJ, Flynn SW, MacKay AL, Honer WG (2005). Smaller corpus callosum subregions containing motor fibers in schizophrenia. *Schizophr Res* 73:59-68.
- Gogtay N, Sporn A, Clasen LS, Greenstein D, Giedd JN, Lenane M, Gochman PA, Zijdenbos A, Rapoport JL (2003). Structural brain MRI abnormalities in healthy siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:569-571.
- Gogtay N, Sporn A, Clasen LS, Nugent TF III, Greenstein D, Nicolson R, Giedd JN, Lenane M, Gochman P, Evans A, Rapoport JL (2004). Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 61:17-22.
- Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ (1993). Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet* 45:313-319.
- Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, Goldman D, Weinberger DR (2003). Executive Subprocesses in Working Memory. Relationship to Catechol-*O*-methyltransferase Val158Met Genotype and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60:889-896.
- Goldberg TE, Weinberger DR (2004). Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn Sci* 8:325-335.
- Goldman-Rakic PS, Selemon LD (1997). Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:437-458.

Literaturverzeichnis

Goldman-Rakic PS, Muly EC III, Williams GV (2000). D₁ receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Reviews* 31:295-301.

Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV (2004). Targeting the dopamine D₁ receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology* 174:3-16.

Goldman MB, Torres IJ, Keedy S, Marlow-O'Connor, Beenken B, Pilla R (2007). Reduced anterior hippocampal formation in hyponatremic schizophrenic patients. *Hippocampus* 17: 554-562.

Goldstein M (1974). Behavioral studies. *Arch Neurol* 30:23-26.

Gonzalez-Albo M, Elston GN, DeFelipe J (2001). The human temporal cortex: characterization of neurons expressing nitric oxide synthase, neuropeptides and calcium-binding proteins, and their glutamate receptor subunit profiles. *Cerebral Cortex* 11:1170-1181.

Goodwin GM (1997). Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *J Psychopharmacol* 11:115-122.

Gothelf D, Frisch A, Munitz H, Rockah R, Aviram A, Mozes T, Birger M, Weizman A, Frydman M (1997). Verlocardiofacial manifestations and microdeletions in schizophrenic inpatients. *Am J Med Genet* 72:455-461.

Gothelf D, Soreni N, Nachman RP, Tyano S, Hiss Y, Reiner O, Weizman A (2000). Evidence for the involvement of the hippocampus in the pathophysiology of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 10:389-395.

Gothelf D, Eliez S, Thompson T, Hinard C, Penniman L, Feinstein C, Kwon H, Jin S, Jo B, Antonarakis SE, Morris MA, Reiss AL (2005). *COMT* genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Neurosci* 8:1500-1502.

Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, Gu E, Penniman L, Van Stone E, Kwon H, Eliez S, Reiss AL (2007a). Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 164:663-669.

Gothelf D, Hoeft F, Hinard C, Hallmayer JF, Stoecker JVD, Antonarakis SE, Morris MA, Reiss AL (2007b). Abnormal cortical activation during response inhibition in 22q11.2 deletion Syndrome. *Hum Brain Mapp* 28:533-542.

Gothelf D, Hoeft F, Ueno T, Sugiura L, Lee AD, Thompson P, Reiss AL (2011). Developmental changes in multivariate neuroanatomical patterns that predict risk for psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *J Psychiatric Res* 45:322-331.

Goto Y, O'Donnell P (2003). Altered prefrontal cortex-nucleus accumbens information processing in a developmental animal model of schizophrenia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1003:398-401.

Literaturverzeichnis

- Guilarte TR, Hammoud DA, McGlothan JL, Caffo BS, Foss CA, Kozikowski AP, Pomper MG (2008). Dysregulation of glutamate carboxypeptidase in psychiatric disease. *Schizophr Res* 99:324-332.
- Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviours. *Trends Neurosci* 30:220-227.
- Graf WD, Unis AS, Yates CM, Sulzbacher S, Dinulos MB, Jack RM, Dugaw KA, Paddock MN, Parson WW (2001). Catecholamines in patients with 22q11.2 deletion syndrome and the low-activity COMT polymorphism. *Neurology* 57:410-416.
- Gray NA, Zhou R, Du J, Moore GJ, Manji HK (2003). The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 64 (suppl 5):3-17.
- Grecksch G, Bernstein HG, Becker A, Holtt V, Bogerts B (1999). Disruption of latent inhibition in rats with postnatal hippocampal lesions. *Neuropsychopharmacology* 20:525-532.
- Greene JRT, Kerkhoff JE, Guiver L, Totterdell S (2005). Structural and functional abnormalities of the hippocampal formation in rats with environmentally induced reductions in prepulse inhibition of acoustic startle. *Neuroscience* 103:315-323.
- Griffiths PD, Batty R, Reeves MJ, Connolly DJ (2009a). Imaging the corpus callosum, septum pellucidum and fornix in children: normal anatomy and variations of normality. *Neuroradiology* 51:337-345.
- Griffiths PD, Batty R, Connolly, DJ Reeves MJ (2009b). Effects of failed commissuration on the septum pellucidum and fornix: implications for fetal imaging. *Neuroradiology* 51:347-356.
- Grossman SP (1977). An experimental 'dissection' of the septal syndrome. *Ciba Found Symp* 58:227-273.
- Gründer G, Vernaleken I, Müller MJ, Davids E, Heydari N, Buchholz HG, Bartenstein P, Munk OL, Stoeter P, Wong DF, Gjedde A, Cumming P (2003). Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis in the brain of schizophrenic brain in vivo. *Neuropsychopharmacology* 28:787-794.
- Guidotti A, Auta J, Davis JM, Gerevini V DG, Dwivedi Y, Grayson DR, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R, Uzunov D, Costa E (2000). Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase₆₇ (GAD₆₇) expression in schizophrenia and bipolar disorder. A Postmortem Brain Study. *Arch Gen Psychiatry* 57:1061-1069.
- Guidotti A, Auta J, Davis JM, Dong E, Grayson DR, Veldic M, Zhang X, Costa E (2005). GABAergic dysfunction in schizophrenia: new treatment strategies on the horizon. *Psychopharmacology* 180:191-205.
- Gulia KK, Kumar VM, Mallick HN (2002). Role of the lateral septal noradrenergic system in the elaboration of male sexual behaviour in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 72:817-823.
- Gulia KK, Mallick HN, Kumar VM (2005). Atenolol or butoxamine injection at the lateral septum doesn't inhibit male sexual behavior in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 49:103-107.

Literaturverzeichnis

- Gulyas AI, Hajos N, Katona I, Freund TF (2003). Interneurons are the local targets of hippocampal inhibitory cells which project to the medial septum. *Eur J Neuroscience* Vol 17 pp 1861-1872.
- Gunduz H, Wu H, Ashtari M, Bogerts B, Crandall D, Robinson DG, Alvir J, Liberman J, Kane J, Bilder R (2002). Basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia and healthy comparison subjects. *Biol Psychiatry* 51:801-808.
- Guo N, Hwang D-R, Lo E-S, Huang Y-Y, Laruelle M, Abi-Dargham A (2003). Dopamine depletion and in vivo binding of PET D₂ receptor radioligands: implications for imaging studies in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 28:1703-1711.
- Gupta DS, McCullumsmith RE, Beneyto M, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH (2005). Metabotropic glutamate receptor protein expression in the prefrontal cortex and striatum in schizophrenia. *Synapse* 57:123-131.
- Gur RE, Maany V, Mozley D, Swanson C, Bilker W, Gur RC (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naïve and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155:171-1717.
- Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro RM, Arnold SE, Gur RE, Joyce JN (1997). Mesolimbic dopamine D₃ receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 54:225-232.
- Gurevich EV, Joyce JN (1997). Alterations in the Cortical Serotonergic System in Schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry* 42:529-545.
- Guze BH, Gitlin M (1994). The neuropathologic basis of major affective disorders: neuroanatomic insights. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6:114-121.
- Ha TH, Youn T, Ha KS, Rho KS, Lee JM, Kim IY, Kim SI, Kwon JS (2004). Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations. *Psychiatry Res* 132:251-260.
- Hagino H, Suzuki M, Kurokawa K, Mori K, Nohara S, Takahashi T, Yamashita I, Yotsutsuji T, Kurachi M, Seto H (2001). Magnetic resonance imaging study of the cavum septi pellucidi in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:1717-1719.
- Hahn C-G, Pawlyk A, Whybrow PC, Gyulai L, Tejani-Butt SM (1999). Lithium administration affects gene expression of thyroid hormone receptors in rat brain. *Life Sci* 64:1793-1802.
- Hajszan T, Alreja M, Leranth C (2004). Intrinsic vesicular glutamate transporter 2-immunoreactive input to septohippocampal parvalbumin-containing neurons: novel glutamatergic local circuit cells. *Hippocampus* 14:499-509.
- Haldane M, Frangou S (2004). New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: neuroimaging and neuropathology findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:943-960.

Literaturverzeichnis

- Halim ND, Swerdlow NR (2000). Distributed neurodegenerative changes 2-28 days after ventral hippocampal excitotoxic lesions in rats. *Brain Res* 873:60-74.
- Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK (2004). Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 29:1063-1069.
- Hamidi M, Drevets WC, Price JL (2004). Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry* 55:563-569.
- Handoko HY, Nyholt DR, Hayward NK, Nertney DA, Hannah DE, Windus LC, McCormack CM, Smith HJ, Filippich C, James MR, Mowry BJ (2005). Separate and interacting effects within the catechol-*O*-methyltransferase (*COMT*) are associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 10:589-597.
- Harris JG, Young DA, Rojas DC, Cajade-Law A, Scherzinger A, Nawroz S, Adler LE, Cullum CM, Simon J, Freedman R (2002). Increased hippocampal volume in schizophrenics' parents with ancestral history of schizophrenia. *Schizophr Res* 55:11-17.
- Harris JM, Yates S, Miller P, Best JJK, Johnstone EC, Lawrie SM (2004). Gyrfication in first-episode schizophrenia: a morphometric study. *Biol Psychiatry* 55:141-147.
- Harris V (2005). 22q11 deletion syndrome and forensic research: can we go there? *J Am Acad Psychiatry Law* 33:106-111.
- Harrison PJ (1999). The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 40:87-99.
- Harrison PJ, Eastwood SL (2001). Neuropathological studies of synaptic connectivity in the hippocampal formation in schizophrenia. *Hippocampus* 11:508-519.
- Harrison PJ (2002). The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 125:1428-1449.
- Harrison PJ (2003). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122:593-624.
- Harrison PJ, Owen MJ (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 361:417-419.
- Harrison PJ, Law AJ, Eastwood SL (2003a). Glutamate receptors and transporters in the hippocampus in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 1003:94-101.
- Harrison PJ (2004). The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology* 2004:1-30.
- Harrison PJ, Weinberger DR (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10:40-68.

Literaturverzeichnis

Harrison PJ (2008). Metabotropic glutamate receptor agonists for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 192:86-87.

Harwood AJ (2005). Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Mol Psychiatry* 10:117-126.

Hashimoto T, Volk DW, Eggan SM, Mirnics K, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA (2003). Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J Neurosci* 23:6315-6326.

Hashimoto T, Volk DW, Lewis DA (2004). GABA neurons in the human prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 161:1764.

Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H (2005). The breakpoint cluster region gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 57:1097-1102.

Hashimoto T, Lewis DA (2006). BDNF Val66Met polymorphism and GAD₆₇ mRNA expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163:534-537.

Hashimoto T, Arion D, Unger T, Maldonado-Aviles JG, Morris HM, Volk DW, Mirnics K, Lewis DA (2008a). Alterations in GABA-related transcriptome in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 13:147-161.

Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA (2008b). Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165:479-489.

Hassler R, Riechert T (1957). Über einen Fall von doppelseitiger Fornicotomie bei sogenannter temporaler Epilepsie. *Acta Neurochir (Wien)* 5:330-340.

Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ (2004). Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29:952-959.

Hauser P, Altshuler LL, Berrettini W, Dauphinais ID, Gelernter J, Post RM (1989a). Temporal lobe measurement in primary affective disorder by magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1:128-134.

Hauser P, Dauphinais D, Berrettini W, DeLisi LE, Gelernter J, Post RM (1989b). Corpus Callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 26:659-668.

Hauser P, Matochik J, Altshuler LL, Denicoff KD, Conrad A, Li X, Post RM (2000). MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *J Affective Disord* 60:25-32.

Literaturverzeichnis

- Hauser J, Rudolph U, Keist R, Mohler H, Feldon J, Yee BK (2005). Hippocampal $\alpha 5$ subunit-containing GABA_A receptors modulate the expression of prepulse inhibition. *Mol Psychiatry* 10:201-207.
- Hayden EP, Nurnberger JI Jr (2006). Molecular genetics of bipolar disorder. *Genes Brain Beh* 5:85-95.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Byne W, Wei T-C, Spiegel-Cohen J, Geneve C, Kinderlehrer R, Haznedar MM, Shihabuddin L, Siever LJ (1999). Three-dimensional analysis with MRI and PET of the size, shape, and function of the thalamus in the schizophrenia spectrum. *Am J Psychiatry* 156:1190-1199.
- Healy DJ, Haroutunian V, Powchik P, Davidson M, Davis KL, Watson SJ, Meador-Woodruff JH (1998). AMPA receptor binding and subunit mRNA expression in prefrontal cortex and striatum of elderly schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 19:278-286.
- Heath RG, Dempsey CW, Fontana CJ, Myers WA (1978). Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. *Biol Psychiatry* 15:501-529.
- Heath RG, Dempsey CW, Fontana CJ, Fitzjarrell AT (1980). Feedback loop between cerebellum and septal-hippocampal sites: its role in emotion and epilepsy. *Biol Psychiatry* 4: 547-556.
- Heath RG, Walker CF (1985). Correlation of deep and surface electroencephalograms with psychosis and hallucinations in schizophrenics: a report of two cases. *Biol Psychiatry* 20:669-674.
- Heckers S, Heinsen H, Geiger B, Beckmann H (1991). Hippocampal neuron number in schizophrenia. A stereological study. *Arch Gen Psychiatry* 48:1002-1008.
- Heckers S (1997). Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophrenia Bulletin* 23:403-427.
- Heckers S (2001). Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus* 11:520-528.
- Heckers S, Konradi C (2002). Hippocampal neurons in schizophrenia. *J Neural Transm* 109:891-905.
- Heckers S, Stone D, Walsh J, Shick J, Koul P, Benes FM (2002). Differential hippocampal expression of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 messenger RNA in bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59:521-529.
- Heidbreder CA, Foxton R, Cilia J, Hughes ZA, Shah AJ, Atkins A, Hunter AJ, Hagan JJ, Jones DNC (2001). Increased responsiveness of dopamine to atypical, but not typical antipsychotics in the medial prefrontal cortex of rats reared in isolation. *Psychopharmacology* 156:338-351.
- Heinz A, Knable MB, Weinberger DR (1996). Dopamine D₂ receptor imaging and neuroleptic drug response. *J Clin Psychiatry* 57(supp 11):84-88.
- Heitmiller DR, Nopoulos PC, Andreasen NC (2004). Changes in caudate volume after exposure to atypical neuroleptics in patients with schizophrenia may be sex-dependent. *Schizophr Res* 66:137-142.

Literaturverzeichnis

- Helen BM, Boos MS, Aleman A, Cahn W, Hulshoff H, Kahn RS (2007). Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 64: 297-304.
- Hellsten J, Wennstrom M, Mohapel P, Ekdahl CT, Bengzon J, Tingstrom A (2002). Electroconvulsive seizures increase hippocampal neurogenesis after chronic corticosterone treatment. *Eur J Neuroscience* 16:283-290.
- Henderson Z, Jones GA (2005). GABA_B Receptors in the medial septum/ diagonal band slice from 16-25 day rat. *Neuroscience* 132:789-800.
- Hendricksen M, Thomas AJ, Ferrier, IN, Ince, P, O'Brien JT (2004). Neuropathological study of the dorsal raphe nuclei in late-life depression and Alzheimer's disease with and without depression. *Am J Psychiatry* 161:1096-1102.
- Henn FA, Braus DF (1999). Structural neuroimaging in schizophrenia: an integrative view of neuropathology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 (Suppl. 4):48-56.
- Henn FA, Vollmayr B (2004). Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? *Biol Psychiatry* 56:146-150.
- Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananas L, Drukker M, Ramaekers JG, van Os J (2006). An experimental study of catechol-O-methyltransferase Val¹⁵⁸Met moderation of Δ-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 31:2748-2757.
- Henwood J, Pickard C, Leek JP, Bennett CP, Crow YJ, Thomson JDR, Ahmed M, Watterson KG, Parsons JM, Roberts E, Lench NJ (2001). A region of homozygosity within 22q11.2 associated with congenital heart disease: recessive DiGeorge/velocardiofacial syndrome? *J Med Genet* 38:533-536.
- Herken H, Erdal ME (2007). Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatric Genet* 11:105-109.
- Herman JP, Renda A, Bodie B (2003). Norepinephrine-gamma-aminobutyric acid (GABA) interaction in limbic stress circuits: effects of Reboxetine on GABAergic Neurons. *Biol Psychiatry* 53:166-174.
- Hietala J, Syvälahti E, Vuorio K, Nägren K, Lehtikoinen P, Ruotsalainen U, Rökköläinen V, Lehtinen V, Wegelius U (1994). Striatal D2 dopamine receptor characteristics in neuroleptic-naive schizophrenic patients studied with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 51:116-123.
- Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Cortina-Borja M, Herron BM, Crow TJ (1999). The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: a post-mortem study. *Brain* 122:99-110.
- Highley JR, Walker MA, Esiri MM, Crow TJ, Harrison PJ (2002). Asymmetry of the uncinate fasciculus: a post-mortem study of normal subjects and patients with schizophrenia. *Cerebral Cortex* 12:1218-1224.

Literaturverzeichnis

Highley JR, Walker MA, Crow TJ, Esiri MM, Harrison PJ (2003a). Low medial and lateral right pulvinar volumes in schizophrenia: A postmortem study. *Am J Psychiatry* 160:1177-1179.

Highley JR, Walker MA, McDonald B, Crow TJ, Esiri MM (2003b). Size of hippocampal pyramidal neurons in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 183:414-417.

Hirayasu Y, Shenton M, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazzoni P, Kislner T, Arakaki H, Kwon SJ, Anderson JE, Yurgelun-Todd D, Tohen M, McCarley RW (1998). 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.

Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA, Yurgelun-Todd D, Zarate C, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (1999). Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 156:1091-1093.

Hirayasu Y, McCarley RW, Salisbury DF, Tanaka S, Kwon JS, Frumin M, Snyderman D, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton M (2000). Planum temporal and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 57:692-699.

Hirvonen J, van Erp TGM, Huttunen J, Aalto S, Nagren K, Huttunen M, Lonnqvist J, Kaprio J, Cannon TD, Hietala J (2006). Brain dopamine D₁ receptors in twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163:1747-1753.

Ho B-C, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S, Andreasen NC (2003a). Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:142-148.

Ho B-C, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M (2003b). Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 60:585-594.

Ho BC, Wassink TH, O'Leary DS, Sheffield VC, Andreasen NC (2005a). Catechol-O-methyl transferase Val¹⁵⁸Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiatry* 10:287-298.

Hoareau C, Hazane F, Le Pen G, Krebs MO (2006). Postnatal effect of embryonic neurogenesis disturbance on reelin level in organotypic cultures of rat hippocampus. *Brain Res* 1097:43-51.

Ho B-C, Alicata D, Mola C, Andreasen NC (2005b). Hippocampus volume and treatment delays in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162:1527-1529.

Hochstetter F (1935). Über das Cavum septi pellucidi. *Gegenbaurs morphologisches Jahrbuch: Eine Zeitschrift für Anatomie und Entwicklung* 75:269-295.

Hof PR, Haroutunian V, Copland C, Davis KL, Buxbaum JD (2002). Molecular and cellular evidence for an oligodendrocyte abnormality in schizophrenia. *Neurochem Res* 27:1193-1200

Literaturverzeichnis

- Hof PR, Haroutunian V, Friedrich Jr VL, Byne W, Buitron C, Perl DP, Davis KL (2003). Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53:1075-1085.
- Hof PR, Schmitz C (2009). The quantitative neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol* 117:345-346.
- Hoge EA, Friedman L, Schulz SC (1999). Meta-analysis of brain size in bipolar disorder. *Schizophr Res* 37:177-181.
- Holinger DP, Shenton ME, Wible CG, Donnino R, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (1999). Superior temporal gyrus volume abnormalities and thought disorder in left-handed schizophrenic men. *Am J Psychiatry* 156:1730-1735.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-Based Morphometry Studies. *Am J Psychiatry* 162:2233-2245.
- Honea R, Verchinski BA, Pezawas L, Solachana BS, Callicott JH, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A (2009). Impact of interacting functional variants in *COMT* on regional gray matter volume in human brain. *Neuroimage* 45:44-51.
- Hoogendijk WJG, Sommer IEC, Pool CW, Kamphorst W, Hofman MA, Eikelenboom P, Swaab DF (1999). Lack of association between depression and loss of neurons in the locus coeruleus in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 56:45-51.
- Hoogendoorn B, Coleman SL, Guy CA, Smith SK, O'Donovan MC, Buckland PR (2004). Functional Analysis of Polymorphisms in the Promoter Regions of Genes on 22q11. *Hum Mutat* 24:35-42.
- Hoogendoorn MLC, Vorstman JAS, Jalali GR, Selten JP, Sinke RJ, Emanuel BS, Kahn RS (2008). Prevalence of 22q11.2 deletions in 311 dutch patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 98:84-88.
- Hori T, Subramaniam S, Srivastava LK, Quirion R (2000). Behavioral and neurochemical alterations following repeated phencyclidine administration in rats with neonatal ventral hippocampal lesions. *Neuropharmacology* 29:2478-2491.
- Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G (2005). Biochemie des Menschen. 3. Auflage. *Georg Thieme Verlag Stuttgart New York*. S.1-S.624.
- Horowitz A, Shifman S, Rivlin N, Pisante A, Darvasi A (2005). A survey of the 22q11 microdeletion in a large cohort of schizophrenia patients. *Schizophr Res* 73:263-267.
- Horvath S, Palkovits M (1987). Morphology of the human septal area: a topographic atlas. *Acta Morphol Hung* 35:157-174.
- Horvath S, Szabo K, Gulyas M, Palkovits M (1988). Ontogenetic development of septal nuclei in the rat. *Anat Embryol (Berl)* 177:267-275.

Literaturverzeichnis

- Hosak L (2007). Role of the COMT gene Va1158Met polymorphism in mental disorders: a review. *Eur Psychiatry* 22:276-281.
- Hsieh MH, McQuoid DR, Levy RM, Payne ME, MacFall JR, Steffens DC (2002). Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 17:519-525.
- Huang Y-H, Cheng C-Y, Hong C-J, Tsai S-J (2004). Expression of c-Fos-like immunoreactivity in the brain of mice with learned helplessness. *Neurosci Lett* 363: 280-283.
- Hughes RA, Kernohan JW, Craig, WMcK (1955). Caves and cysts of the septum pellucidum. *AMA Arch Neurol Psych* 74:259-266.
- Hugdahl K, Loberg E-M, Nygard M (2009). Left temporal lobe structural and functional abnormality underlying auditory hallucinations in schizophrenia. *Front Neurosci* 3:34-45.
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RCW, van Haren NEM, Koning H, Collins DL, Evans AC, Kahn RS (2001). Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58: 1118-1125.
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertens MGBC, van Haren NEM, van der Tweel I, Staal WG, Baare WFC, Kahn RS (2002). Volume changes in gray Matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:244-250.
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RCW, Cahn W, Collins DL, Evans AC, Kahn RS (2004). Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity. *Neuroimage* 21:27-35.
- Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2008). What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 34:354-366.
- Huotari M, Passlin M, Nordberg HL, Forsberg M, Kotisaari S, Tuomisto L, Shintani F, Tanaka KF, Reenila I, Laitinen K, Mannisto PT (2001). Effect of intracerebral 6-nitronoradrenaline, an endogenous catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor, on striatal dopamine metabolism in anaesthetised rats. *J Neurosci Meth* 109:47-52.
- Hurleman R, Tepest R, Maier W, Falkai P, Vogele K (2005). Intact hippocampal gray matter in schizophrenia as revealed by automatized image analysis postmortem. *Anat Embryol* 210:513-517.
- Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY (2001). 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 76:1521-1531.
- Illi A, Mattila KM, Kampman O, Anttila S, Roivas M, Lehtimäki T, Leinonen E (2003). Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 23:429-434.

Literaturverzeichnis

- Illi A, Kampman O, Hanninen K, Anttila S, Mattila KM, Katila H, Rontu R, Hurme M, Lehtimäki T, Leinonen E (2007). Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype and response to antipsychotic medication in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 22:211-215.
- Inada T, Nakamura A, Iijima Y (2003). Relationship Between Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism and Treatment-Resistant Schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 120B:35-39.
- Inamo Y, Hiyoshi K, Hanawa Y, Okuni M (1991). Precocious puberty caused by an hCG-producing tumor of the septum pellucidum. *Acta Paediatr Jpn* 33:681-684.
- Innocenti GM, Ansermet F, Parnas J (2003). Schizophrenia, neurodevelopment and corpus callosum. *Mol Psychiatry* 8:261-274.
- Iritani S, Kuroki N, Ikeda K, Kazamatsuri H (1999). Calbindin immunoreactivity in the hippocampal formation and neocortex of schizophrenics. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 23:409-421.
- Ishikawa M, Mizukami K, Iwakiri M, Hidaka S, Asada T (2004). Immunohistochemical and immunoblot study of GABA_A α 1 and B/23 subunits in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Res* 50:77-84.
- Ivanov D, Kirov G, Norton N, Williams HJ, Williams NM, Nikolov I, Tzvetkova R, Stambolova SM, Murphy KC, Toncheva D, Thapar A, O'Donovan MC, Owen MJ (2003). Chromosome 22q11 deletions, velo-cardio-facial syndrome and early-onset psychosis. *Br J Psychiatry* 183:409-413
- Jablensky A (1995). Schizophrenia: recent epidemiologic Issues. *Epidemiol Rev* 17:10-20.
- Jacobsen LK, Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Rajapakse JC, Frazier JA, Kaysen D, Lenane MC, McKenna K, Gordon CT, Rapoport JL (1996). Temporal lobe morphology in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:355-361.
- Jacobsen LK, Giedd JN, Berquin PC, Krain AL, Hamburger SD, Kumra S, Rapoport JL (1997). Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154:1663-1669.
- Jakob H, Beckmann H (1994). Circumscribed malformation and nerve cell alterations in the entorhinal cortex of schizophrenics. Pathogenetic and clinical aspects. *J Neural Transm [Gen Sect]* 98:83-106.
- Jakab RL, Leranath C (1990). Catecholaminergic, GABAergic, and hippocampal innervation of GABAergic "somatospiny" neurons in the rat lateral septal area. *J Comp Neurol* 302:305-321.
- James AC, James S, Smith DM, Javaloyes A (2004). Cerebellar, prefrontal cortex, and thalamic volumes over two points in adolescent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:1023-1029.
- Jann MW (2004). Implications for atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: neurocognition effects and a neuroprotective hypothesis. *Pharmacotherapy* 24:1759-1783.

Literaturverzeichnis

- Jarrott B (1971). Occurrence and properties of catechol-O-methyl transferase in adrenergic neurons. *J Neurochemistry* 18:17-27.
- Javitt DC (2007). Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, *N*-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 78:69-108.
- Javitt DC (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 47: 4-16.
- Jay TM, Rochier C, Hotte M, Naudon L, Gurden H, Spedding M (2004). Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses is impaired by loss of dopamine and stress: importance for psychiatric diseases. *Neurotox Res* 63:233-244.
- Jentsch JD, Redmond DE Jr, Elsworth JD, Taylor JR, Youngren KD, Roth RH (1997). Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science* 277:953-955.
- Jentsch JD, Roth RH, Taylor JR (2000). Role for dopamine in the behavioural functions of the prefrontal corticostriatal system: implications for mental disorders and psychotropic drug action. *Prog Brain Res* 126:433-453.
- Jessen F, Scheef L, Germeshausen L, Tawo Y, Kockler M, Kuhn K-U, Maier W, Schild HH, Heun R (2003). Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia Patients. *Am J Psychiatry* 160:1305-1312.
- Jeste DV, Lohr JB (1989). Hippocampal Pathologic Findings in Schizophrenia. A Morphometric Study. *Arch Gen Psychiatry* 46:1019-1024.
- Jiang H, Xie T, Ramsden DB, Ho SL (2003). Human catechol-*O*-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacol* 45:1011-1018.
- Jinno S, Kosaka T (2002). Immunocytochemical characterization of hippocampal septal projecting GABAergic nonprincipal neurons in the mouse brain. *Brain Res* 945:219-231.
- Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM (2002). Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17:880-889.
- Johnson DA, Zamboni NJ, Gibbs RB (2002). Selective lesion of cholinergic neurons in the medial septum by 192 IgG-saporin impairs learning in a delayed matching to position T-maze paradigm. *Brain Res* 943:132-141.
- Johnson J (1969). Organic Psychosyndromes due to Boxing. *Br J Psychiatry* 115:45-53.
- Johnstone EC, Owens DGC, Bydder GM, Colter N, Crow JT, Frith CD (1989a). The spectrum of structural brain changes in schizophrenia: age of onset as a predictor for cognitive and clinical impairments and their cerebral correlates. *Psychol Med* 19:91-103.

Literaturverzeichnis

- Johnstone EC, Owens DGC, Crow TJ, Frith CD, Alexandropoulos K, Bydder G, Colter N (1989b). Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:736-741.
- Jones EG (1997). Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:483-501.
- Jones G, Zammit S, Norton N, Hamshere ML, Jones SJ, Milham C, Sanders RD, McCarthy GM, Jones LA, Cardno AG, Gray M, Murphy KC, Owen MJ (2001). Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase. *Br J Psychiatry* 179:351-355.
- Jones I, Craddock N (2001). Candidate gene studies of bipolar disorder. *Ann Med* 33:248-256.
- Jönsson SAT, Luts A, Guldborg-Kjaer N, Öhman R (1999). Pyramidal neuron size in the hippocampus of schizophrenics correlates with total cell count and degree of cell disarray. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249:169-173.
- Joober R, Gauthier J, Lal S, Bloom D, Lalonde P, Rouleau G, Benkelfat C, Labelle A (2002). Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 59:662.
- Jou H-J, Shyu M-K, Wu S-K, Chen S-M, Su C-H, Hsieh F-J (1998). Ultrasound measurement of the fetal cavum septi pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12:419-421.
- Joyal CC, Laasko MP, Tiihonen J, Syvälahti E, Vilkmann H, Laasko A, Aalakare B, Rääköläinen V, Salokangas RKR, Hietala J (2003). The amygdala and schizophrenia: a volumetric magnetic resonance study in first-episode neuroleptic-naive patients. *Biol Psychiatry* 54:1302-1304.
- Joyce JN, Lexow N, Bird E, Winokur A (1988). Organization of dopamine D1 and D2 receptors in human striatum: receptor autoradiographic studies in Huntington's disease and schizophrenia. *Synapse* 2:546-557.
- Jurewicz I, Owen RJ, O'Donovan MC, Owen MJ (2001). Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacology* 11:395-398.
- Jurjus GJ, Nasrallah HA, Brogan M, Olson SC (1993a). Developmental brain anomalies in schizophrenia and bipolar Disorder: a controlled MRI study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosciences* 5:375-378.
- Jurjus GJ, Nasrallah HA, Olson SC, Schwarzkopf SB (1993b). Cavum septum pellucidum in schizophrenia, affective disorder and healthy controls: a magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 23:319-322.
- Kaakkola S, Mannisto PT, Nissinen E (1987). Striatal membrane-bound and soluble catechol-O-methyltransferase after selective neuronal lesions in the rat. *J Neural Transm* 69:221-228.
- Käenmäki M, Tammimäki A, Myöhänen T, Pakarinen K, Amberg C, Karayiorgou M, Gogos JA, Männisto PT (2010). Quantitative role of COMT in dopamine clearance in the prefrontal cortex of freely moving rats. *J Neurochem* 114:1745-1755.

Literaturverzeichnis

- Kaiya H, Namba M, Yoshida H, Nakamura S (1982). Plasma glutamate decarboxylase activity in neuropsychiatry. *Psychiatry Res* 6:335-343.
- Kalkman HO, Loetscher E (2003). GAD₆₇: the link between the GABA-deficit hypothesis and the dopaminergic- and glutamatergic theories of psychosis. *J Neural Transm* 110:803-812.
- Kalus P, Senitz D, Beckmann H (1997). Altered distribution of parvalbumin-immunoreactive local circuit neurons in the anterior cingulate cortex of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 75:49-59.
- Kalus P, Senitz D, Beckmann H (1999). Disturbances of corticogenesis in schizophrenia: morphological findings provide new evidence for the maldevelopmental hypothesis. *Neuropsychobiology* 40:1-13.
- Kalus P, Müller TJ, Zuschratter W, Senitz D (2000). The dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons in schizophrenic patients. *Neuroreport* 11:3621-3625.
- Kalus P, Buri C, Slotboom J, Gralla J, Remonda L, Dierks T, Strik WK, Schroth G, Kiefer C (2004). Volumetry and diffusion tensor imaging of hippocampal subregions in schizophrenia. *Neuroreport* 15:867-871.
- Kalus P, Slotboom J, Gallinat J, Wiest R, Ozdoba C, Federspiel A, Strik WK, Buri C, Schroth G, Kiefer C (2005). The amygdale in schizophrenia: a trimodal magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 375:151-156.
- Kamat SA, Rajagopalan K, Pethick N, Willey V, Bullano M, Hassan M (2008). Prevalence and humanistic impact of potential misdiagnosis of bipolar disorder among patients with major depressive disorder in a commercially insured population. *J Manag Care Pharm* 14:632-642.
- Kanaya T, Okatani H, Hagiwara Y, Fukumori R, Goshima Y, Kubo T (2003). Projections from the caudal part to the rostral part of the lateral septal area mediate blood pressure increase. *Brain Res Bull* 61:505-510.
- Kaplan GP, Hartman BK, Creveling CR (1979). Immunohistochemical demonstration of catechol-O-methyltransferase in mammalian brain. *Brain Res* 167:241-250.
- Kapur S, Remington G (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:466-476.
- Kapur S, Mamo D (2003). Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D₂ receptors. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* 27:1081-1090.
- Karayiorou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, Gos A, Nestadt G, Wolyniec PS, Lasseter VK, Eisen H, Childs B, Kazazian HH, Kucherlapati R, Antonarakis SE, Pulver AE, Housman DE (1995). Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:7612-7616.

Literaturverzeichnis

- Karayorgou M, Gogos JA, Galke BL, Wolyniec PS, Nestadt G, Antonarakis SE, Kazazian HH, Housman DE, Pulver AE (1998). Identification of sequence variants and analysis of the role of the catechol-O-methyltransferase gene in schizophrenia susceptibility. *Biol Psychiatry* 43:425-431.
- Karayorgou M, Gogos JA (2004). The molecular genetics of the 22q11-associated schizophrenia. *Mol Brain Res* 132:95-104.
- Karege F, Schwald M, Kouaissi RE (2004). Drug-induced decrease of protein kinase A activity reveals alteration in BDNF expression of bipolar affective disorder. *Neuropsychopharmacology* 29:805-812.
- Karhunen T, Tilgmann C, Ulmanen I, Panula P (1995a). Neuronal and non-neuronal catechol-O-methyltransferase in primary cultures of rat brain cells. *Int J Dev Neurosci* 13: 825-834.
- Karhunen T, Tilgmann C, Ulmanen I, Panula P (1995b). Catechol-O-methyltransferase (COMT) in rat brain: immunoelectron microscopic study with an antiserum against rat recombinant COMT protein. *Neurosci Lett* 187: 57-60.
- Karlsson P, Farde L, Halldin C, Sedvall G (2002). PET study of D₁ dopamine receptor binding in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:761-767.
- Karolewicz B, Maciag D, O'Dwyer, Stockmaier CA, Feyissa AM, Rajkowska G (2010). Reduced level of glutamic acid decarboxylase-67 kDa in the prefrontal cortex in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:411-420.
- Karoum F, Chrapusta SJ, Egan MF (1994). 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J Neurochem* 63:972-979.
- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee, CU, Ciszewski AA, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (2003a). Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:156-164.
- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Onitsuka T, Toner SK, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (2003b). Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 60:1069-1077.
- Kasai K, McCarley RW, Salisbury DF, Onitsuka T, Demeo S, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME (2004). Cavum septi pellucidi in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: an MRI study. *Schizophr Res* 71:65-76.
- Kastner A, Anglade P, Bounaix C, Damier P, Javoy-Agid F, Bromet N, Agid Y, Hirsch EC (1994). Immunohistochemical study of catechol-O-methyltransferase in the human mesostriatal system. *Neuroscience* 62:449-457.

Literaturverzeichnis

Kates WR, Burnette CP, Bessette BA, Folley BS, Strunge L, Jabs EW, Pearlson GD (2004). Frontal and caudate alterations in velocardiofacial syndrome (deletion at chromosome 22q11.2). *J Child Neurol* 19:337-342.

Kates WR, Antshel K, Willhite R, Bessette BA, AbdulSabur N, Higgins AM (2005). Gender-moderated dorsolateral prefrontal reductions in 22q11.2 deletion syndrome: implications for risk for schizophrenia. *Child Neuropsychol* 11:73-85.

Kautzky R (1938). Über ependymahnliche Zellen an der Wand des Cavum septi pellucidi. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte* 108:560-561.

Kegeles LS, Shungu DC, Anjilvel S, Chan S, Ellis SP, Xanthopoulos E, Malaspina D, Gorman JM, Mann JJ, Laruelle M, Kaufmann CA (2000a). Hippocampal pathology in schizophrenia: magnetic resonance imaging and spectroscopy studies. *Psychiatry Res* 98:163-175.

Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, Cooper TB, Carlsson A, Laruelle M (2000b). Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48:627-640.

Keilhoff G, Becker A, Grecksch G, Wolf G, Bernstein H-G (2004). Repeated application of ketamine to rats induces changes in the hippocampal expression of parvalbumin, neuronal nitric oxide synthase and cFOS similar to those found in human schizophrenia. *Neuroscience* 126:591-598.

Keilhoff G, Becker A, Grecksch G, Bernstein H-G, Wolf G (2006). Cell proliferation is influenced by bulbectomy and normalized by imipramine treatment in a region-specific manner. *Neuropsychopharmacology* 31:1165-1176.

Kellendonk C, Simpson EH, Polan HJ, Malleret G, Vronskaya S, Winiger V, Moore H, Kandel ER (2006). Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron* 49:603-615.

Keller A, Castellanos FX, Vaituzis A, Jeffries NO, Giedd JN, Rapoport JL (2003). Progressive loss of cerebellar volume in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:128-133.

Kelly D, Goldberg R, Wilson D, Lindsay E, Carey A, Goodship J, Burn J, Cross I, Shprintzen RJ, Scambler PJ (1993). Confirmation that the velo-cardio-facial syndrome is associated with haplo-insufficiency of genes at chromosome 22q11. *Am J Med Genet* 45:308-312.

Kelly D, Goldberg R, Wilson D, Lindsay E, Carey A, Goodship J, Burn J, Cross I, Shprintzen RJ, Scambler PJ (1993). Confirmation That the Velo-Cardio-Facial Syndrome Is Associated With Haplo-Insufficiency of Genes at Chromosome 22q11. *American Journal of Medical Genetics* 45:308-312.

Kelsoe JR, Spence MA, Leotscher E, Foguet M, Sadovnick AD, Remick RA, Flodman P, Khristich J, Mroczkowski-Parker Z, Brown JL, Masser D, Ungerleider S, Rapaport MH, Wishart WL, Luebbert H (2001). A genome survey indicates a possible susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 22. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:585-590.

Literaturverzeichnis

Kemble ED, Strand MH (1977). Effect of septal lesions on the acquisition of three tasks requiring jumping or rearing responses. *Beh Biology* 20:387-397.

Kemether E, Buchsbaum MS, Byne W, Hazlett EA, Haznedar M, Brickman AM, Platholi J, Bloom R (2003). Magnetic resonance imaging of mediodorsal, pulvinar, and centromedian nuclei of the thalamus in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60:983-991.

Kempermann G (2002). Regulation of adult hippocampal neurogenesis—implications for novel theories of major depression. *Bipolar Disord* 4:17-33.

Kempermann G, Kronenberg G (2003). Depressed new neurons?—Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry* 54:499-503.

Kempton MJ, Stahl D, Williams SC, DeLisi LE (2010). Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res* 120:54-62.

Kendi M, Kendi ATK, Lehericy S, Ducros M, Lim KO, Ugurbil K, Schulz SC, White T (2008). Structural and diffusion tensor imaging of the fornix in childhood – and adolescent-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:826-832.

Kermer P, Naumann T, Bender R, Frotscher M (1995). Fate of GABAergic septohippocampal neurons after fimbria-fornix transection as revealed by in situ hybridization for glutamate decarboxylase mRNA and parvalbumin immunocytochemistry. *J Comp Neurology* 362:385-399.

Keshavan MS, Rosenberg D, Sweeney JA, Pettegrew JW (1998). Decreased caudate volume in neuroleptic-naïve psychotic patients. *Am J Psychiatry* 155:774-778.

Keshavan MS, Dick E, Mankowski I, Harenski K, Montrose DM, Diwadka V, DeBellis M (2002a). Decreased left amygdale and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 58:173-183.

Keshavan MS, Jayakumar PN, Diwadkar VA, Singh A (2002b). Cavum septi pellucidi in first-episode patients and young relatives at risk for schizophrenia. *CNS Spectrums* 7:155-158.

Kilts CD (2001). The changing roles and targets for animal models of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50:845-855.

Kim JH, Tien RD, Felsberg GJ, Osumi AK, Lee N (1995). Clinical significance of asymmetry of the fornix and mamillary body on MR in hippocampal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 16:509-515.

Kim JS, Chang M-Y, Yu IT, Kim JH, Lee S-H, Lee Y-S, Son H (2004). Lithium selectively increases neuronal differentiation of hippocampal neural progenitor cells both in vitro and in vivo. *J Neurochem* 89:324-336.

Kim KJ, Peterson BS (2003). Cavum septi pellucidi in Tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 54:76-85.

Literaturverzeichnis

- Kim MJ, Lyoo IK, Dager SR, Friedman SD, Chey J, Hwang J, Lee Y-J, Dunner DL, Renshaw PF (2007). The occurrence of cavum septi pellucidi enlargement is increased in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 9:274-280.
- Kim YB, Jang J, Chung Y-M, Baeg EH, Kim HT, Mook-Jung I, Kim SU, Jung MW, Chung Y-K (2001). Haloperidol and clozapine increase neural activity in the rat prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 298:217-221.
- Kimber WL, Hsieh P, Hirotsune S, Yuva-Paylor L, Sutherland HF, Chen A, Ruiz-Lozano P, Hoogstraten-Miller SL, Chien KR, Paylor R, Scamberl PJ, Wynshaw-Boris A (1999). Deletion of 150 kb in the minimal DiGeorge/velocardiofacial syndrome critical region in mouse. *Hum Mol Genet* 8:2229-2237.
- King FA (1958). Effects of septal and amygdaloid lesions on emotional behaviour and conditioned avoidance responses in the rat. *J Nerv Ment Dis* 126:57-63.
- King FA (1959). Relationship of the "septal syndrome" to genetic differences in emotionality in the rat. *Psychol Rep* 5:11-17.
- Kirkpatrick B, Litman D, Kim J, Vladar K, Breier A, Buchanan RW (1997). Failure of fusion of the septum pellucidum and the heterogeneity of Schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 185:639-641.
- Knable MB (1999). Schizophrenia and bipolar disorder: findings from studies of the Stanley Foundation Brain Collection. *Schizophr Res* 39:149-152.
- Knable MB, Hyde TM, Murray AM, Herman MM, Kleinman JE (1996). A postmortem study of frontal cortical dopamine D1 receptors in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls. *Biol Psychiatry* 40:1191-1199.
- Knable MB, Barci BM, Webster MJ, Meador-Woodruff J, Torrey EF (2004). Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: post-mortem finding from the Stanley Neuropathology Consortium. *Mol Psychiatry* 9:609-620.
- Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, Evans D, Wilber K, Smith JK, Hamer RM, Lin W, Gerig G, Gilmore JH (2008). A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J Neurosci* 28:12176-12182.
- Known JS, Shenton ME, Hirayasu Y, Salisbury DF, Fischer IA, Dickey CC, Yurgelun-Todd D, Tohen M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (1998). MRI study of cavum septi pellucidi in schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 155:509-515.
- Kocer N, Kantarci F, Mihmalli I, Islak C, Cokyuksel O (2000). Spontaneous regression of a cyst of the cavum septi pellucidi. *Neuroradiology* 42:360-362.
- Kodama M, Fujioka T, Duman RS (2004). Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psychiatry* 56:570-580.

Literaturverzeichnis

- Kodama M, Russell DS, Duman RS (2005). Electroconvulsive seizures increase the expression of MAP kinase phosphatases in limbic regions of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 30:360-371.
- Koh PO, Bergson C, Undie AS, Goldman-Rakic PS, Lidow MS (2003). Up-regulation of the D1 dopamine receptor-interacting protein, calcyon, in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60:311-319
- Köhler C, Chan-Palay V (1983). Distribution of gamma aminobutyric acid containing neurons and terminals in the septal area. *Anat Embryol* 167:53-65.
- Köhler C, Chan-Palay V, Wu JY (1984). Septal neurons containing glutamic acid decarboxylase immunoreactivity project to the hippocampal region in the rat brain. *Anat Embryol* 169:41-44.
- Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA (2008). Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord* 10:1-37.
- Kondziella D, Brenner E, Eyjolfsson EM, Markinhuhta KR, Carisson ML, Sonnewald U (2006). Glial-neuronal interactions are impaired in the schizophrenia model of repeated MK801 Exposure. *Neuropsychopharmacology* 31:1880-1887.
- Kondziella D, Brenner E, Eyjolfsson EM, Sonnewald U (2007). How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia? *Neurochem Inter* 50:291-301.
- Konradi C, Heckers S (2001). Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50:729-742.
- Konradi C, Heckers S (2003). Molecular aspects of glutamate dysregulation implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Thera* 97:153-179.
- Kopelman A, Andreasen NC, Nopoulos P (2005). Morphology of the anterior cingulate gyrus in patients with schizophrenia: relationship to typical neuroleptic exposure. *Am J Psychiatry* 162:1872-1878.
- Kornhuber J, Schultz A, Wiltfang J, Meineke I, Gleiter CH, Zochling R, Boissl K-W, Leblhuber F, Riederer P (1999). Persistence of haloperidol in human brain tissue. *Am J Psychiatry* 156:885-890.
- Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP (1999). Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol-O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)* 88:628-633.
- Kotter E (1936). Über das Cavum septi pellucidi und andere Veränderungen des Septum pellucidum. *Nervenarzt* 9:392-401.
- Kovalenko S, Bergmann A, Schneider-Axmann T, Ovary I, Majtenyi K, Havas L, Honer WG, Bogerts B, Falkai P (2003). Regio entorhinalis in schizophrenia: more evidence for migrational disturbances and suggestions for a new biological hypothesis. *Pharmacopsychiatry* 36:5158-5161.

Literaturverzeichnis

- Krauss JK, Mohadjer M, Milios E, Scheremet R, Mundinger F (1991). Image-directed stereotactic drainage of the symptomatic cavum septi pellucidi et vergae. *Neurochirurgia* 34:57-61.
- Kreczmanski P, Heinsen H, Mantua V, Woltersdorf F, Masson T, Ulfing N, Schmidt-Kastner R, Korr H, Steinbusch HWM, Hof PR, Schmitz C (2007). Volume, neuron density and total neuron number in five subcortical regions in schizophrenia. *Brain* 130: 678-692.
- Kremer I, Pinto M, Murad I, Muhaheed M, Bannoura I, Muller DJ, Schulze TG, Reshef A, Blanaru M, Gathas S, Goichman R, Rietschel M, Dobrusin M, Bachner-Melman R, Nemanov L, Belmaker RH, Waier W, Ebstein RP (2003). Family-based and case-control study of catechol-O-methyltransferase in schizophrenia among Palestinian Arabs. *Am J Med Genet B Neuropsych Genet* 119B:35-39.
- Krimer LS, Herman MM, Saunders RC, Boyd JC, Hyde TM, Carter JM, Kleinman JE, Weinberger DR (1997). A qualitative and quantitative analysis of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Cereb Cortex* 7: 732-739.
- Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Figiel GS, Husain MM, Shah SA, Na C, Boyko OB, McDonald WM, Nemeroff CB, Ellinwood EH (1991). Hippocampal abnormalities in depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3:387-391.
- Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Maier SE, Frumin M, Nestor PG, Salisbury DF, Kikinis R (2002). Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion imaging study. *Am J Psychiatry* 159:813-820.
- Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME (2003). Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion imaging study. *Biol Psychiatry* 54:1171-1180.
- Kubicki M, Park H, Westin CF, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE, Niznikiewicz M, Connor EE, Levitt JJ, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME (2005). DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage* 26:1109-1118.
- Kuhn MJ, Swenson LC, Youssef HT (1993). Absence of the septum pellucidum and related disorders. *Comp Med Imag Graphics* 17:137-147.
- Kulynch JJ, Vladar K, Jones DW, Weinberger DL (1996). Superior temporal gyrus volume in schizophrenia: a study using MRI morphometry assisted by surface rendering. *Am J Psychiatry* 153:50-56.
- Kumar A, Bilker W, Jin Z, Udupa J (2000). Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacology* 22:264-274.
- Kumar R, Woo MA, Birrer BV, Macey PM, Fonarow GC, Hamilton MA, Harper RM (2009). Mammillary bodies and fornix fibers are injured in heart failure. *Neurobiol Dis* 33:236-242.

Literaturverzeichnis

- Kumra S, Ashtari M, McMeniman M, Vogel J, Augustin R, Becker DE, Nakayama E, Gyato K, Kane JM, Lim K, Szeszko P (2004). Reduced frontal white matter integrity in early-onset schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 55:1138-1145.
- Kunugi H, Vallada HP, Sham PC, Hoda F, Arranz MJ, Li T, Nanko S, Murray RM, McGuiffin P, Owen M, Gill M, Collier DA (1997). Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr Genet* 7:97-101.
- Kurachi M (2003). Pathogenesis of schizophrenia: part II. Tempero-frontal two step, hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 57: 9-15.
- Kuzniecky R, Bilir E, Gilliam F, Faught E, Martin R, Hugg J (1999). Quantitative MRI in temporal lobe epilepsy. Evidence for fornix atrophy. *Neurology* 53:496-501.
- Kuroki N, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Ersner-Hershfield, H, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (2006a). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry* 163:2103-2110.
- Kuroki N, Kubicki M, Nestor PG, Salisbury DF, Park H-J, Levitt JJ, Woolston S, Frumin M, Niznikiewicz M, Westin C-F, Maier SE, McCarley RW, Shenton ME (2006b). Fornix integrity and hippocampal volume in male schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 60:22-31.
- Kwon JS, Shenton ME, Hirayasu Y, Salisbury DF, Fischer IA, Dickey CC, Yurgelun-Todd D, Tohen M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (1998). MRI study of cavum septi pellucidi in schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 155:509-515.
- Laakso MP, Tiihonen J, Syvalahti E, Vilkmann H, Laakso A, Alakare B, Rääkköläinen V, Salokangas RKR, Koivisto E, Hietala J (2001). A morphometric MRI study of the hippocampus in first-episode, neuroleptic-naïve schizophrenia. *Schizophr Res* 50:3-7.
- Laakso A, Vilkmann H, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Syvalahti E, Salokangas RKR, Hietala J (2002). Sex Differences in Striatal Presynaptic Dopamine Synthesis Capacity in Healthy Subjects. *Biol Psychiatry* 52:759-763.
- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6:243-250.
- Lahti RA, Roberts RC, Cochrane EV, Primus RJ, Gallager DW, Conley RR, Tamminga CA (1998). Direct determination of dopamine D₄ receptors in normal and schizophrenic post-mortem brain tissue: a [³H]NGD-94-1 study. *Mol Psychiatry* 3:528-533.
- Laine E (1980). Les tumeurs trigono-septales. *Neurochirurgie* 26:247-278.

Literaturverzeichnis

Lakhan SE, Vieira KF (2009). Schizophrenia pathophysiology: are we any closer to a complete model? *Ann Gen Psychiatry* 8:12.

Lalonde FM, Martin A, Myslobodsky M (1996). Increased prevalence of septal cavitation in a nonschizophrenic sample: an MRI study of HIV-infected individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:47-53.

Lammers C-H, Doraiswamy PM, Husain MM, Figiel GS, Lurie SN, Boyko OB, Ellinwood EH Jr, Nemeroff CB, Krishnan KRR (1991). MRI of corpus callosum and septum pellucidum in depression. *Biol Psychiatry* 29:300-301.

Lamprea MR, Cardenas FP, Silveira R, Walsh TJ, Morato S (2003). Effects of septal cholinergic lesion on rat exploratory behaviour in an open-field. *Brazil J Med Biol Res* 36:233-238.

Lancon JA, Haines DE, Raila FA, Parent AD, Vedanarayanan VV (1996). Expanding cyst of the septum pellucidum. *J Neurosurg* 85:1172-1134.

Lang DJ, Kopala LC, Vidorpe RA, Rui Q, Smith GN, Goghari VM, Honer WG (2001). An MRI study of basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 158:625-631.

Lang DJ, Kopala LC, Vidorpe RA, Rui Q, Smith GN, Goghari VM, Lapointe JS, Honer WG (2004). Reduced basal ganglia volumes after switching to olanzapine in chronically treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:1829-1836.

Lang UE, Puls I, Muller DJ, Strutz-Seebohm N, Gallinat J (2007). Molecular mechanisms of schizophrenia. *Cell Physiol Biochem* 20:687-702.

Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A (2003). Glutamate, dopamine, and schizophrenia from pathophysiology to treatment. *Ann NY Acad Sci* 1003:138-158.

Laubenthal F (1937). Über Veränderungen des Septum pellucidum. *Nervenarzt* 10:401-11.

Lauer M, Beckmann H, Senitz D (2003). Increased frequency of dentate granule cells with basal dendrites in the hippocampal formation of schizophrenics. *Psychiatry Res* 122:89-97.

Lauer M, Johannes S, Fritzen S, Senitz D, Riederer P, Reif A (2005). Morphological abnormalities in nitric-oxide-synthase-positive striatal interneurons of schizophrenic patients. *Neuropsychobiol* 52:111-117.

Lauer M, Senitz D, Beckmann H (2001). Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm* 108:645-660.

Lawrie SM, Abukmeil SS (1998). Brain abnormality in Schizophrenia: a systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 172:110-120.

Lawrie SM, Whalley HC, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, Rimmington JE, Best JK, Owens DGC, Johnstone EC (1999). Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 353:30-33.

Literaturverzeichnis

- Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SB, Kestelman JN, Donnelly L, Miller P, Best JJK, Owens DGC, Johnstone EC (2001). Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49:811-823.
- Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SB, Kestelman JN, Miller P, Best JJK, Owens DGC, Johnstone EC (2002). Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic syndrome. *Br J Psychiatry* 181:138-143.
- Lawrie SM, Whalley HC, Job DE, Johnstone EC (2003). Structural and functional abnormality of the amygdala in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 985:445-460.
- Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM, Cunningham-Owens DG, Johnstone EC (2008). Neuroimaging and molecular genetics of schizophrenia: pathophysiological advances and therapeutic potential. *Br J Pharmacol* 153:S120-S124.
- Lawson SN, May MK, Williams TH (1977). Prenatal neurogenesis in the septal region of the rat. *Brain Res* 129:147-151.
- Le Pen G, Grottick AJ, Higgins GA, Martin JR, Jenck F, Moreau JL (2000). Spatial and associative learning deficits induced by neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats: further evaluation of an animal model of schizophrenia. *Beh Pharmacol* 11:257-268.
- Le Pen G, Kew J, Alberati D, Borroni E, Heitz MP, Moreau JL (2003). Prepulse inhibition deficits of the startle reflex in neonatal ventral hippocampal-lesioned rats: reversal by glycine and a glycine transporter inhibitor. *Biol Psychiatry* 54:1162-1170.
- Leask SJ, Crow TJ (2005). Lateralization of verbal ability in pre-psychotic children. *Psychiatry Res* 136:35-42.
- Lee BH, Kim YK (2008). Reduced plasma nitric oxide metabolites before and after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia compared to controls. *Schizophr Res* 104:36-43.
- Lee SI, Jung H-Y, Kim S-H, Kim DK, Mok J (2003). Midline brain anomalies in a young schizophrenic patient with 22q11 deletion syndrome. *Schizophr Res* 60:323-325.
- Leng A, Feldon J, Ferger B (2004). Long-term social isolation and medial prefrontal cortex: dopaminergic and cholinergic neurotransmission. *Pharmacol Biochem Behav* 77:371-379.
- Lenox RH, Wang L (2003). Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks. *Mol Psychiatry* 8:135-144.
- Lesch A, Bogerts B (1984). The Diencephalon in Schizophrenia: Evidence for Reduced Thickness of the Periventricular Grey Matter. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 234:212-219.
- Levitt JG, Blanton RE, Caplan R, Asarnow R, Guthrie D, Toga AW, Capetillo-Cunliffe L, McCracken JT (2001). Medial temporal lobe in childhood-onset schizophrenia. *Psychiatry Res*. 108:17-27.

Literaturverzeichnis

- Levitt JJ, McCarley RW, Dickey CC, Voglmaier MM, Niznikiewicz MA, Seidman LJ, Hirayasu Y, Ciszewski AA, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME (2002). MRI Study of caudate nucleus volume and its cognitive correlates in neuroleptic-naïve patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 159:1190-1197.
- Levitt JJ, McCarley RW, Nestor PG, Petrescu C, Donnino R, Hirayasu Y, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME (1999). Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive Correlates. *Am J Psychiatry* 156:1105-1107.
- Lewis DA (2000). GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31:270-276.
- Lewis DA, Akil M (1997). Cortical dopamine in schizophrenia: strategies for postmortem studies. *J Psychiatr Res* 31:175-195.
- Lewis DA, Cruz DA, Melchitzky DS, Pierri JN (2001). Lamina-specific deficits in parvalbumin immunoreactive varicosities in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia: evidence for fewer projections from the thalamus. *Am J Psychiatry* 158:1411-1422.
- Lewis DA, Glantz LA, Pierri JN, Sweet RA (2003). Altered cortical glutamate neurotransmission in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 1003:102-112.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005). Cortical Inhibitory Neurons and Schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 6:312-324.
- Lewis DA, Volk DW, Hashimoto T (2004). Selective alterations in prefrontal cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: a novel target for the treatment of working memory dysfunction. *Psychopharmacology* 174:143-150.
- Lewis SW, Mezey GC (1985). Clinical correlates of septum pellucidum cavities: an unusual association with psychosis. *Psychol Med* 15:43-54.
- Li T, Ball D, Zhao J, Murray RM, Liu X, Sham PC, Collier DA (2000). Family-based linkage disequilibrium mapping using SNP marker haplotypes: application to a potential locus for schizophrenia at chromosome 22q11. *Mol Psychiatry* 5:77-84.
- Li Y-H, Ku Y-H (2002). Involvement of rat lateral septum-acetylcholine pressor system in central amygdaloid nucleus-emotional pressor circuit. *Neurosci Lett* 323:60-64.
- Liao J, Kochilas L, Nowotschin S, Arnold JS, Aggarwal VS, Epstein JA, Brown MC, Adams J, Morrow BE (2004). Full spectrum of malformations in velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome mouse models by latering *Tbx1* dosage. *Hum Mol Genet* 13:1577-1585.
- Liao RM, Yeh CC (2000). Influences on water intake in the rat after lesions of the septal subareas. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 24:26-32.

Literaturverzeichnis

Liber AF (1938). Dilated cavum septi pellucidi and juxtaventricular cavities. *Acta Neerlandica morphologicae et pathologicae* 2:4-19.

Lidow MS, Goldman-Rakic PS (1994). A common action of clozapine, haloperidol, and remoxipride on D₁- and D₂-dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4353-4356.

Lidow MS, Elsworth JD, Goldman-Rakic PS (1997). Down-regulation of the D1 and D5 dopamine receptors in the primate prefrontal cortex by chronic treatment with antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 281:597-603.

Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R (2001). Longitudinal Study of Brain Morphology in First Episode Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49:487-499.

Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RSE, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, Tohen M (2005). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 62:361-370.

Lillrank SM, Lipska BK, Bachus SE, Wood GK, Weinberger DR (1996). Amphetamine-induced *c-fos* mRNA expression is altered in rats with neonatal ventral hippocampal damage. *Synapse* 23:292-301.

Lim KO, Rosenbloom MJ, Faustman WO, Sullivan EV, Pfefferbaum A (1999). Cortical gray matter deficit in patients with bipolar disorder. *Schizophr Res* 40:219-227.

Lindsay EA, Goldberg R, Jurecic V, Morrow B, Carlson C, Kucherlapati RS, Shprintzen, Baldini A (1995). Velo-cardio-facial syndrome: frequency and extent of 22q11 deletions. *Am J Med Genet* 57:514-522.

Lingärde B, Jonsson SAT, Luts A, Brun A (2000). Cerebellar abnormalities in mental illness. A study on Purkinje cell density in schizophrenic men. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9:21-25.

Liou JJ, Tsai SJ, Hong CJ, Wang YC, Lai IC (2001). Association analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenic patients in Taiwan. *Neuropsychobiology* 43:11-14.

Lipska BK, Jaskiw GE, Chrapusta S, Karoum F, Weinberger DR (1992). Ibotenic acid lesion of the ventral hippocampus differentially affects dopamine and its metabolites in the nucleus accumbens and prefrontal cortex in the rat. *Brain Res* 585:1-6.

Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR (1993). Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: A potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 9:67-75.

Lipska BK, Swerdlow NR, Geyer MA, Jaskiw GE, Braff DL, Weinberger DR (1995a). Neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats causes post-pubertal changes in prepulse inhibition of startle and its disruption by apomorphine. *Psychopharmacology* 122:35-43.

Lipska BK, Weinberger DR (1995b). Genetic variation in vulnerability to the behavioural effects of neonatal hippocampal damage in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:8906-8910.

Literaturverzeichnis

- Lipska BK, Al-Amin HA, Weinberger DR (1998). Excitotoxic lesions of the rat medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 19:451-464.
- Lipska BK, Weinberger DR (2000). To model a psychiatric disorder in animals: Schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 23:223-239.
- Lipska BK, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR (2001). BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 14:135-144.
- Lipska BK, Weinberger DR (2002). A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus. *Neurosci Res* 4:469-475.
- Lipska BK, Aultman JM, Verma A, Weinberger DR, Moghaddam B (2002a). Neonatal damage of the ventral hippocampus impairs working memory in the rat. *Neuropsychopharmacology* 27:47-54.
- Lipska BK, Halim ND, Segal PN, Weinberger DR (2002b). Effects of reversible inactivation of the neonatal ventral hippocampus on behavior in the adult rat. *J Neurosci* 22:2835-2842.
- Lipska BK, Lerman DN, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR (2003a). Gene expression in dopamine and GABA systems in an animal model of schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 18:391-402.
- Lipska BK, Lerman DN, Khaing ZZ, Weinberger DR (2003b). The neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia: effects on dopamine and GABA mRNA markers in the rat midbrain. *Eur J Neurosci* 18:3097-3104.
- Lipska BK, Luu S, Halim ND, Weinberger DR (2003c). Behavioral effects of neonatal and adult excitotoxic lesions of the mediodorsal thalamus in the adult rat. *Behav Brain Res* 141:105-111.
- Lipska BK (2004). Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 29:282-9.
- Liss L, Mervis L (1964). The ependymal lining of the cavum septi pellucidi: a histological and histochemical study. *J Neuropathol Exp Neurol* 23:355-367.
- Liu H, Abecasis GR, Heath SC, Knowles A, Demars S, Chen YJ, Roos JL, Rapoport JL, Gogos JA, Karayiorgou M (2002). Genetic variation in the 22q11 locus and susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:16859-16864.
- Liu L, Schulz C, Lee S, Reutiman TJ, Fatemi SH (2007). Hippocampal CA1 pyramidal cell size is reduced in bipolar disorder. *Cell Mol Neurobiol* 27:351-358.
- Lo W-S, Lau C-F, Xuan Z, Chan C-F, Feng G-Y, He L, Cao Z-C, Liu H, Luan Q-M, Xue H (2004). Association of SNPs and haplotypes in GABA_A receptor β_2 gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 9:603-608.

Literaturverzeichnis

- Lochhead RA, Parsey RV, Oquendo MA, Man JJ (2004). Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. *Biol Psychiatry* 55:1154-1162.
- Loftu M, Knight RT, Amaral DG (2000). An analysis of atrophy in the medial mammillary nucleus Following Hippocampal and Fornix Lesions in Humans and Nonhuman Primates. *Exp Neurol* 163:180-190.
- Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM (2002). Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 52:93-100.
- Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M (2009). Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. *J Affective Disord* 117:1-17.
- Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melen K, Julkunen I, Taskinen J (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34:4202-4210.
- Love JG, Camp JD, Eaton LM (1938). Symmetrical cerebral calcification, particularly of the basal ganglia, demonstrable roentgenologically, associated with cyst of the cavum septi pellucidi and cavum vergae. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 13:225-231.
- Lubar JF, Numan R (1973). Behavioural and physiological studies of septal function and related medial cortical structures. *Behav Biol* 8:1-25.
- Luck D, Malla AK, Joobar R, Lepage M (2010). Disrupted integrity of the fornix in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 119: 61-64.
- Luts A, Jönsson SAT, Guldberg-Kjaer N, Brun A (1998). Uniform abnormalities in the hippocampus of five chronic schizophrenic men compared with age-matched controls. *Acta Psychiatr Scand* 98:60-64.
- Lüttgen M, Ogren SO, Meister B (2004). Chemical identity of 5-HT_{2A} receptor immunoreactive neurons of the rat septal complex and dorsal hippocampus. *Brain Res* 1010:156-165.
- Lüttgen M, Ogren SO, Meister B (2005). 5-HT_{1A} receptor mRNA and immunoreactivity in the rat medial septum/diagonal band of Broca—relationships to GABAergic and cholinergic neurons. *J Chem Neuroanat* 29:93-111.
- Lynch MR (1992). Schizophrenia and the D1 receptor: focus on negative Symptoms. *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psychiat* 16:797-832.
- Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, Demopulos CM, Parow AM, Dager R, Friedman SD, Dunner DL, Renshaw PF (2004). Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 55:648-651.
- Ma J, Leung LS (2004). Schizophrenia-like behavioral changes after partial hippocampal kindling. *Brain Res* 997:111-118.

Literaturverzeichnis

Ma J, Shen B, Rajakumar N, Leung LS (2004). The medial septum mediates impairment of prepulse inhibition of acoustic startle induced by a hippocampal seizure or phencyclidine. *Behav Brain Res* 155:153-166.

Macedo CE, Angst MJ, Gounot D, Sandner G (2008a). Overshadowing in conditioned taste aversion or in conditioned emotional response after neonatal ventral hippocampal lesions in rats. *Behav Brain Res* 194:15-20.

Macedo CE, Sandner G, Angst MJ, Guiberteau T (2008b). Rewarded associative and instrumental conditioning after neonatal ventral hippocampus lesions in rats. *Brain Res* 1215:190-199.

MacGibbon GA, Lawlor PA, Bravo R, Dragunow M (1994). Clozapine and haloperidol produce a differential pattern of immediate early gene expression in rat caudate-putamen, nucleus accumbens, lateral septum and islands of Calleja. *Mol Brain Res* 23:21-32.

MacLaren Thompson I (1932). On the cavum septi pellucidi. *Journal of anatomy* 67:59-77.

MacMillan S, Szeszko PR, Moore GJ, Madden R, Lorch E, Ivey J, Banerjee SP, Rosenberg DR (2003). Increased amygdala: hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression. *J Child Adoles Psychopharmacol* 13:65-73.

MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:1387-1392.

Madonick MJ, Gilbert S, Stern WZ (1964). Partial agenesis of septum pellucidum with cave of septum pellucidum. *Arch neurol* 11 324-329.

Madsen TM, Yeh DD, Valentine GW, Duman RS (2005). Electroconvulsive seizure treatment increases cell proliferation in rat frontal cortex. *Neuropsychopharmacol* 30:27-34.

Maeda J, Suhara T, Okauchi T, Semba J (2003). Different roles of group I and group II metabotropic glutamate receptors on phencyclidine-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 336:171-174.

Mai JK, Assheuer J, Paxinos G (1997). Atlas of the human brain. *Academic Press Harcourt Brace & Company* San Diego London Boston New York Sydney Tokyo Toronto: S.154-S.185.

Malberg JE (2004). Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *J Psychiatr Neurosci* 29:196-205.

Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 159:652-654.

Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, Hershkovitz R, Lerman-Sagie T (2005). Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:42-49.

Literaturverzeichnis

- Mallard EC, Rehn A, Rees S, Tolcos M, Copolov D (1999). Ventriculomegaly and reduced hippocampal volume following intrauterine growth-restriction: implications for the aetiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 40:11-21.
- Mamah D, Wang L, Barch D, de Erausquin GA, Gado M, Csernansky JG (2007). Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophr Res* 89:59-71.
- Manaye KF, Lei D-L, Tizabi Y, Dávila-Garcia MI, Mouton, PR, Kelly PH (2005). 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.
- Manji HK, Moore GJ, Chen G (2000). Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS In Vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry* 61(suppl 9):82-96.
- Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, Gray NA, Zarate CA Jr, Charney DS (2003). Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 53:707-742.
- Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Seltén JP, Van Os J (1998). Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in the Netherlands. *Psychol Med* 28:871-879.
- Marner L, Soborg C, Pakkenberg B (2005). Increased volume of the pigmented neurons in the locus coeruleus of schizophrenic subjects. A stereological study. *J Psychiatric Res* 39:337-345.
- Marquis JP, Goulet S, Dore FY (2006). Neonatal lesions of the ventral hippocampus in rats lead to prefrontal cognitive deficits at two maturational stages. *Neuroscience* 140:759-767.
- Marquis JP, Goulet S, Dore FY (2008). Neonatal ventral hippocampus lesions disrupt extra-dimensional shift and alter dendritic spine density in the medial prefrontal cortex of juvenile rats. *Neurobiology of Learning and Memory* 90:339-346.
- Marsh L, Sullivan EV, Morrell M, Lim KO, Pfefferbaum A (2001). Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with chronic interictal psychosis. *Psychiatry Res*. 108:1-15.
- Martin MM, Horn KL, Kusman KJ, Wallace DG (2007). Medial septum lesions disrupt exploratory trip organization: evidence for septohippocampal involvement in dead reckoning. *Physiol Behav* 90:412-424.
- Marvan ML, Contreras CM (1993). Clomipramine Increases Firing Rate in Lateral Septal Neurons Related With Hippocampus. *Physiol & Behav* 54:13-18.
- Mas S, Bernardo M, Parellada E, Garcia-Rizo C, Gasso P, Alvarez S, Lafuente A (2009). *ARVCF* single marker and haplotypic association with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 133: 1064-1069.

Literaturverzeichnis

- Massana G, Salgado-Pineda P, Junque C, Perez M, Baeza I, Pons A, Massana J, Navarro V, Blanch J, Morer A, Mercader JM, Bernardo M (2005). Volume changes in gray matter in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 25:111-117.
- Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santianez R, Tordesillas-Gutierrez D, Gonzalez-Mandly A, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B (2009). A Neuregulin 1 Variant is associated with increased lateral ventricle volume in patients with first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 65:535-540.
- Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santianez R, Tordesillas-Gutierrez D, Gonzalez-Mandly A, Berja A, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B (2010). Additive effect of *NRG1* and *DISC1* genes on lateral ventricle enlargement in first episode schizophrenia. *Neuroimage* 53: 1016-1022.
- Mathew RJ, Partain CL, Prakash R, Kulkarni MV, Logan TP, Wilson WH (1985). A study of the septum pellucidum and corpus callosum in schizophrenia with MR imaging. *Acta psychiatr scand* 72:414-421.
- Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Pipe R, Murray R, Frangou S (2001). Structural imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49: 824-831.
- Matsumoto M, Kanno M, Togashi H, Ueno K-i, Otani H, Mano Y, Yoshioka M (2003a). Involvement of GABA_A receptors in the regulation of the prefrontal cortex on dopamine release in the rat dorsolateral striatum. *Eur J Pharmacol* 482:177-184.
- Matsumoto M, Weickert CS, Akil M, Lipska BK, Hyde TM, Herman MM, Kleinman JE, Weinberger DR (2003b). Catechol *O*-Methyltransferase mRNA Expression in Human and Rat Brain: Evidence for a Role in Cortical Neuronal Function. *Neuroscience* 116:127-137.
- Matsumoto M, Weickert CS, Beltaifa S, Kolachana B, Chen J, Hyde TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE (2003a). Catechol *O*-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 28: 1521-1530.
- Matsuoka Y, Nagamine M, Inagaki M, Yoshikawa E, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M, Hara E, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y (2006). Cavum septi pellucidi and intrusive recollections in cancer survivors. *Neuroscience Res* 56:344-346.
- Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, Kolachana B, Callicott JH, Weinberger DR (2003). Catechol *O*-methyltransferase *val¹⁵⁸-met* genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:6186-6191.
- Matute, C, Melone M, Vallejo-Illarramendi A, Conti F (2005). Increased expression of the astrocytic glutamate transporter GLT-1 in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Glia* 49:451-455.
- May F, Chen QC, Gilbertson MW, Shenton ME, Pitman RK (2004). Cavum septum pellucidum in monozygotic twins discordant for combat exposure: relationship to posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 55:656-658.

Literaturverzeichnis

Mazei MS, Pluto CP, Kirkbride B, Pehek EA (2002). Effects of catecholamine uptake blockers in the caudate-putamen and subregions of the medial prefrontal cortex of the rat. *Brain Res* 936:58-67.

Maziade M, Roy M-A, Chagnon YC, Cliché D, Fournier J-P, Montgrain N, Dion C, Lavalée J-C, Garneau Y, Gingras N, Nicole L, Pires A, Ponton A-M, Potvin A, Wallott H, Merette C (2005). Shared and specific susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder: a dense genome scan in Eastern Quebec families. *Mol Psychiatry* 10:486-499.

McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45:1099-1119.

McClure WO, Ishtoyan A, Lyon M (2004). Very mild stress of pregnant rats reduces volume and cell number in nucleus accumbens of adult offspring: some parallels to schizophrenia. *Dev Brain Res* 149:21-28.

McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, Weinberger DR (2006). Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Res* 148:121-132.

McDonald B, Highley JR, Walker MA, Herron BM, Esiri MM, Crow TJ (2000). Anomalous asymmetry of fusiform and parahippocampal gyrus gray matter in schizophrenia: a postmortem study. *Am J Psychiatry* 157:40-47.

McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S, Murray RM, Kennedy N (2004). Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 56:411-417.

McDonald C, Marshall N, Sham PC, Bullmore ET, Schulze K, Chapple B, Bramon E, Filbey F, Quraishi S, Walshe M, Murray RM (2006). Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry* 163:478-487.

McGowan BK, Hankins WG, Garcia J (1972). Limbic lesions and control of the internal and external environment. *Beh Biology* 7:841-852.

McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Queded D, Grasby P (2004). Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia. a positron emission tomographic [¹⁸F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry* 61:134-142.

McGuffin P, Tandon K, Corsico A (2003). Linkage and association studies of schizophrenia. *Curr Psychiatry Reports* 5:121-127.

McIntosh AM, Job DE, Moorhead TWJ, Harrison LK, Lawrie SM, Johnstone EC (2005). White matter density in patients with schizophrenia, bipolar disorder and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 58:254-257.

McIntosh AM, Job DE, Moorhead WJ, Harrison LK, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM (2006). Genetic liability to schizophrenia or bipolar disorder and its relationship to brain structure. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genet)* 141B:76-83.

Literaturverzeichnis

- McLenan H, Miller JJ (1974). Gamma-aminobutyric acid and inhibition in the septal nuclei of the rat. *J Physiol* 237:625-633.
- McMahon FJ, Simpson SG, McInnis MG, Badner JA, MacKinnon DF, DePaulo JR (2001). Linkage of bipolar disorder to chromosome 18q and the validity of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58:1025-1031.
- McNeil TF, Cantor-Graae E, Weinberger DR (2000). Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:203-212.
- McNaughton N, Gray JA (2000). Anxiolytic activation on the behavioural inhibition system implies multiple types of arousal contribute to anxiety. *J Affect Disord* 61:161-176.
- Meador-Woodruff JH, Clinton SM, Beneyto M, McCullumsmith RE (2003). Molecular abnormalities of the glutamate synapse in the thalamus in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 1003:75-93.
- Meador-Woodruff JH, Haroutunian V, Powchik P, Davidson M, Davis KL, Watson SJ (1997). Dopamine receptor transcript expression in striatum and prefrontal and occipital cortex. *Arch Gen Psychiatry* 54:1089-1095.
- Meisenzahl EM, Frodl T, Greiner J, Leinsinger G, Maaq KP, Heiss D, Hahn K, Hegerl U, Möller HJ (1999). Corpus callosum size in schizophrenia-a magnetic resonance imaging analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246:305-312.
- Meisenzahl EM, Zetsche T, Preuss U, Frodl T, Leinsinger G, Möller H-J (2002). Does the definition of borders of the planum temporale influence the results in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:1198-1200.
- Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J, Moller H-J (2007). The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 19:337-345.
- Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiihonen J, Viinamaki H, Karjalainen A-K, Lehtonen J (2000). Quantitative MRI of the hippocampus and amygdale in severe depression. *Psychol Med* 30:117-125.
- Meyer-Königsberg EM (1930). Die Erweiterung des Ventriculus septi pellucidi. *Archiv für Psychiatrie* 91:9-36.
- Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Egan MF, Weinberger DR, Berman KF (2005). Regionally specific disturbances of dorsolateral prefrontal-hippocampal connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 62:379-386.
- Miguel-Hidalgo JJ, Dubey P, Shao Q, Stockmeier C, Rajkowska G (2005). Unchanged packing density but altered size of neurofilament immunoreactive neurons in the prefrontal cortex in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res* 76:159-171.
- Miguel-Hidalgo JJ, Rajkowska G (2002). Morphological brain changes in depression. Can antidepressants reverse them? *CNS Drugs* 16:361-372.

Literaturverzeichnis

Miguel-Hidalgo JJ, Rajkowska G (2003). Comparison of prefrontal cell pathology between depression and alcohol dependence. *J Psychiatr Res* 37:411-420.

Miller JJ, Mogenson GJ (1971). Modulatory influences of the septum on lateral hypothalamic self stimulation. *Exp Neur* 33:671-683.

Mills NP, DelBello MP, Adler CM, Strakowski SM (2005). MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162:1530-1532.

Mirnic K, Lewis DA (2001). Genes and subtypes of schizophrenia. *Trends Mol Med* 7:281-283.

Mitchell CP, Grayson DR, Goldman MB (2005). Neonatal lesions of the ventral hippocampal formation alter GABA-A receptor subunit mRNA expression in adult rat frontal pole. *Biol Psychiatry* 57:49-55.

Mitchell RLC, Crow TJ (2005). Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere? *Brain* 128:963-978.

Mitchell SN, Yee BK, Feldon J, Gray JA, Rawlins JNP (2000). Activation of the retrohippocampal region in the rat causes dopamine release in the nucleus accumbens: disruption by fornix section. *Eur J Pharmacol* 407:131-138.

Mittleman G, Bratt AM, Chase R (1998). Heterogeneity of the hippocampus: effects of subfield lesions on locomotion elicited by dopaminergic agonists. *Behav Brain Res* 92:31-45.

Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS (2003). MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann's areas of the cortex in patients with Schizophrenia with good and poor outcomes. *Am J Psychiatry* 160:2154-2168.

Mitelman SA, Brickman AM, Shihabuddin L, Newmark R, Chu KW, Buchsbaum MS (2005a). Correlations between MRI-assessed volumes of the thalamus and cortical Brodmann's areas in schizophrenia. *Schizophr Res* 75:265-281.

Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS (2005b). Cortical intercorrelations of temporal area volumes in schizophrenia. *Schizophr Res* 76:207-229.

Mitelman SA, Byne W, Kemether EM, Hazlett EA, Buchsbaum BS (2006). Correlations between volumes of the pulvinar, cuneomedian, and mediodorsal nuclei and cortical Brodmann's areas in schizophrenia. *Neurosci Lett* 392:16-21.

Mitelman SA, Canfield EL, Chu KW, Brickman AM, Shihabuddin L, Hazlett EA, Buchsbaum MS (2009). Poor outcome in chronic schizophrenia is associated with progressive loss of volume of the putamen. *Schizophr Res* 113:241-245.

Literaturverzeichnis

- Miyamori T, Miyamori K, Hasegawa T, Tokuda K, Yamamoto Y (1995). Expanded cavum septi pellucidi and cavum vergae associated with behavioral symptoms relieved by a stereotactic procedure: case report. *Surg Neurol* 44:471-475.
- Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA (2003). Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Molec Interv* 3:27-39.
- Moghaddam B (2002). Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 51:775-787.
- Moghaddam B, Jackson ME (2003). Glutamatergic animal models of schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 1003:131-137.
- Mok ACS, Mogenson GJ (1972a). An evoked potential study of the projections to the lateral habenular nucleus from the septum and the lateral preoptic area in the rat. *Brain Res* 43:343-360.
- Mok ACS, Mogenson GJ (1972b). Effect of electrical stimulation of the septum and the lateral preoptic area on unit activity of the lateral habenular nucleus in the rat. *Brain Res* 43:361-372.
- Molina V, Reig S, Sanz J, Benito C, Pascau J, Collazos F, Sarramea F, Arataloytia JF, Gispert JD, Luque R, Palomo T, Arango C, Desco M (2002). Association between relative temporal and prefrontal sulcal cerebrospinal fluid and illness duration in schizophrenia. *Schizophr Res* 58:305-312.
- Molina V, Reig S, Sarramea F, Sanz J, Arataloytia JF, Luque R, Aragues M, Pascau J, Benito C, Palomo T, Desco M (2003). Anatomical and function brain variables associated with clozapine response in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res* 124:153-161.
- Molina V, Sanz J, Sarramea F, Benito C, Palomo T (2004). Lower prefrontal gray matter volume in schizophrenia in chronic but not in first episode schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 131:45-56.
- Molina V, Reig S, Palomo T, Benito C, Sanchez J, Sarramea F, Pascau J, Desco M (2005). Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 80:61-71.
- Molina V, Sanz J, Sarramea F, Luque R, Benito C, Palomo T (2006). Dorsolateral prefrontal and superior temporal volume deficits. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 1253-1260.
- Molnar M, Potkin SG, Bunney Jr WE, Jones EG (2003). mRNA expression patterns and distribution of white matter neurons in dorsolateral prefrontal cortex of depressed patients differ from those in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 56:39-47.
- Monkul ES, Malhi GS, Soares JC (2005). Anatomical MRI abnormalities in bipolar disorder: do they exist and do they progress? *Aust NZ Psychiatry* 39:222-226.

Literaturverzeichnis

- Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, Faulk MW, Arfken CL, Strahl-Bevacqua J, Manji HK (1999). Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe *myo*-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 156:1902-1908.
- Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, Faulk MW, Koch S, Glitz DA, Jolkovsky L, Manji HK (2000). Lithium increases *N*-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 48:1-8.
- Moore PB, El-Badri SM, Cousins D, Shepherd DJ, Young AH, McAllister VL, Ferrier IN (2001a). White matter lesions and season of birth of patients with bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 158:1521-1524.
- Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D, MacMillan IC, Goswami U, McAllister L, Ferrier IN (2001b). Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. *Br J Psychiatry* 178:172-176.
- Moroni F, Malthe-Sorensen D, Cheney DL, Costa E (1978). Modulation of ACh turnover in the septal-hippocampal pathway by electrical stimulation and lesioning. *Brain Res* 150:333-341.
- Morris-Rosendahl D, Wolff G (2003). Klinik, Genetik und Pathogenese der Lissenzephalien. *Deutsches Ärzteblatt* 100:1269-1273.
- Mott SH, Bodensteiner JB, Allan WC (1992). The cavum septi pellucidi in term and preterm newborn infants. *J Child Neurol* 7:35-38.
- Mowry BJ, Holmans PA, Pulver AE, Gejman PV, Riley B, Williams NM, Laurent C, Schwab SG, Wildenauer DB, Bauche S, Owen MJ, Wormley B, Sanders AR, Nestadt G, Liang KY, Duan J, Ribble R, Norton N, Soubigou S, Maier W, Ewen-White KR, demarche N, Carpenter B, Walsh D, Williams H, Jay M, Albus M, Nertney DA, Papadimitriou G, O'Neill A, O'Donovan MC, Deleuze J-F, Lerer FB, Dikeos D, Kendler KS, Mallet J, Silverman JM, Crowe RR, Levinson DF (2004). Multicenter linkage study of schizophrenia loci on chromosome 22q. *Mol Psychiatry* 9:784-795.
- Mueller NK, Dolgas CM, Herman JP (2006). Regulation of forebrain GABAergic stress circuits following lesion of the ventral subiculum. *Brain Res* 1116:132-142.
- Mulder J, Harkany T, Czollner K, Cremers TIFH, Keijsers JN, Nyakas C, Luiten PGM (2005). Galantamine-induced behavioral recovery after sublethal excitotoxic lesions to the rat medial septum. *Behav Brain Res* 163:33-41.
- Munding F, Salomao F, Grobner F (1981). Indikationen stereotaktischer Operationen und Langzeitergebnisse bei konservativ therapieresistenter, insbesondere temporaler Epilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 231:1-11.
- Munn NA (2000). Microglia dysfunction in schizophrenia: an integrative theory. *Med Hypoth* 54: 198-202.
- Murphy KC (2002). Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet* 359:426-30.

Literaturverzeichnis

Murphy KC, Jones LA, Owen MJ (1999). High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 56:940-945.

Murphy KC, Owen MJ (2001). Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 179:397-402.

Murray AM, Hyde TM, Knable MC, Herman MM, Bigelow LB, Carter JM, Weinberger DR, Kleinman JE (1995). Distribution of putative D4 dopamine receptors in postmortem striatum from patients with schizophrenia. *J Neurosci* 15:2186-2191.

Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW (1992). A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 18:319-332.

Murray RM, Sham P, Os JV, Zanelli J, Cannon M, McDonald C (2004). A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 71:405-416.

Myöhänen TT, Schendzierlorz N, Männistö PK (2010). Distribution of catechol-O-methyltransferase (COMT) proteins and enzymatic activities in wild-type and soluble COMT deficient mice. *J. Neurochem.* 113: 1632-1643.

Myslobodsky MS, Glicksohn J, Singer J, Stern M, Bar-Ziv J, Friedland N, Bleich A (1995). Changes of brain anatomy in patients with posttraumatic stress disorder: A pilot magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 58:259-264.

Nadri C, Lipska BK, Kozlovsky N, Weinberger DR, Belmaker RH, Agam G (2003). Glycogen synthase kinase (GSK)-3beta levels and activity in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia. *Brain Res Dev Brain Res* 141:33-37.

Najt P, Nicoletti M, Chen HH, Hatch JP, Caetano SC, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC (2007). Anatomical measurements of the orbitofrontal cortex in child and adolescent patients with bipolar disorder. *Neurosci Lett* 413:183-186.

Nakagawa S, Kim J-E, Lee R, Malberg JE, Chen J, Steffen C, Zhang Y-J, Nestler EJ, Duman RS (2002). Regulations of neurogenesis in adult mouse hippocampus by cAMP and the cAMP response element-binding protein. *J Neurosci* 22:3673-3682.

Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y, Bouix S, Pohl KM, Yoshida T, Koo M-S, Shenton ME, McCarley RW (2007). Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol Psychiatry* 62:773-783.

Nanitsos EK, Nguyen KTD, St'astny F, Balcar VJ (2005). Glutamatergic hypothesis of schizophrenia: involvement of Na⁺/K⁺-dependent glutamate transport. *J Biomed Sci* 12:975-984.

Narr KL, Thompson PM, Sharma T, Moussai J, Cannestra AF, Toga AW (2000). Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia. *Cereb Cortex* 10:40-49.

Literaturverzeichnis

- Narr KL, Thompson PM, Sharma T, Moussai J, Zoumalan C, Rayman J, Toga AW (2001a). Three-dimensional mapping of gyral shape and cortical surface asymmetries in schizophrenia: gender effects. *Am J Psychiatry* 158:244-255.
- Narr KL, Thompson PM, Sharma T, Moussai J, Blanton R, Anvar B, Edris B, Krupp R, Rayman J, Khaledy M, Toga AW (2001b). Three-dimensional mapping of tempero-limbic regions and the lateral ventricles: gender effects. *Biol Psychiatry* 50: 84-97.
- Narr KL, Sharma T, Woods RP, Thompson PM, Sowell ER, Rex D, Kim S, Asuncion D, Jang S, Mazziotta J, Toga AW (2003). Increases in regional subarachnoid CSF without apparent cortical gray matter deficits in schizophrenia: modulating effects of sex and age. *Am J Psychiatry* 160:2169-2180.
- Narr KL, Thompson PM, Szesko P, Robinson D, Jang S, Woods RP, Kim S, Hayashi KM, Asuncion D, Toga AW, Bilder RM (2004). Regional specificity of hippocampal volume reductions in first-episode schizophrenia. *Neuroimage* 21:1563-1575.
- Nasrallah HA, Coffman JA, Olson SC (1989). Structural brain-imaging findings in affective disorders: an overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1:21-26.
- Nestor PG, Kubicki M, Kuroki N, Gurrera RJ, Niznikiewicz M, Shenton ME, McCarley RW (2007). Episodic memory and neuroimaging of hippocampus and fornix in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 155:21-28.
- Ng WX, Lau IY, Graham S, Sim K (2009). Neurobiological evidence for thalamic, hippocampal and related glutamatergic abnormalities in bipolar disorder: a review and synthesis. *Neurosci Biobehav Rev* 33:336-354.
- Nicodemus KK, Kolachana BS, Vakkalanka R, Straub RE, Giegling I, Egan MF, Rujescu D, Weinberger DR (2007). Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72 (DAO), GRM3, and DISC1: influence on risk of schizophrenia. *Hum Genet* 120:889-906.
- Niemann K, Hammers A, Coenen VA, Thron A, Klosterkötter J (2000). Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Res* 99:93-110.
- Nieratschker V, Frank J, Mühleisen TW, Strohmaier J, Wendland JR, Schuhmacher J, Treutlein J, Breuer R, Abou Jamra R, Herms S, Schmääl C, Maier W, Nöthen MM, Cichon S, Rietschel M, Schulze TG (2010). The catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and its potential from a large German case-control and family-based sample. *Schizophr Res* 122:24-30.
- Niizato K, Iritani S, Ikeda K, Arai H (2001). Astroglial function of schizophrenic brain: a study using lobotomized brain. *Neuroreport* 12:1457-1460.
- Niu L, Matsui M, Zhou S-Y, Hagino H, Takahashi T, Yoneyama E, Kawasaki Y, Suzuki M, Seto H, Ono T, Kurachi M (2004). Volume reduction of the amygdala in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 132:41-51.

Literaturverzeichnis

- Noga JT, Vldar K, Torrey EF (2001). A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Psychiatry Res* 106:25-34.
- Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Cseh A, Lachman H, Saito T, Tiihonen J, Putkonen A, Hallikainen T, Kotilainen I, Rasanen P, Isohanni M, Jarvelin MR, Karvonen MK (2000). Suicidal behaviour in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr Genet* 10:117-124.
- Nolan KA, Bilder RM, Lachman HM, Volavka J (2004). Catechol-*O*-methyltransferase Val¹⁵⁸Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry* 161:359-361.
- Nopoulos P, Swayze V, Andreasen NC (1996). Pattern of brain morphology in patients with schizophrenia and large cavum septi Pellucidi. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:147-152.
- Nopoulos P, Swayze V, Flaum M, Ehrhardt JC, Yuh WTC, Andreasen NC (1997a). Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 41:1102-1108.
- Nopoulos P, Flaum M, Andreasen NC (1997b). Sex differences in brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154:1648-1654.
- Nopoulos PG, Giedd JN, Andreasen NC, Rapoport JL (1998). Frequency and severity of enlarged cavum septi pellucidi in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155:1074-1079.
- Nopoulos P, Krie A, Andreasen NC (2000a). Enlarged cavum septi pellucidi in patients with schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:344-349.
- Nopoulos P, Berg S, Castellanos FX, Delgado A, Andreasen NC, Rapoport JL (2000b). Developmental brain anomalies in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 15:102-108.
- Nordström A-L, Farde L, Wiesel F-A, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G (1993). Central D₂-Dopamine Receptor Occupancy in Relation to Antipsychotic Drug Effects: A Double-Blind PET Study of Schizophrenic Patients. *Biol Psychiatry* 33:227-235.
- Nordström A-L, Farde L, Eriksson L, Halldin C (1995). No elevated D₂ dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients revealed by positron emission tomography and [¹¹C]N-methylspiperone. *Psychiatry Res* 61:67-83.
- Norris SD, Krishnan KRR, Ahearn E (1997). Structural changes in the brain of patients with bipolar affective disorder by MRI: a review of the literature. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 21:1323-1337.
- Norton N, Koriv G, Zammit S, Jones G, Jones S, Owen R, Krawczak M, Williams NM, O'Donovan MC, Owen MJ (2002). Schizophrenia and functional polymorphisms in the MAOA and COMT Genes: no evidence for association or epistasis. *Am J Med Genet* 114:419-496.

Literaturverzeichnis

- Nöthen MM, Rietschel M, Propping P, Maier W (2004). Fortschritte in der Ursachenforschung affektiver und schizophrener Störungen. *Dtsch Arztebl* 101:3343-3347.
- Nugent AC, Milham MP, Bain EE, Mah L, Cannon DM, Marrett S, Zarate CA, Pine DS, Price JL, Drevets WC (2006). Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based Morphometry. *Neuroimage* 30:485-497.
- Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Kinouchi S, Shibuya-Tayoshi S, Tayoshi S, Aki H, Sumitani S, Itakura M, Ohmori T (2007). Interaction between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphisms in age at onset and clinical symptoms in schizophrenia. *J Neural Transm* 114:255-259.
- Nunokawa A, Watanabe Y, Muratake T, Kaneko N, Koizumi M, Someya T (2007). No associations exist between five functional polymorphisms in the catechol-O-methyltransferase gene and schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Res* 58:291-296.
- Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C, Farde L (2002). Low striatal and extra-striatal D₂ receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology (Berl)* 162:37-41.
- O'Dell SJ, La Hoste GJ, Widmark CB, Shapiro RM, Potkin SG, Marshall JF (1990). Chronic treatment with clozapine or haloperidol differentially regulates dopamine and serotonin receptors in rat brain. *Synapse* 61:146-153.
- O'Donnell P, Lewis BL, Weinberger DR, Lipska BK (2002). Neonatal hippocampal damage alters electrophysiological properties of prefrontal cortical neurons in adult rats. *Cerebral Cortex* 12:975-982.
- O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ (2003). Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Hum Mol Genet* 12:R125-R133.
- O'Driscoll GA, Florencio PS, Gagnon D, Wolff A-LV, Benkelfat C, Mikula L, Lal S, Evans AC (2001). Amygdala-hippocampal volume and verbal memory in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 107:75-85.
- O'Tuathaigh CMP, Babovic D, O'Meara G, Clifford JJ, Croke DT, Waddington JL (2007). Susceptibility genes for schizophrenia: characterisation of mutant mouse models at the level of phenotypic behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 31:60-78.
- Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Terao T, Suzuki T, Mita T, Abe K (1998). Association study of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Japanese schizophrenics. *Neurosci Lett* 243:109-112.
- Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H (2006). The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain* 129:399-410.

Literaturverzeichnis

Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Spitzberg K, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B (2005). Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first-episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 73:153-157.

Okochi T, Ideda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Tomita M, Inada T, Ozaki N, Iwata N (2009). Meta-analysis of association between genetic variants in *COMT* and schizophrenia: an update. *Schizophr Res* 110:140-148.

Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M (1997). Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 385:634-636.

Okugawa G, Sedvall GC, Agartz I (2003). Smaller cerebellar vermis but not hemisphere volumes in patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:1614-1617.

Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM (2011). Are there progressive brain-changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 70:88-96.

Olbrich HM, Leucht S, Fritze J, Lanczik MH, Vauth R (2004). Schizophrenien und andere psychotische Störungen. S.454-540. Aus: Berger M. Psychische Erkrankungen . Klinik und Therapie. 2. Auflage *Urban & Fischer München Jena* 2004. S.1- S. 1264.

Oliveira LA, Gentil CG, Covian MR (1990). Role of the septal area in feeding behaviour elicited by electrical stimulation of the lateral hypothalamus of the rat. *Braz J Med Biol Res* 23:49-58.

Oliveros NL (1965). Observations on the lining of the cavum septi pellucidi in the brain of newborn and adult man. *Confîn neurol* 26:45-55.

Olney JW, Farber NB (1997). Discussion of Bogerts' temporolimbic system theory of paranoid schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:533-536.

Olypher AV, Klement D, Fenton AA (2006). Cognitive disorganization in hippocampus: a physiological model of the disorganization in psychosis. *J Neurosci* 26:158-168.

Omalu BI, DeKosky ST, Hamilton RL, Minster RL, Kamboh MH, Shakir AM, Wecht CH (2006). Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery* 59:1086-1093.

Öngür D, Drevets WC, Price JL (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad. Sci USA* 95:13290-13295.

Öngür D, Jensen E, Prescott AP, Stork C, Lundy M, Cohen BM, Renshaw PF (2008). Abnormal glutamatergic neurotransmission and neuronal-glia interactions in acute mania. *Biol Psychiatry* 64: 718-726.

Literaturverzeichnis

Ono H, Shirakawa O, Nushida H, Ueono Y, Maeda K (2004). Association between catechol-O-methyltransferase functional polymorphism and male suicide completers. *Neuropsychopharmacology* 29:1374-1377.

Ono T, Nishijo H (1999). Active spatial information processing in the septo-hippocampal system. *Hippocampus* 9:458-466.

Oteruelo FT (1986). On the Cavum septi pellucidi and the Cavum VERGAE. *Anat ANZ Jena* 162:271-278.

Owen MJ, Williams MN, O'Donovan MC (2004). The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry* 9:14-27.

Özdemir MB, Akdogan I, Adiguzel E, Yonguc N (2005). Three dimensional (3D) reconstruction of the rat ventricles. *Neuroanatomy* 4:48-51.

Özer MA, Kayalioglu G, Erturk M (2005). Topographic anatomy of the fornix a guide for the transcallosal-interforniceal approach with a special emphasis on Sex differences. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 45:607-613.

Quarantelli M, Larobina M, Volpe U, Amati G, Tedeschi E, Ciarmiello A, Brunetti A, Galderisi S, Alfano (2002). Stereotaxy-based regional brain volumetry applied to segmented MRI: validation and results in deficit and nondeficit schizophrenia. *Neuroimage* 17:373-384.

Pagsberg AK, Baare WFC, Christensen AMR, Fagerlund B, Hansen, MB, LaBianco J, Krabbe K, Aarkrog T, Paulson OB, Hemmingsen RP (2007). Structural brain abnormalities in early onset first-episode psychosis. *J Neural Transm* 114:489-498.

Pakkenberg B (1987). Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *Br J Psychiatry* 151:744-752.

Pakkenberg B (1990). Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 47:1023-1028.

Palmer TD, Ray J, Gage FH (1995). FGF-2-responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain. *Mol Cell Neurosci* 6:474-486.

Palomo T, Kostrzewa RM, Archer T, Beninger RJ (2002). Neurodevelopmental liabilities in schizophrenia and affective disorders. *Neurotox Res* 4:397-408.

Pang KC, Nocera R, Secor AJ, Yoder RM (2001). GABAergic septohippocampal neurons are not necessary for spatial memory. *Hippocampus* 11:814-827.

Pantazopoulos H, Lange N, Baldessarini RJ, Berretta S (2007). Parvalbumin neurons in the entorhinal cortex of subjects diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 61:640-652.

Pantel J, Schroder J, Essig M, Popp D, Dech H, Knopp MV, Schad LR, Eysenbach K, BackenstraB M, Friedlinger M (1997). Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia. *J Affective Disord* 42:69-83.

Literaturverzeichnis

Pantel J, Schroder J, Essig M, Schad LR, Popp D, Eysenbach K, Jau M, Knopp MV (1998). Hirnvolumetrische Befunde bei der Spätdepression. *Nervenarzt* 69:968-974.

Pantelis C, Velakoulis D, McGorry P, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361:281-88.

Panula P, Revuelta AV, Cheney DL, Wu J-Y, Costa E (1984). An immunohistochemical study on the location of GABAergic neurons in rat septum. *J Comp Neurol* 222:69-80.

Papez JW (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry* 80:725-743.

Papiol S, Molina V, Descio M, Rosa A, Reig S, Gispert JD, Sanz J, Palomo T, Fananas L (2005). Ventricular enlargement in schizophrenia is associated with a genetic polymorphism at the interleukin-1 receptor antagonist gene. *Neuroimage* 27:1002-1006.

Papolos DF, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Morrow B, Kucherlapati R, Shprintzen RJ (1996). Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry* 153:1541-1547.

Park TW, Yoon KS, Kim JH, Park WY, Hirvonen A, Kang D (2002). Functional catechol-*O*-methyltransferase gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:299-303.

Park H-J, Westin C-F, Kubicki M, Maier SE, Niznikiewicz M, Baer A, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME (2004). White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study. *Neuroimage* 23:213-223.

Parker A, Gaffan D (1997). The effect of anterior thalamic and cingulate cortex lesions on object-in-place memory in monkeys. *Neuropsychol* 35:1093-1102.

Parrent AG, Lozano AM (2000). Stereotactic surgery for temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sc* 27: Suppl 1–S79-S84.

Parthasarathy LK, Seelan RS, Wilson MA, Vadnal RE, Parthasarathy RN (2003). Regional changes in rat brain inositol monophosphatase 1 (IMPase 1) activity with chronic lithium treatment. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 27:55-60.

Pauling KJ, Bodensteiner JB, Hogg JP, Schaefer GB (1998). Does selection bias determine the prevalence of the cavum septi pellucidi? *Pediatr Neurol* 19:195-198.

Pavlicek A, House R, Gentles AJ, Jurka J, Morrow BE (2005). Traffic of genetic information between segmental duplications flanking the typical 22q11.2 deletion in velo-cardio-facial syndrome / DiGeorge syndrome. *Genome Res* 15:1487-1495.

Literaturverzeichnis

Pearce RKB, Seeman P, Jellinger K, Tourtellotte WW (1990). Dopamine uptake sites and dopamine receptors in Parkinson's disease and schizophrenia. *Eur Neurol* 30(suppl 1):9-14.

Pearlman WR, Weickert CS, Akil M, Kleinman JE (2004). Postmortem investigation of the pathophysiology of schizophrenia: the role of susceptibility genes. *J Psychiatry Neurosci* 29:287-293.

Pearlson GD, Garbacz DJ, Tompkins RH, Ahn HS, Gutterman DF, Veroff AE, DePaulo JR (1984). Clinical correlates of lateral ventricular enlargement in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 141:253-256.

Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, Menon RR, Richards SS, Aylward EH, Federman EB, Chase GA, Petty RG, Tien AY (1997). Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 41:1-14.

Pearlson GD (2000). Neurobiology of schizophrenia. *Ann Neurol* 48:556-566.

Pegues MP, Rogers LJ, Amend D, Vinogradov S, Deicken RF (2003). Anterior hippocampal volume reduction in male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 60: 105-115.

Peleg-Raibstein D, Pezze MA, Ferger B, Zhang W-N, Murphy CA, Feldon J, Bast T (2005). Activation of dopaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex by *N*-Methyl-D-aspartate stimulation of the ventral hippocampus in rats. *Neuroscience* 132:219-232.

Pellegrino LJ, Pellegrino AS, Cushman AJ (1979). A stereotaxic atlas of the rat brain. *Plenum Press New York London*. Second edition. S.1-S.74.

Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB (2001). Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci* 21:6706-6717.

Pendergrass EP, Hodes PJ (1935). Dilations of the cavum septi pellucidi and cavum vergae. *Ann Surg* 101:269-295.

Pennington K, Dicker P, Hudson L, Cotter D (2008). Evidence for reduced neuronal somal size within the insular cortex, but not in affective disorders. *Schizophr Res* 106:164-171.

Periera AC, Correa RFR, Mota GF, Kim CA, Mesquita SF, Krieger JE (2003). High specificity PCR screening for 22q11.2 microdeletion in three different ethnic groups. *Braz J Med Biol Res* 36:1359-1365.

Perez-Canellas MM, Garcia-Verdugo JM (1996). Adult neurogenesis in the telencephalon of a lizard: a [³H]thymidine autoradiographic and bromodeoxyuridine immunocytochemical study. *Dev Brain Res* 93:49-61.

Pérez-Neri I, Ramirez-Bermudez J, Montes S, Rios C (2006). Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem Res* 31:1279-1294.

Periera AC, Correal RFR, Mota CF, Kim CA, Mesquita SF, Krieger JE (2003). High specificity PCR screening for 22q11.2 microdeletion in three different ethnic groups. *Braz J Med Biol Res* 36:1359-1365.

Literaturverzeichnis

- Perlman WR, Weickert CS, Akil M, Kleinman JE (2004). Postmortem investigations of the pathophysiology of schizophrenia: the role of susceptibility genes. *J Psychiatry Neurosci* 29:284-93.
- Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53:25-38.
- Petronis A (2004). The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry* 55: 965-970.
- Petryshen TL, Middleton FA, Tahl AR, Rockwell GN, Purcell S, Aldinger KA, Kirby A, Morley CP, McGann L, Gentile KL, Waggoner SG, Medeiros HM, Carvalho C, Macedo A, Albus M, Maier W, Trixler M, Eichhammer P, Schwab SG, Wildenauer DB, Azevedo MH, Pato MT, Pato CN, Daly MJ, Sklar P (2005a). Genetic investigation of chromosome 5q GABA_A receptor subunit genes in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 10:1074-1088.
- Petryshen TL, Middleton FA, Kirby A, Aldinger KA, Purcell S, Tahl AR, Morley CP, McGann L, Gentile KL, Rockwell GN, Medeiros HM, Carvalho C, Macedo A, Dourado A, Valente J, Ferreira CP, Patterson NJ, Azevedo MH, Daly MJ, Pato CN, Pato MT, Sklar P (2005b). Support for involvement of neuregulin 1 in schizophrenia pathophysiology. *Mol Psychiatry* 10:366-374.o
- Petsche H, Gogolak G, Stumpf CH, Newkirk T (1964). Die Beeinflussung des Thetarhythmus im Kaninchenhippocampus durch elektrische Reizung von Septum und Formatio reticularis. *Pflugers Archiv Gesamte Physiol Menschen Tiere* 278:520-531.
- Petty F (1995). GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *J Affect Disord* 34:275-281.
- Pfennig A, Kunzel HE, Kern N, Ising M, Majer M, Fuchs B, Ernst G, Holsboer F, Binder EB (2005). Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry* 57:336-342.
- Philippu G, Hoo JJ, Milech U, Argarwall DP, Schrappe O, Goedde HW (1981). Catechol-O-methyltransferase of erythrocytes in patients with endogenous psychoses. *Psychiatry Res* 4:139-146.
- Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C, Wood S, Yuen HP, Yung AR, Desmond P, Brewer W, McGorry PD (2002). Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. *Schizophr Res* 58:145-158.
- Pierri JN, Chaudry AS, Woo TUW, Lewis DA (1999). Alterations in chandelier neuron axon terminals in the prefrontal cortex of schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 156:1709-1717.
- Pierri JN, Volk CLE, Auh S, Sampson A, Lewis DA (2001). Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58:466-473.
- Pierri JN, Volk CLE, Auh S, Sampson A, Lewis DA (2003). Somal size of prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia: differential effects across neuronal subpopulations. *Biol Psychiatry* 54:111-120.

Literaturverzeichnis

Pilu G, Tani G, Carletti A, Malaigia S, Ghi T, Rizzo N (2005). Difficult early sonographic diagnosis of absence of the fetal septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:70-72.

Pira L, Mongeau R, Pani L (2004). The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 504:61-64.

Poitou P, Assicot M, Bohuon C (1974). Soluble and membrane catechol-O-methyltransferase in red blood cells of schizophrenic patients. *Biomedicine* 21:91-93.

Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Möller-Leimkühler AM, Giupponi G, Girardi P, Tatarelli R, Lester D (2010). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin abnormalities: a selective overview for the implications of suicide prevention. *Eur Arch Psychiatry Neurosci* 260: 583-600.

Pong A, James HE, Senac MO Jr, Hartl K, Bradley JS (2003). Pneumococcal infection of the cavum septi pellucidi and cavum vergae in a pediatric patient. *Pediatr Infect Dis J* 22:1014-7.

Popken GJ, Bunney WE Jr, Potkin SG, Jones EG (2000). Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:9276-9280.

Poreh A, Winocur G, Moscovitch M, Backon M, Goshen E, Ram Z, Feldman Z (2006). Anterograde and retrograde amnesia in a person with bilateral fornix lesions following removal of a colloid cyst. *Neuropsychol* 44:2241-2248.

Portas CH, Goldstein JM, Shenton ME, Hokama HH, Wible CG, Fisher I, Kikinis R, Donnino R, Jolesz FA, McCarley RW (1998). Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 43:649-659.

Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI, Babb CM, Csernansky JG (2003). High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 160:83-89.

Pralong E, Magistretti P, Stoop R (2002). Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 67:173-202.

Prasad S, Semwal P, Deshpande S, Bhatia T, Nimgaonkar VL, Thelma BK (2002). Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *J Biosci* 27:35-52.

Prasad KMR, Chowdari KV, Nimgaonkar VL, Talkowski ME, Lewis DA, Keshavan MS (2005). Genetic polymorphisms of the *RGS4* and dorsolateral prefrontal cortex morphometry among first episode schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 10:213-219.

Prata DP, Breen G, Munro J, Sinclair M, Osborne S, Li T, Kerwin R, St Clair D, Collier DA (2006). Bipolar 1 disorder is not associated with the *RGS4*, *PRODH*, *COMT* and *GRK3* genes. *Psychiatr Genet* 16:229-230.

Prata DP, Mechelli A, Fu CHY, Picchioni M, Kane F, Kalidindi S, McDonald C, Howes O, Kravariti E, Demjaha A, Touloupoulou T, Diforti M, Murray RM, Collier DA, McGuire PK (2009). Opposite effects of

Literaturverzeichnis

catechol-O-methyltransferase Val158Met on cortical function in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 65:473-480.

Prathikanti S, Weinberger DR (2005). Psychiatric genetics—the new era: genetic research and some clinical implications. *Br Med Bull* 73-74:107-122.

Pressler M, Nopoulos P, Ho B-C, Andreasen NC (2005). Insular cortex abnormalities in schizophrenia: relationship to symptoms and typical neuroleptic exposure. *Biol Psychiatry* 57:394-398.

Preuss UW, Zetsche T, Jäger M, Groll C, Frodl T, Bottlender R, Leinsinger G, Hegerl U, Hahn K, Möller HJ, Meisenzahl EM (2005). Thalamic volume in first-episode and chronic schizophrenic subjects: a volumetric MRI study. *Schizophr Res* 73:91-101.

Price G, Cercignani M, Bagary MS, Barnes TRE, Barker GJ, Joyce EM, Ron MA (2006). A volumetric MRI and magnetization transfer imaging follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 87:100-108.

Prieto-Rincon D, Montiel MA, Bonilla E, Pinerua L, Mora E, Siciliano S (2000). Computerised brain tomography in patients with Schizophrenia. *Invest Clin* 41:167-177.

Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, Shprintzen RJ, Lamacz M, Wolyniec PS, Morrow B, Karayiorgou M, Antonarakis SE, Housman D, Kucherlapati R (1994). Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *J Nerv Ment Dis* 182:477-478.

Purba JS, Hoogendijk WJG, Hofman MA, Swaab DF (1996). Increased number of vasopressin – and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Arch Gen Psychiatry* 53:137-143.

Puzynski S, Bidzinski A, Mrozek S, Zaluska M (1983). Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. II. Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 67:96-100.

Quarantelli M, Larobina Volpe U, Amati G, Tedeschi E, Ciarmello A, Brunetti A, Galderisi S, Alfano B (2002). Stereology-based regional brain volumetry applied to segmented MRI: validation and results in deficit and nondeficit schizophrenia. *Neuroimage* 17: 373-384.

Qiu A, Tuan TA, Woon PS, Abdul-Rahman MF, Graham S, Sim K (2010). Hippocampal-cortical structural connectivity disruptions in schizophrenia: an integrated perspective from hippocampal shape, cortical thickness, and integrity of white matter bundles. *Neuroimage* 52:1181-1189.

Rabins PV, Pearlson GD, Aylward E, Kumar AJ, Dowell K (1991). Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression. *Am J Psychiatry* 148:617-620.

Rabins PV, Aylward E, Holroyd S, Pearlson G (2000). MRI findings differentiate between late-onset schizophrenia and late-life mood disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 15:954-960.

Literaturverzeichnis

- Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, Reynolds R (2000). Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *Neuropathol Exp Neurol* 59:137-150.
- Raisman G (1969). Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult rat. *Brain Res* 14:25-48.
- Rajakumar N, Leung LS, Ma J, Rajakumar B, Rushlow W (2004). Altered neurotrophin receptor function in the developing prefrontal cortex leads to adult-onset dopaminergic hyperresponsivity and impaired prepulse inhibition of acoustic startle. *Biol Psychiatry* 55:797-803.
- Rajarethinam R, DeQuardo JR, Miedler J, Arndt S, Kirbat R, Brunberg JA, Tandon R (2001a). Hippocampus and amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology. *Psychiatry Res* 108:79-87.
- Rajarethinam R, Miedler J, DeQuardo J, Smet CI, Brunberg J, Kirbat R, Tandon R (2001b). Prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia studied with MRI. *Schizophr Res* 48:201-205.
- Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1998). Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* 55:215-224.
- Rajkowska G (2000). Dysfunction in neural circuits involved in the pathophysiology of mood disorders: postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 48:766-777.
- Rajkowska G (2002a). Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 4:105-116.
- Rajkowska G (2002b). Cell pathology in mood disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry* 7:281-292.
- Rajkowska G, Halaris A, Selemon L (2001). Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 49:741-751.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Makkos Z, Meltzer H, Overholer J, Stockmeier C (2002). Layer-specific reductions in GFAP-reactive astroglia in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophr Res* 57:127-138.
- Rakic P, Yakovlev PI (1968). Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J Comp Neur* 132:45-72.
- Ralph-Williams RJ, Lehrmann-Masten V, Otero-Corchon V, Low MJ, Geyer MA (2002). Differential effects of direct and indirect dopamine agonists on prepulse inhibition: a study in D1 and D2 receptor knock-out mice. *J Neurosci* 22:9604-9611.
- Rametti G, Junque C, Falcon C, Bargallo N, Catalan R, Penades R, Garzon B, Bernardo M (2009). A voxel-based diffusion tensor imaging study of temporal white matter in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 31:166-176.

Literaturverzeichnis

- Rapoport J, Addington AM, Frangou S (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 10:434-449.
- Razi K, Greene KP, Sakuma M, Ge S, Kushner M, DeLisi L (1999). Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 174:512-519.
- Rehn AE, Van Den Buuse M, Copolov D, Briscoe T, Lambert G, Rees S (2004). An animal model of chronic placental insufficiency: relevance to neurodevelopmental disorders including schizophrenia. *Neuroscience* 129:381-391.
- Reichl WW (1968). Eine sogenannte Agenesie des Septum Pellucidum einer Katze (*Felis domestica*). *Inaugural-Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München*. S.1-S.53.
- Reif A, Fallgatter AJ, Ehlis A-C, Lesch K-P (2004a). Altered functioning of the cingulate gyrus in two cases of chromosome 22q11 deletion syndrome. *Psychiatry Res* 132:273-278.
- Reif A, Kress W, Wurm K, Benninghoff J, Pfulmann B, Lesch KP (2004b). Duplication 15q14 → pter: a rare chromosomal abnormality underlying bipolar affective disorder. *Eur Psychiatry* 19:179-181.
- Reif A, Herterich S, Strobel A, Ehlis A-C, Saur D, Jacob CP, Wienker T, Töpner T, Fritzen S, Walter U, Schmitt A, Fallgatter AJ, Lesch K-P (2006). A neuronal nitric oxide synthase (NOS-1) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. *Mol Psychiatry* 11:286-300.
- Reite M, Teale P, Rojas DC, Arciniegas D, Sheeder J (1999). Bipolar Disorder: anomalous brain asymmetry associated with psychosis. *Am J Psychiatry* 156:1159-1163.
- Reynolds GP, Beasley CL (2001). GABAergic neuronal subtypes in the human frontal cortex – development and deficits in schizophrenia. *J Chem Neuroanatomy* 22:95-100.
- Reynolds GP, Zhang ZJ, Beasley CL (2001). Neurochemical correlates of cortical GABAergic deficits in schizophrenia: Selective losses of calcium binding protein immunoreactivity. *Brain Res Bull* 55:579-584.
- Reynolds GP, Beasley CL, Zhang ZJ (2002). Understanding the neurotransmitter pathology of schizophrenia: selective deficits of subtypes of cortical GABAergic neurons. *J Neural Transm* 109:881-889.
- Reynolds GP, Abdul-Monim Z, Neill JC, Zhang Z-J (2004). Calcium binding protein markers of GABA deficits in schizophrenia - post mortem studies and animal models. *Neurotox Res* 6:57-62.
- Reynolds GP, Harte MK (2007). The neuronal pathology of schizophrenia: molecules and mechanisms. *Biochem Soc Trans* :433
- Riedel A, Gruss M, Bock J, Braun K (2010). Impaired active avoidance learning in infant rats appears to be related to insufficient metabolic recruitment of the lateral septum. *Neurobiol Learn Mem* 93:275-282.

Literaturverzeichnis

- Risold PY, Swanson LW (1997a). Chemoarchitecture of the rat lateral septal nucleus. *Brain Res Reviews* 24:91-113.
- Risold PY, Swanson LW (1997b). Connections of the rat lateral septal complex. *Brain Res Reviews* 24:115-195.
- Rivett AJ, Francis A, Roth JA (1983a). Distinct cellular localization of membrane-bound and soluble forms of catechol-O-methyltransferase in brain. *J Neurochem* 40:215-219.
- Rivett AJ, Francis A, Roth JA (1983b). Localization of membrane-bound catechol-O-methyltransferase. *J Neurochem* 40:1494-1496.
- Robertson GS, Matsumura H, Fibiger HC (1994). Induction patterns of Fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Therap* 271:1058-1066.
- Roffman JL, Weiss AP, Goff DC, Ruach SL, Weinberger DR (2006). Neuroimaging-genetic paradigms: a new approach to investigate the pathophysiology and treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 14:78-91.
- Roffman JL, Gollub RL, Calhoun VD, Wassink TH, Weiss AP, Ho BC, White T, Clark VP, Fries J, Andreasen NC, Goff DC, Manoach DS (2008). MTHFR 677C → T genotype disrupts prefrontal function in schizophrenia through an interaction with COMT 158Val → Met. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:17573-17578.
- Ronsin E, Grosskopf D, Perre J (1997). Morphology and immunohistochemistry of a symptomatic septum pellucidum cavum vergae cyst in man. *Acta Neurochir (Wien)* 139:366-372.
- Rosa A, Peralta V, Cuesta MJ, Zarzuela A, Serrano F, Martinez-Larrea A, Fananas L (2004). New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *Am J Psychiatry* 161:1110-1112.
- Rossi A, Stratta P, Gallucci M, Passariello R, Cassacchia M (1989). Quantification of corpus callosum and ventricles in schizophrenia with nuclear magnetic resonance imaging: a pilot study. *Am J Psychiatry* 146:99-101.
- Roskoden T, Otten U, Schwegler H (2004). Early postnatal corticosterone administration regulates neurotrophins and their receptors in septum and hippocampus of the rat. *Exp Brain Res* 154:183-191.
- Ross JF, Grossman L, Grossman SP (1975). Some behavioural effects of transecting ventral or dorsal fiber connections of the septum in the rat. *J comp Physiol Psychol* 89:5-18.
- Ross CA, Margolis RL, Reading SAJ, Pletnikov M, Coyle JT (2006). Neurobiology of schizopohrenia. *Neuron* 52:139-153.
- Rossi A, Stratta P, Mancini F, Gallucci M, Mattei P, Core L, Michele VD, Casacchia M (1994). Magnetic resonance imaging findings of amygdala-anterior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 52:43-53.

Literaturverzeichnis

- Rothschild AJ (2003). Challenges in the treatment of depression with psychotic features. *Biol Psychiatry* 53:680-690.
- Roy A (1992). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and suicidal behaviour in depression. *Biol Psychiatry* 32:812-816.
- Roy PD, Zipursky RB, Saint-Cyr JA, Bury A, Langevin R, Seeman MV (1998). Temporal horn enlargement is present in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 44:418-422.
- Rueter LE, Ballard ME, Gallagher KB, Basso AM, Curzon P, Kohlhaas KL (2004). Chronic low dose risperidone and clozapine alleviate positive but not negative symptoms in the rat neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia. *Psychopharmacology* 176:312-319.
- Rujescu D, Bender A, Keck M, Hartmann AM, Ohl F, Raeder H, Giegling I, Genius J, McCarley RW, Moller H-J, Grunze H (2006). A pharmacological model for psychosis based on N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction: molecular, cellular, functional and behavioral abnormalities. *Biol Psychiatry* 59:721-729.
- Rusch BD, Abercrombie HC, Oakes TR, Schaefer SM, Davidson RJ (2001). Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects: relations to anxiety symptoms. *Biol Psychiatry* 50:960-964.
- Rüsch N, van Elst LT, Valerius G, Buchert M, Thiel T, Ebert D, Hennig J, Olbrich H-M (2008). Neurochemical and structural correlates of executive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 99:155-163.
- Rybakowski JK, Twardowska K (1999). The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res* 33:363-370.
- Ruzicka WB, Zhubi A, Veldic M, Grayson DR, Costa E, Guidotti A (2007). Selective epigenetic alteration of layer I GABAergic neurons isolated from prefrontal cortex of schizophrenia patients using laser-assisted microdissection. *Mol Psychiatry* 12:385-397.
- Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarz M, Skibinska M, Kapelski P, Hauser J (2006). Performance on the wisconsin card sorting test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET). *Psychiatry Res* 143:13-19.
- Sagud M, Mück-Seler D, Mihaljevic-Peles A, Vuksan-Cusa B, Zivkovic M, Jakovljevic M, Pivac N (2010). Catechol-O-methyltransferase and schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 270-274.
- Saijo T, Abe T, Somleya Y, Sassa T, Sudo Y, Suhara T, Shuno T, Asai K, Okubo Y (2001). Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study. *Psychiatry Clin Neurosci* 55:41-47.
- Sakai T, Oshima A, Nozaki Y, Ida I, Haga C, Akiyama H, Nakazato Y, Mikuni M (2008). Changes in density of calcium-binding-protein-immunoreactive GABAergic neurons in prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropathology* 28:143-150.

Literaturverzeichnis

Salgado-Pineda P, Baeza I, Perez-Gomez M, Vendrell P, Junque C, Bargallo N, Bernardo M (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Neuroimage* 19:365-375.

Sallet PC, Elkis H, Alves TM, Oliveira JR, Sassi E, Campi de Castro C, Busatto GF, Gattaz WF (2003a). Rightward cerebral asymmetry in subtypes of schizophrenia according to Leonhard's classification and to DSM-IV: a structural MRI study. *Psychiatry Res* 123:65-79.

Sallet PC, Elkis H, Alves TM, Oliveira JR, Sassi E, de Castro CC, Busatto GF, Gattaz WF (2003b). Reduced cortical folding in schizophrenia: an MRI morphometric study. *Am J Psychiatry* 160: 1606-1613.

Salokangas RKR, Cannon T, Van Erp T, Ilonen T, Taiminen T, Karlsson H, Lauerma H, Leinonen K-M, Wallenius E, Kaljonen A, Syvalahti E, Vilkmann H, Alanen A, Hietala J (2002). Structural magnetic resonance imaging in patients with first-episode schizophrenia, psychotic and severe non-psychotic depression and healthy controls. Results of the schizophrenia and affective psychoses (SAP) project. *Br J Psychiatry* 181(suppl 43):s58-s65.

Sadchev P, Brodaty H, Cheaney D, Cathcart S (2000). Hippocampus and amygdala volumes in elderly schizophrenic patients as assessed by magnetic resonance imaging. *Psychiatr Clin Neurosci* 54:105-112.

Sams-Dodd F, Lipska BK, Weinberger DR (1997). Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology* 132:303-310.

Sanches M, Keshavan MS, Brambilla P, Soares JC (2008). Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: A critical appraisal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1617-1627.

Sanci V, Houle S, DaSilva JN (2002). No change in dopamine D₁ receptor in vivo binding in rats after sub-chronic haloperidol treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 80:36-40.

Sanz de la Torre JC, Barrios M, Junque C (2005). Frontal lobe alterations in schizophrenia: neuroimaging and neuropsychological findings. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 255:236-244.

Sand P, Stortebecker P, Langguth B, Hajak G, Eichhammer P (2004). No evidence for gender-specific sharing of COMT alleles in schizophrenia. *Psychiatr Prax* 31:S58-S60.

Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Feiner D, Rotrosen J, Wolkin A (2000). Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia. Relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 57:471-480.

Sapolsky RM (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 48:755-765.

Sarter M, Bruno JP (2002). The neglected constituent of the basal forebrain corticopetal projection system: GABAergic projections. *Eur J Neurosci* 15:1867-1873.

Literaturverzeichnis

- Sarwar M (1989). The septum pellucidum: normal and abnormal. *AJNR Am J Neuroradiol* 10:989-1005.
- Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Harenski K, Malliger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2001). Decreased pituitary volume in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 50:271-280.
- Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP, Nicoletti MA, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2004). Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry* 56:467-475.
- Satoh K, Arai R, Ikemoto K, Narita M, Nagai M, Nagai T, Oshima H, Kitahama K (1994). Distribution of nitric oxide synthase in the central nervous system of Macaca Fuscata: subcortical regions. *Neuroscience* 66:685-696.
- Savas HA, Unal B, Erbagci H, Inaloz S, Herken H, Canan S, Gumusburun E, Zoroglu SS (2002). Hippocampal volume in schizophrenia and its relationship with risperidone treatment: a stereological study. *Neuropsychology* 46:61-66.
- Sazci A, Ergul E, Kucukali I, Kilic G, Kaya G, Kara I (2004). Catechol-O-methyltransferase gene Val108/158Met polymorphism, and susceptibility to schizophrenia: association is more significant in women. *Brain Res Mol Brain Res* 132:51-56.
- Scarr E, Beneyto M, Meador-Woodruff JH, Dean B (2005). Cortical glutamatergic markers in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 30:1521-1531.
- Schaer M, Schmitt JE, Glaser B, Lazeyras F, Delavelle J, Eliez S (2006). Abnormal patterns of cortical gyrification in velo-cardio-facial syndrome (deletion 22q11.2): an MRI study. *Psychiatry Res* 146:1-11.
- Schaevitz LR, Berger-Sweeney J (2005). Neurogenesis of the cholinergic medial septum in female and male C57BL/6J mice. *J Neurobiol* 65:294-303.
- Scheepers FE, Gispén de Wied C, Pol HEH, Kahn RS (2001). Effect of clozapine on caudate nucleus volume in relation to symptoms of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:644-646.
- Scherk H, Vogeley K, Falkai P (2003). The importance of interneurons in schizophrenic and affective disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71:27-32.
- Scherk H, Reith W, Falkai P (2004). Hirnstrukturelle Veränderungen bei bipolaren affektiven Störungen. *Nervenarzt* 75:861-872.
- Scherk H, Falkai P (2006). Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr Opin Psychiatry* 19:145-150.
- Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Federman EB, Chase GA, Barta PE, Pearlson GD (1994). Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151:842-848.
- Schleimer SB, Hinton T, Dixon G, Johnston GAR (2004). GABA Transporters GAT-1 and GAT-3 in the human dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Neuropsychobiol* 50:226-230.
- Schmahmann JD, Sherman JC (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121:561-579.

Literaturverzeichnis

- Schmajük NA. Hippocampal dysfunction in schizophrenia. *Hippocampus* 11:599-613.
- Schmitt A, Parlapani E, Gruber O, Wobrock T, Falkai P (2008a). Impact of neuregulin-1 on the pathophysiology of schizophrenia in human post-mortem studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258:35-39.
- Schmitt A, Parlapani E, Bauer M, Heinsen H, Falkai P (2008b). Is brain banking of psychiatric cases valuable for neurobiological research? *Clinics* 63, 255-266.
- Schmitt A, Steyskal C, Bernstein H-G, Schneider-Axmann T, Parlapani E, Schaeffer EL, Gattaz WF, Bogerts B, Schmitz C, Falkai P (2009). Sterologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol* 117:395-407.
- Schmitt A, Schulenburg W, Bernstein H-G, Steiner J, Schneider-Axmann T, Yeganelen-Doost P, Malchow B, Hasan A, Gruber O, Bogerts B, Falkai P (2011). Reduction of gyrification index in the cerebellar vermis in schizophrenia: a post-mortem study. *World J Biol Psychiatry* 12 Suppl 1: 99-103.
- Schmitz C (1998). Variation of fractionator estimates and its prediction. *Anat Embryol* 198:371-397.
- Schmitz C, Hof PR (2000). Recommendations for straightforward and rigorous methods of counting neurons based on a computer simulation approach. *J Chem Neuroanatomy* 20:93-114.
- Schneider M, Koch M (2005). Behavioral and morphological alterations following neonatal excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex in rats. *Experimental Neurol* 195: 185-198.
- Schonenberg H (1950). Klinische und encephalographische Befunde bei Verdacht auf Cavum Vergae. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* 68:512-530.
- Schott BH, Seidenbecher CI, Fenker DB, Lauer CJ, Bunzeck N, Bernstein HG, Tischmeyer W, Gundelfinger EK, Heinze HJ, Duzel E (2006). The dopaminergic midbrain participates in human episodic memory formation: evidence from genetic imaging. *J Neurosci* 26:1407-1417.
- Schreiber S, Bernstein H-G, Fendrich R, Stauch R, Ketzler B, Dobrowolny H, Steiner H, Schreiber F, Bogerts B (2011). Increased density of GAD65/67 immunoreactive neurons in the posterior subiculum and parahippocampal gyrus in treated patients with schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 12: 57-65.
- Schrier AC, van de Wtering BJM, Mulder PGH, Selten JP (2001). Point prevalence of schizophrenia in immigrant groups in Rotterdam: data from outpatient facilities. *Eur Psychiatry* 16:162-6.
- Schroeder H, Grecksch G, Becker A, Bogerts B, Hoell V (1999). Alterations of the dopaminergic and glutamatergic neurotransmission in adult rats with postnatal ibotenic acid hippocampal lesion. *Psychopharmacology* 145:61-66.
- Schulze K, McDonald C, Frangou S, Sham P, Grech A, Touloupoulou T, Walshe M, Sharma T, Sigmundsson T, Taylor M, Murray RM (2003). Hippocampal volume in familial and nonfamilial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 53:562-570.

Literaturverzeichnis

- Schumacher J, Cichon S, Rietschel M, Nothen MM, Propping P (2002). Genetik bipolar affektiver Störungen. Gegenwärtiger Stand der Arbeiten zur Identifikation von Dispositionsgenen. *Nervenarzt* 73:581-592.
- Schunk H (1963). Congenital dilatations of the septum pellucidum. *Radiology* 81:610-618.
- Schwabe K, Enkel T, Klein S, Schutte M, Koch M (2004). Effects of neonatal lesions of the medial prefrontal cortex on adult rat behaviour. *Behav Brain Res* 153:21-34.
- Schwabe K, Klein S, Koch M (2006). Behavioural effects of neonatal lesions of the medial prefrontal cortex and subchronic pubertal treatment with phencyclidine of adult rats. *Behav Brain Res* 168:150-160.
- Schwabe K, Koch M (2004). Role of the medial prefrontal cortex in *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist induced sensorimotor gating deficit in rats. *Neurosci Lett* 355:5-8.
- Schwartzbaum JS, Kreinick CJ (1974). Visual evoked potentials during appetitive behaviour after septal lesions in rats. *J Comp Physiol Psychol* 86:509-522.
- Schwidde JT (1952). Incidence of cavum septi pellucidi and cavum Vergae in 1032 human brains. *American Archives of neurology and psychiatry* 67:625-632.
- Scott L, Aperia A (2009). Interaction between *N*-Methyl-D-aspartic acid receptors and D1 dopamine receptors: an important mechanism for brain plasticity. *Neuroscience* 158:62-66.
- Scott L, Kruse MS, Forssberg H, Brismar H, Greengard P, Aperia A (2002). Selective up-regulation of dopamine D1 receptors in dendritic spines by NMDA receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:1661-1664.
- Scott LJ, Muglia P, Kong ZQ, Guan W, Flickinger M, Upmanyu R, Tozzi F, Li JZ, Burmeister M, Absher D, Thompson RC, Francks C, Meng F, Antoniadis A, Southwick AM, Schatzberg AF, Bunney WE, Barchas JD, Jones EG, Day R, Matthews K, McGuffin P, Strauss JS, Kennedy JL, Middleton L, Roses AD, Watson SJ, Vincent JB, Myers RM, Farmer AE, Akil H, Burns DK, Boehnke M (2009). Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(18):7501-7506.
- Scott TF, Price TRP, George MS, Brillman J, Rothfus W (1993). Midline cerebral malformations and schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 5:287-293.
- Seamans JK, Yang CR (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 74:1-58.
- Seeman P (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1:133-152.
- Seeman P (1992). Dopamine receptor sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D₂ receptors, clozapine occupies D₄. *Neuropsychopharmacology* 7:261-284.
- Seeman P, Guan H-C, Van Tol HHM (1993). Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature* 365:441-445.

Literaturverzeichnis

Seeman P, Tallerico T (2003). Link between dopamine D₁ and D₂ receptors in rat and human striatal tissues. *Synapse* 47:250-254.

Seeman P, Schwarz J, Chen JF, Szechtman H, Perreault M, McKnight GS, Roder JC, Quirion R, Boksa P, Srivastava LK, Yanai K, Weinshenker D, Sumiyoshi T (2006). Psychosis pathways converge via D₂high dopamine receptors. *Synapse* 60:319-346.

Seeman P (2009). Glutamate and dopamine components in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 34:143-149.

Seeman P, Weinshenker D, Quirion R, Srivastava LK, Bhardwaj SK, Grandy DK, Premont RT, Sotnikova TD, Boksa P, El-Ghunda M, O'Dowd BF, George SR, Perreault ML, Mannisto P, Robinson S, Palmiter RD, Tallerico T (2005). Dopamine supersensitivity correlates with D₂^{High} states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:3513-3518.

Sei Y, Ren-Patterson R, Li Z, Tunbridge EM, Egan MF, Kolachana BS, Weinberger DR (2007). Neuregulin 1-induced cell migration is impaired in schizophrenia: association with neuregulin 1 and catechol-o-methyltransferase gene polymorphisms. *Mol Psychiatry* 12:946-957.

Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goldman JM, Kremen WS, Matsuda G, Hoge EA, Kennedy D, Makris N, Caviness VS, Tsuang MT (1997). Reduced subcortical brain volumes in nonpsychotic siblings of schizophrenic patients: a pilot magnetic resonance imaging study. *Am J Med Genet (Neuropsychiatry Genet)* 74:507-514.

Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Kremen WS, Toomey R, Tourville J, Kennedy D, Makris N, Caviness VS, Tsuang MT (1999). Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46:941-954.

Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Kremen WS, Horton NJ, Makris N, Toomey R, Kennedy D, Caviness VS, Tsuang MT (2002). Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia. A magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry* 59:839-849.

Seillier A, Coutureau E, Thiriet N, Herbeaux K, Zwiller J, Di Scala G, Will B, Majchrzak M (2003). Bilateral lesions of the entorhinal cortex differentially modify haloperidol- and olanzapine-induced *c-fos* mRNA expression in the rat forebrain. *Neuropharmacology* 45:190-200.

Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1995). 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.

Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1998). 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.

Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1999). The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45:17-25.

Literaturverzeichnis

- Selemon LD, Kleinman JE, Herman MM, Goldman-Rakic PS (2002). Smaller frontal gray matter volume in postmortem schizophrenic brains. *Am J Psychiatry* 159:1983-1991.
- Selemon LD, Mrzljak J, Kleinman JE, Herman MM, Goldman-Rakic PS (2003). Regional specificity in the neuropathologic substrates of schizophrenia. A morphometric analysis of Broca's area 44 and area 9. *Arch Gen Psychiatry* 60:69-77.
- Selemon LD, Rajkowska G (2003). Cellular pathology in the dorsolateral prefrontal cortex distinguishes schizophrenia from bipolar disorder. *Curr Mol Med* 3:427-436.
- Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S (2004). Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage* 22:409-418.
- Sencer A, Sencer S, Turantan I, Devecioglu O (2001). Cerebrospinal fluid dynamics of the cava septi pellucidi and vergae. *J Neurosurg* 94:127-129.
- Sener RN (1995). Cysts of the septum pellucidum. *Comput Med Imaging Graph* 19:357-360.
- Senitz D, Beckmann H (2003). Granule cells of the dentate gyrus with basal and recurrent dendrites in schizophrenic patients and controls. A comparative Golgi study. *J Neural Transm* 110:317-326.
- Sesack SR, Carr DB (2002). Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiol Behav* 77:513-517.
- Seutin V (2005). Dopaminergic neurones: much more than dopamine? *Br J Pharmacol* 146:167-169.
- Seyfeddinipur N (1974). Das klinische Bild des erweiterten Cavum septi pellucidi. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 114:75-93.
- Shad MU, Muddasani S, Prasad K, Sweeney JA, Keshavan MS (2004). Insight and prefrontal cortex in first-episode schizophrenia. *Neuroimage* 22:1315-1320.
- Shamir A, Elhadad N, Belmaker RH, Agam G (2005). Interaction of calbindin D_{28k} and inositol monophosphatase in human post-mortem cortex: possible implications for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7:42-48.
- Sharma V, Menon R, Carr TJ, Densmore M, Mazmanian D, Williamson PC (2003). An MRI study of subgenual prefrontal cortex in patients with familial and non-familial bipolar I disorder. *J Affect Disord* 77:167-171.
- Shashi V, Muddasani S, Santos CC, Berry MN, Kwapil TR, Lewandowski E, Keshavan MS (2004). Abnormalities of the corpus callosum in nonpsychotic children with chromosome 22q11 deletion syndrome. *Neuroimage* 21:1399-1406.
- Shashi V, Keshavan MS, Howard TD, Berry MN, Basehore MJ, Lewandowski E, Kwapil TR (2006). Cognitive correlates of a functional COMT polymorphism in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Genet* 69:234-238.

Literaturverzeichnis

Shaw C-M, Alvord EC Jr (1969). Cava septi pellucidi et vergae: their normal and pathological states. *Brain* 92:213-224.

Shayegan DK, Stahl SM (2005). Emotion processing, the amygdala, and outcome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:840-845.

Sheehan TP, Neve RL, Duman RS, Russell DS (2003). Antidepressant effect of the calcium-activated tyrosine kinase Pyk2 in the lateral septum. *Biol Psychiatry* 54:540-551.

Sheehan TP, Chambers RA, Russell DS (2004). Regulation of affect by the lateral septum: implications for neuropsychiatry. *Brain Res Reviews* 46:71-117.

Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:3908-3913.

Sheline YI, Gado MH, Price JL (1998). Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 9:2023-2028.

Sheline YI (2000). 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: The role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 48:791-800.

Sheline YI (2003a). Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 54:338-352.

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC (2003b). Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 160:1516-1518.

Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, McCarley RW (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. *N Engl J Med* 327:604-12.

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 49: 1-52.

Shenton ME, Gerig G, McCarley RW, Szekely G, Kikinis R (2002). Amygdala-hippocampal shape differences in schizophrenia: the application of 3D shape models to volumetric MR data. *Psychiatry Res* 115:15-35.

Sherer DM, Sokolovski M, Dalloul M, Santoso P, Curcio J, Abulafia O (2004). Prenatal diagnosis of dilated cavum septum pellucidum et vergae. *Am J Perinat* 21:247-251.

Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, Schiffer R, Kotler M, Strous RD, Swartz-Vanetik M, Knobler HY, Shinar E, Beckmann JS, Yakir B, Risch N, Zak NB, Darvasi A (2002). A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum. Genet* 71:1296-1302.

Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante A, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, Schiffer R, Kotler M, Strous RD, Swartz-Vanetik M, Knobler HY, Shinar E, Yakir B, Zak NB, Darvasi A (2004).

Literaturverzeichnis

COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 128B:61-64.

Shihabuddin L, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Haznedar MM, Harvey PD, Newman A, Schnur DB, Spiegel-Cohen J, Wei T, Machac J, Knesaurek K, Vallabhajosula S, Biren MA, Ciaravolo TM, Luu-Hsia C (1998). Dorsal striatal size, shape, and metabolic rate in never-medicated and previously medicated schizophrenics performing a verbal learning task. *Arch Gen Psychiatry* 55:235-243.

Shimazono J (1912). Das Septum pellucidum des Menschen. *Arch. Anat. u. Physiol., Anat. Abt.* 55-61.

Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S-i, Iyo M (2003). Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 54:70-75.

Shioiri T, Oshitani Y, Kato T, Murashita J, Hamakawa H, Inbushi T, Nagata T, Takahashi S (1996). Prevalence of cavum septum pellucidum detected by MRI in patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Psychol Med* 26:431-434.

Shirts BH, Nimgaonkar V (2004). The genes for schizophrenia: finally a breakthrough? *Curr Psychiatry Rep* 6:303-312.

Shoemaker JM, Saint Marie RL, Bongiovanni MJ, Neary AC, Tochen LS, Swerdlow NR (2005). Prefrontal D1 and ventral hippocampal N-methyl-D-aspartate regulation of startle gating in rats. *Neuroscience* 135:385-394.

Shprintzen RJ (2008). Velo-cardio-facial syndrome: 30 years of study. *Dev Disabil Res Rev* 14:3-10.

Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso RV, Young D (1978). A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 5:56-62.

Shulman R, Griffiths J, Diwold P (1978). Catechol-O-methyl transferase activity in patients with depressive illness and anxiety states. *Br J Psychiatry* 132:133-8.

Shumake J, Edwards E, Gonzalez-Lima F (2002). Dissociation of septo-hippocampal metabolism in the congenitally helpless rat. *Neuroscience* 114: 373-377.

Sigmundson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M, Toone B (2001). 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.

Sim K, DeWitt I, Ditman T, Zalesak M, Greenhouse I, Goff D, Weiss AP, Heckers S (2006). Hippocampal and parahippocampal volumes in schizophrenia: a structural MRI study. *Schizophr Bull* 32:332-340.

Literaturverzeichnis

Simon TJ, Bish JP, Bearden CE, Ding L, Ferrante S, Nguyen VY, Gee JC, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Emanuel BS (2005). A multilevel analysis of cognitive dysfunction and psychopathology associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome in children. *Dev Psychopath* 17:753-784.

Slifstein M, Kolachana B, Simpson EH, Tabares P, Cheng B, Duvall M, Frankle WG, Weinberger DR, Laruelle M, Abi-Dargham A (2008). COMT genotype predicts cortical-limbic D1 receptor availability measured with [¹¹C]NNC112 and PET. *Mol Psychiatry* 13:821-827.

Smith GE (1896). Morphology of the true "limbic lobe", corpus callosum, septum pellucidum and fornix. *Journal of anatomy and physiology* 30:185-205.

Smith GN, Lang DJ, Kopala LC, Lapointe JS, Falkai P, Honer WG (2003). Developmental abnormalities of the hippocampus in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53:555-561.

Smith KS, Berridge KC (2007). Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *J Neurosci* 27:1594-1605.

Smolka MN, Schumann G, Wrase J, Grusser SM, Flor H, Mann K, Braus DF, Goldman D, Buchel C, Heinz A (2005). Catechol-O-methyltransferase val¹⁵⁸met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci* 25:836-842.

Soares JC, Mann JJ (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiat Res* 31:393-432.

Solis-Ortiz S, Perez-Luque E, Morado-Crespo L, Gutierrez-Munoz M (2010). Executive functions and selective attention are favored in middle-aged healthy women carriers of the Val/Val genotype of the catechol-o-methyltransferase gene: a behavioral genetic study. *Behav Brain Func* 6: 67.

Sonntag I, Nadjmi M, Lajosi F, Fuchs G (1971). Anlagebedingte Gehirnanomalien der Mittellinie. Eine entwicklungsgeschichtliche, radiologische and klinische Studie. *Nervenarzt* 42:531-539.

Sotty F, Danik M, Manseau F, Laplante F, Quirion R, Williams S (2003). Distinct electrophysiological properties of glutamatergic cholinergic and GABAergic rat septohippocampal neurons: novel implications for hippocampal rhythmicity. *J Physiol* 551:927-943.

Sowell ER, Levitt J, Thompson PM, Holmes CJ, Blanton RE, Kornsand DS, Caplan R, McCracken J, Asarnow R, Toga AW (2000). Brain abnormalities in early-onset schizophrenia spectrum disorder observed with statistical parametric mapping of structural magnetic resonance Images. *Am J Psychiatry* 157:1475-1484.

Spillane JD (1962). Five Boxers. *Br Med J* 5314:1205-1210.

Spokes EGS, Garrett NJ, Rossor MN, Iversen LL (1980). Distribution of Gaba in post-mortem brain tissue from control, psychotic and Huntington's Chorea subjects. *J Neurol Sci* 48:303-313.

Sprick U, von Wilmsdorff M, Bouvier ML, Schulz D, Gaebel W (2006). Behavioral and hippocampal changes after prenatal invasive interventions with possible relevance to schizophrenia. *Behav Brain Res* 172:179-186.

Literaturverzeichnis

- Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK, Agarwal AK, Nag D, Srimal RC, Seth PK, Dikshit M (2001). Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. *Psychopharmacology* 158:140-145.
- Staal WG, Hulshoof Pol HEH, Schnack HG, van der Schot AC, Kahn RS (1998). Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155:1784-1786.
- Staal WG, Hulshoof Pol HEH, Schnack HG, Hoogendoorn MLC, Jellema K, Kahn RS (2000). Structural Brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry* 157:416-421.
- Stark AK, Uylings HBM, Sanz-Arigita E, Pakkenberg B (2004). Glial cell loss in the anterior cingulate cortex, a subregion of the prefrontal cortex, in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:882-888.
- Steciuk M, Kram M, Kramer GL, Petty F (1999). Decrease in stress-induced c-Fos-like immunoreactivity in the lateral septal nucleus of learned helpless rats. *Brain Res* 822:256-259.
- Steel RM, Whalley HC, Miller P, Best JJK, Johnstone EC, Lawrie SM (2002). Structural MRI of the brain in presumed carriers of genes for schizophrenia, their affected and unaffected siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:455-458.
- Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia. Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 188:510-518.
- Stefanis NC, van Os J, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Hantoumi I, Stafanis CN (2004). Variation in catechol-O-methyltransferase val¹⁵⁸met genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men. *Biol Psychiatry* 56:510-515.
- Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdottir B, Jonsson H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H, Stefansson K (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 71:877-892.
- Steffek AE, McCullumsmith RE, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH (2008). Cortical expression of glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase is decreased in schizophrenia. *Schizophr Res* 103:71-82.
- Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, MacFall JR, Krishnan KRR (2000). Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 48:301-309.
- Steingard RJ, Renshaw PF, Yurgelun-Todd D, Appelmans KE, Lyoo IK, Shorrock KL, Bucci JP, Cesena M, Abebe D, Zurakowski D, Poussaint TY, Barnes P (1996). Structural abnormalities in brain magnetic resonance images of depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:307-311.

Literaturverzeichnis

- Stemmelin J, Lukovic L, Salome N, Griebel G (2005). Evidence that the lateral septum is involved in the antidepressant-like effects of the vasopressin V_{1b} receptor antagonist, SSR149415. *Neuropsychopharmacology* 30:35-40.
- Stewart RJ, Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Young LT (2001). Abnormalities in the cAMP signaling pathway in post-mortem brain tissue from the Stanley Neuropathology Consortium. *Brain Res Bull* 55:625-629.
- Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjis GJ, Meltzer HY, Uylings HBM, Friedman L, Rajkowska G (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 56:640-650.
- Stolk L, van Meurs JBJ, Jhami M, Arp PP, van Leeuwen JPT, Hofman A, de Jong FH, Pols HAP, Uitterlinden AG (2007). The catechol-O-methyltransferase Met¹⁵⁸ low activity allele and association with nonvertebral fracture risk in elderly men. *J Clin Endocrinol Metabol* 92:3206-32012.
- Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS (2007). Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia – a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol* 21:440-452.
- Stowell JM, Day F, Tsagaraki, Valli I, McLean MA, Lythgoe DJ, O’Gorman RL, Barker GJ, McGuire PK (2009). Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis: Relationship to gray matter volume. *Biol Psychiatry* 66:533-539.
- Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 21:1-4.
- Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A (2003). Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 126:2609-2615.
- Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL (1993). Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry* 33:602-609.
- Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil KM, Sax KW (2000). Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2:148-164.
- Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP (2002a). Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord* 4:80-88.
- Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler CM (2002b). Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159:1841-1847.
- Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 10:105-116.

Literaturverzeichnis

Strasser HC, Lilyestrom J, Ashby ER, Honeycutt NA, Schretlen DJ, Pulver AE, Hopkins RO, Depaulo JR, Potash JB, Schweizer B, Yates KO, Kurian E, Barta PE, Pearlson GD (2005). Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry* 57:633-639.

Strong R, Reddy V, Morley JE (2003). Cholinergic deficits in the septal-hippocampal pathway of the SAM-P/8 senescence accelerated mouse. *Brain Res* 966:150-156.

Styner M, Lieberman JA, McClure RK, Weinberger DR, Jones DW, Gerig G (2005). Morphometric analysis of lateral ventricles in schizophrenia and healthy controls regarding genetic and disease-specific factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:4872-4877.

Suarez-Sola ML, Gonzalez-Delgado FJ, Pueyo-Morlans M, Medina-Bolivar OC, Hernandez-Acosta NC, Gonzalez-Gomez M, Meyer G (2009). Neurons in the white matter of the adult human neocortex. *Front Neuroanat* 3:7.

Sugai T, Kawamura M, Iritani S, Araki K, Makifuchi T, Imai C, Nakamura R, Kakita A, Takahashi H, Nawa H (2004). Prefrontal abnormality of schizophrenia revealed by DNA microarray. *Ann N Y Acad Sci* 1025:84-91.

Sugama S, Namihira T, Matsuoka R, Taira N, Eto Y, Mackawa K (1999). Psychiatric inpatients and chromosome deletions within 22q11.2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:803-806.

Sugama S, Bingham PM, Wang PP, Moss EM, Kobayashi H, Eto Y (2000). Morphometry of the head of the caudate nucleus in patients with velocardiofacial syndrome (del 22q11.2). *Acta Paediatr* 89:546-549.

Suhara T, Okubo Y, Yasuno F, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Nakashima Y, Nakayama K, Tanada S, Suzuki K, Halldin C, Farde L (2002). Decreased dopamine D₂ receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59:25-30.

Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Falrowicz A, Marshall N, Matthew VM, Potter M, Sharma T (2002). Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 159:1232-1234.

Sun J, Maller JJ, Guo L, Fitzgerald BP (2009). Superior temporal gyrus volume change in schizophrenia. *Brain Res Rev* 61:14-32.

Supprian T, Hofmann E (1997). The fornix of the human brain: evidence of left/right asymmetry on axial MRI scans. *Surg Radiol Anat* 19:105-109.

Supprian T, Heils A, Hofmann E, Warmuth-Metz M, Stober G, Franzek E (1999a). Isolierte Aplasie des Septum pellucidum bei einem hebephrenen Patienten. *Nervenarzt* 70:269-275.

Supprian T, Sian J, Heils A, Hofmann E, Warmuth-Metz M, Solymosi L (1999b). Isolated absence of the septum pellucidum. *Neuroradiology* 41:563-566.

Literaturverzeichnis

Supprian T, Bengel D, Hofmann E, Fallgatter AJ, Franzek E (2000). Cavum veli interpositi and psychotic disorder in a monozygotic twin. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250:76-78.

Supprian T, Reiche W, Schmitz B, Grunwald I, Backens M, Hofmann E, Georg T, Falkai P, Reith W (2004). MRI of the brainstem in patients with major depression, bipolar affective disorder and normal controls. *Psychiatry Res* 131:269-275.

Suzuki E, Nakaki T, Nakamura M, Miyaoka H (2003a). Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 28:288-92.

Suzuki T, Matsugi T, Takagi R, Kawashima K (2003b). Endogenous glutamatergic synaptic activity elicits acetylcholine release from rat cultured septal cells. *Neurosci Res* 47:341-347.

Suzuki T, Zhou SY, Hagino H, Niu L, Takashi T, Kawasaki Y, Matsui M, Seto H, Ono T, Kurachi M (2005). Morphological brain changes associated with Schneider's first rank symptoms in schizophrenia. *Psychol Med* 35: 549-566.

Swayze II VW, Andreasen NC, Alliger RJ, Ehrhardt JC, Yuh WTC (1990). Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder. Ventricular enlargement and focal signal hyperintensities. *Arch Gen Psychiatry* 47:1054-1059.

Swayze VW II, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WTC, Ehrhardt JC (1992). Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry* 31:221-240.

Swenson O (1944). Nature and occurrence of the cavum septi pellucidi. *Archives of pathology* 37:119-123.

Swerdlow NR, Geyer MA (1998). Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24:285-301.

Swerdlow NR, Lipska BK, Weinberger DR, Braff DL, Jaskiw GE, Geyer MA (1995). Increased sensitivity to the sensorimotor gating-disruptive effects of apomorphine after lesions of medial prefrontal cortex or ventral hippocampus in adult rats. *Psychopharmacology (Berl)* 122:27-34.

Swerdlow NR, Taaid N, Halim N, Randolph E, Kim YK, Auerbach P (2000). Hippocampal lesions enhance startle gating-disruptive effects of apomorphine in rats: a parametric assessment. *Neuroscience* 96:523-536.

Swerdlow NR, Shoemaker JM, Kuczenski R, Bongiovanni MJ, Neary AC, Tochen LS, Saint Marie RL (2006). Forebrain D1 function and sensorimotor gating in rats: Effects of D1 blockade, frontal lesions and dopamine denervation. *Neurosci Lett* 402:40-45.

Szendi I, Kiss M, Racsmány M, Boda K, Cimmer C, Voros E, Kovacs ZA, Szekeres G, Galsi G, Pleh C, Csernay L, Janka Z (2006). Correlations between clinical symptoms, working memory functions and structural brain abnormalities in men with schizophrenia. *Psychiatry Res* 147:47-55.

Literaturverzeichnis

- Szeszko PR, Strous RD, Goldman RS, Ashtari M, Knuth KH, Lieberman JA, Bilder RM (2002). Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:217-226.
- Szeszko PR, Goldberg E, Gunduz-Bruce H, Ashtari M, Robinson D, Malhotra AK, Lencz T, Bates J, Crandall DT, Kane JM, Bilder RM (2003a). Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:2190-2197.
- Szeszko PR, Gunning-Dixon F, Goldman RS, Bates J, Ashtari M, Snyder PJ, Lieberman JA, Bilder RM (2003b). Lack of normal association between cerebellar volume and neuropsychological functions in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:1884-1887.
- Szeszko PR, Gunning-Dixon F, Ashtari M, Snyder PJ, Lieberman JA, Bilder RM (2003c). Reversed cerebellar asymmetry in men with first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53:450-459.
- Sziklas V, Petrides M (2002). Effects of lesions to the hippocampus or the fornix on allocentric conditional associative learning in rats. *Hippocampus* 12:543-550.
- Tafet GE, Smolovich J (2004). Psychoneuroendocrinological studies on chronic stress and depression. *Ann NY Acad Sci* 1032:276-278.
- Takahashi S, Cui Y-h, Kojima T, Han Y-h, Zhou R-l, Kamioka M, Yu S-y, Matsuura M, Matsushima E, Wilcox M, Arinami T, Shen Y-c, Faraone SV, Tsuang MT (2003). Family-based association study of markers on chromosome 22 in schizophrenia using African-American, European-American, and Chinese families. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 120B:11-17.
- Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Tanino R, Kawasaki Y, Nohara S, Yamashita I, Seto H, Kurachi M (2005). Volumetric MRI study of the short and long insular cortices in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatr Res* 138:209-220.
- Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Tanino R, Hagino H, Niu L, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M (2006). Temporal lobe gray matter in schizophrenia spectrum: a volumetric MRI study of the fusiform gyrus, parahippocampal gyrus, and middle and inferior temporal gyri. *Schizophr Res* 87:116-126.
- Takahashi T, Suzuki M, Tanino R, Zhou S-Y, Hagino H, Niu L, Seto H, Kurachi M (2007a). Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia: A preliminary report. *Psychiatry Res* 154:209-216.
- Takahashi T, Suzuki M, Hagino H, Niu L, Zhou S-Y, Nakamura K, Tanino R, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M (2007b). Prevalence of large cavum septi pellucidi and its relation to the medial temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:1235-1241.
- Takahashi T, Yücel M, Yung AR, Wood SJ, Phillips LJ, Berger GY, Ang A, Soulsby McGorry PD, Suzuki M, Velakoulis D, Pantelis C (2008a). Adhesio interthalamica in individuals at high-risk for developing psychosis and patients with psychotic symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1708-1714.

Literaturverzeichnis

- Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Nakamura K, Tanino R, Kawasaki Y, Seal ML, Seto H, Kurachi M (2008b). Prevalence and length of the adhesio interthalamica in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatr Res* 164:90-94.
- Takahashi T, Yung AR, Yücel M, Wood SJ, Phillips LJ, Harding IH, Soulsby B, McGorry PD, Suzuki M, Velakoulis D, Pantelis C (2008c). Prevalence of large cavum septi pellucidi in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophr Res* 105:236-244.
- Takahashi T, Yücel M, Lorenzetti V, Nakamura K, Whittle S, Walterfang M, Suzuki M, Pantelis C, Allen NB (2009). Midline brain structures in patients with current and remitted major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33:1058-1063.
- Takahashi T, Malhi GS, Wood SJ, Yücel M, Walterfang M, Nakamura K, Suzuki M, Pantelis C (2010). Midline brain abnormalities in established bipolar affective disorder. *Journal of Affect Disord.* 122: 301-305.
- Takei K, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Inoue H, Suga M, Sekita K, Sasaki H, Rogers M, Aoki S, Kasai K (2008). Disrupted integrity of the fornix is associated with impaired memory organization in schizophrenia. *Schizophr Res* 103:52-61.
- Takebayashi H, Takei N, Mori N (2002). Unilateral auditory hallucinations in schizophrenia after damage to the right hippocampus. *Schizophr Res.* 58:329-331.
- Takikawa M, Kato S, Esumi H, Kurashima Y, Hirano A, Asayama K, Nakashima K, Ohama E (2001). Temporospatial relationship between the expressions of superoxide dismutase and nitric oxide synthase in the developing human brain: immunohistochemical and immunoblotting analyses. *Acta Neuropathol* 102:572-580.
- Takizawa R, Tochigi M, Kawakubo Y, Maruma K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K (2009). Association between catechol-O-methyltransferase Val108/158Met genotype and prefrontal hemodynamic response in schizophrenia. *PLoS ONE* 4:e5495.
- Talamini LM, Koch T, Luiten PGM, Koolhaas JM, Korf J (1999). Interruptions of early cortical development affect limbic association areas and social behaviour in rats; possible relevance for neurodevelopmental disorders. *Brain Res* 847:105-120.
- Talvik M, Nordstrom AL, Olsson H, Halldin C, Farde L (2003). Decreased thalamic D₂/D₃ receptor binding in drug-naïve patients with schizophrenia: a PET study with [¹¹C]FLB 457. *Int J Neuropsychopharmacol* 6:361-370.
- Tamagaki C, Sedvall GC, Jonsson EG, Okugawa G, Hall H, Pauli S, Agartz I (2005). Altered white matter/gray matter proportions in the striatum of patients with schizophrenia: a volumetric MRI Study. *Am J Psychiatry* 162:2315-2321.
- Tamminga CA, Holcomb HH, Gao XM, Lahti AC (1995). Glutamate pharmacology and the treatment of schizophrenia: current status and future directions. *Int Clin Psychopharmacology* 10:29-37.

Literaturverzeichnis

Tamminga CA, Lahti AC, Medoff DR, Gao XM, Holcomb HH (2003). Evaluating glutamatergic transmission in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 1003:113-118.

Tan HY, Chen Q, Sust S, Buckholtz JW, Meyers JD, Egan MF, Mattay VS, Lindenberg AM, Weinberger DR, Callicott JH (2007). Epistasis between catechol-*O*-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:12536-12541.

Tanda K, Nishi A, Matsuo N, Nakanishi K, Yamasaki N, Sugimoto T, Toyama K, Takao K, Miyakawa T (2009). Abnormal social behaviour, hyperactivity, impaired remote spatial memory, and increased DI-mediated dopaminergic signalling in neuronal nitric oxide synthase knockout mice. *Mol Brain* 2:19

Taneli F, Pirildar S, Akdeniz F, Uyanik BS, Ari Z (2004). Serum nitric oxide metabolite levels and the effect of antipsychotic therapy in schizophrenia. *Arch Med Res* 35:401-405.

Tanskanen P, Veijola JM, Pilipo UK, Haupea M, Miettunen JA, Pyhtinen J, Bullmore ET, Jones PB, Isohanni MK (2005). Hippocampus and amygdala volumes in schizophrenia and other psychoses in the Northern Finland 1966 birth cohort. *Schizophr Res* 75:283-294.

Tanskanen P, Ridler K, Murray GK, Haupea M, Veijola JM, Jaaskelainen E, Miettunen J, Jones PB, Bullmore ET, Isohanni MK (2010). Morphometric brain abnormalities in schizophrenia in a population-based sample: relationship to duration of illness. *Schizophr Bull* 36: 766-777.

Tarazi FI, Yeghiayan SK, Neumeyer JL, Baldessarini RJ (1998). Medial prefrontal cortical D₂ and striatolimbic D₄ dopamine receptors: common targets for typical and atypical antipsychotic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 22:693-707.

Tarazi FI, Baldessarini RJ (1999). Dopamine D₄ receptors: significance for molecular psychiatry at the millennium. *Mol Psychiatry* 4:529-538.

Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ (2002). Long-term effects of newer antipsychotic drugs on neuronal nitric oxide synthase in rat brain. *Nitric Oxide* 7:297-300.

Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ (2004). Dopamine D₄ receptors: beyond schizophrenia. *J Recept Signal Transduct Res* 24:131-147.

Taren JA (1965). Anatomical pathways related to the clinical findings in aneurysms of the anterior communicating artery. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 28:228.

Tate DF, Bigler ED (2000). Fornix and hippocampal atrophy in traumatic brain injury. *Learn Mem* 7:442-446.

Taylor JL, Blanton RE, Levitt JG, Caplan R, Nobel D, Toga AW (2005a). Superior temporal gyrus differences in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 73:235-241.

Taylor S, Christensen JD, Holcomb JM, Garver DL (2005b). Volume increases in striatum associated with positive symptom reduction in schizophrenia: a preliminary observation. *Psychiatry Res* 140:85-89.

Literaturverzeichnis

- Taylor WD, Zuchner S, Payne ME, Messer DF, Doty TJ, MacFall JR, Beyer JL, Krishnan KRR (2007). The COMT Val158Met polymorphism and temporal lobe morphometry in healthy adults. *Psychiatry Res* 155:173-177.
- Tepest R, Vogeley K, Viebahn B, Schneider-Axmann T, Honer WG, Falkai P (2008). Automated gray level index measurements reveal only minor cytoarchitectonic changes of Brodmann area 9 in schizophrenia. *Psychiatry Res* 163:183-192.
- Tepest R, Wang L, Miller MI, Falkai P, Csernansky JG (2003). Hippocampal deformities in the unaffected siblings of schizophrenia subjects. *Biol Psychiatry* 54:1234-1240.
- Tetsuo S, Michiko A, Shohei O, Masato M, Haruhisa O (2004). Neuronal expression of catechol O-methyltransferase mRNA in neonatal rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport* 15:1239-1243.
- Thaker GK, Carpenter WT Jr (2001). Advances in schizophrenia. *Nat Med* 7:667-771.
- Theberge J, Jensen JE, Rowland LM (2007). Regarding“increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance imaging study“. *Biol Psychiatry* 61:1218-1219.
- Thomas AG, Kournellis P, Dineen RA (2011). The fornix in health and disease: an imaging review. *Radiographics* 31:1107-1121.
- Thomas E, Pernar L, Lucki I, Valentino RJ (2003). Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus regulates activity of lateral septal neurons. *Brain Res* 960:201-208.
- Thompson IM (1932). On the cavum septi pellucidi. *J Anat* 67:59-77.
- Thompson JL, Pogue-Geile MF, Grace AA (2004). Developmental pathology, dopamine, and stress: a model for the age of onset of schizophrenia symptoms. *Schizophr Bull* 30:875-900.
- Thompson M, Weickert CS, Wyatt E, Webster MJ (2009). Decreased glutamic acid decarboxylase₆₇ mRNA expression in multiple brain areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *J Psychiatric Res* 43:970-977.
- Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:11650-11655.
- Thune JJ, Pakkenberg B (2000). Stereological studies of the schizophrenic brain. *Brain Res Reviews* 31:200-204.
- Thune JJ, Uylings HBM, Pakkenberg B (2001). No deficit in total number of neurons in the prefrontal cortex in schizophrenics. *J Psychiatry Res* 35:15-21.
- Todtenkopf MS, Benes FM (1998). Distribution of glutamate decarboxylase₆₅ immunoreactive puncta on pyramidal and nonpyramidal neurons in hippocampus of schizophrenic brain. *Synapse* 29:323-332.

Literaturverzeichnis

Totterdell S, Smith AD (1989). Convergence of hippocampal and dopaminergic input onto identified neurons in the nucleus accumbens of the rat. *J Chem Neuroanat* 2:285-298.

Todtenkopf MS, Vincent SL, Benes FM (2005). 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.

Tokunaga K, Ishikawa K (1992). Evidence for different sites of monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase in the striatum. *Brain Res* 575:164-166.

Tomaiuolo F, Carlesimo GA, Di Paola M, Petrides M, Fera F, Bonanni R, Formisano R, Pasqualetti P, Caltagirone C (2004). Gross morphology and morphometric sequelae in the hippocampus, fornix, and corpus callosum of patients with severe non-missile traumatic brain injury without macroscopically detectable lesions: a T1 weighted MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1314-1322.

Tooney PA, Chahl LA (2004). Neurons expressing calcium-binding proteins in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 28:273-278.

Torey EF, Barci BM, Webster MJ, Bartko JJ, Meador-Woodruff JH, Knable MB (2005). Neurochemical markers for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression in postmortem brains. *Biol Psychiatry* 57:252-260.

Toro CT, Deakin JFW (2007). Adult neurogenesis and schizophrenia: A window on abnormal early brain development? *Schizophr Res* 90:1-14.

Tosevski J, Malobabic S, Ilic A (1993). The neurons of the human magnocellular septal nuclei: a Golgi study. *Ann Anat* 175:403-409.

Totterdell S, Smith AD (1989). Convergence of hippocampal and dopaminergic input onto identified neurons in the nucleus accumbens of the rat. *J Chem Neuroanatomy* 2:285-298.

Tran KD, Smutzer GS, Doty RL, Arnold SE (1998). Reduced Purkinje cell size in the cerebellar vermis of elderly patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155:1288-1290.

Tremont G, Stern RA (1997). Use of thyroid hormone to diminish the cognitive side effects of psychiatric treatment. *Psychopharmacol Bull* 33:273-280.

Trzesniak C, Oliveira IR, Kempton MJ, Almeida AG, Chagas MNH, Ferrari MCF, Filho AS, Zuardi AW, Prado DA, Busatto GF, McGuire PK, Hallak JEC, Crippa JAS (2010). Are cavum septum pellucidum abnormalities more common in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 125:1-12.

Tsai S-J, Hong C-J, Liao D-L, Lai I-C, Liou Y-J (2004). Association study of a functional catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with age of onset, cognitive function, symptomatology and prognosis in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiol* 49:196-200.

Literaturverzeichnis

- Tsai SJ, Yu YWY, Chen TJ, Chen JY, Liou YJ, Chen MC, Hong CJ (2003). Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett* 338: 123-126.
- Tseng KY, O'Donnell P (2007). Dopamine modulation of prefrontal cortical interneurons changes during adolescence. *Cereb Cortex* 17:1235-1240.
- Tsukahara S, Ezawa N, Yamanouchi K (2003). Neonatal estrogen decreases neural density of the septum-midbrain central gray connection underlying the lordosis-inhibiting system in female rats. *Neuroendocrinology* 78:226-233.
- Tunbridge E, Burnet PWJ, Sodhi MS, Harrison PJ. (2004b). Catechol-o-methyltransferase (COMT) and proline dehydrogenase (PRODH) mRNAs in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Synapse* 51:112-118.
- Tunbridge EM, Bannerman DM, Sharp T, Harrison PJ (2004a). Catechol-O-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 24:5331-5335.
- Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR (2006). Catechol-o-Methyltransferase, cognition, and psychosis: Val¹⁵⁸Met and Beyond. *Biol Psychiatry* 60:141-151.
- Tunbridge EM, Weickert CS, Kleinman JE, Herman MM, Chen J, Kolachana BS, Harrison JP, Weinberger DR (2007). Catechol-O-methyltransferase enzyme activity and protein expression in human prefrontal cortex across the postnatal lifespan. *Cereb Cortex* 17:1206-1272.
- Turgeon SM, Kegel G, Davis MM (2001). Electrolytic lesions of the medial septum enhance latent inhibition in a conditioned taste aversion paradigm. *Brain Res* 890:333-337.
- Turetsky BI, Moberg PJ, Yousem DM, Doty RL, Arnold SE, Gur RE (2000). Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:828-830.
- Tzschentke TM (2001). Pharmacology and behavioural pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol* 63:241-320.
- Uematsu M, Kaiya H (1989). Midsagittal Cortical Pathomorphology of Schizophrenia: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Psychiatry Res* 30:11-20.
- Ulfing N (1989). Configuration of the magnocellular nuclei in the basal forebrain of the human adult. *Acta Anat* 134:100-105.
- Ulfing N, Braak H (1989). Neuronal types and their percent distribution within the magnocellular nuclei of the human basal forebrain. *Acta Anat* 134:237-241.
- Umbach W (1957). Experiments on epilepsy therapy by aimed depth connections. *Acta Neurochir* 5:341-349.

Literaturverzeichnis

- Umbach W (1966). Long-term results of fornicotomy for temporal epilepsy. *Confin Neurol* 27:121-123.
- Uranova NA, Casanova MF, DeVaughn NM, Orlovskaya DD, Denisov DV (1996). Ultrastructural alterations of synaptic contacts and astrocytes in post-mortem caudate nucleus of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 22:81-83.
- Uranova N, Orlovskaya D, Vikhreva O, Zimina I, Kolomeets N, Vostrikov V, Rachmanova V (2001). Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull* 55:597-610.
- Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI (2004). Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res* 67: 269-275.
- Urbach H, Siebenhaar G, Koenig R, Oertzen J, Scorzin J, Kurthen M, Schild HH (2005). Limbic system abnormalities associated with Ammon's horn sclerosis do not alter seizure outcome after amygdalohippocampectomy. *Epilepsia* 46:549-555.
- Uretsky NJ, Iversen LL (1970). Effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine containing neurones in the rat brain. *J Neurochem* 17:269-287.
- Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM, Yan W, Lenane M, Wudarsky M, Hamburger SD, Rapoport JL (1999). Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:1536-1534.
- Uylings HB (2002). About assumptions in estimation of density of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 51:842-846.
- Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2000). Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 47:1087-1090.
- Vakalopoulos C, Fitzroy N (2010). A new nosology of psychosis and the pharmacological basis of affective and negative symptoms dimensions in schizophrenia. *Mental Illness* 2: e7.
- Vallejo-Illarramendi A, Torres-Ramos M, Melone M, Conti F, Matute C (2005). Clozapine Reduces GLT-1 Expression and Glutamate Uptake in Astrocyte Cultures. *Glia* 50:276-279.
- van Amelsvoort T, Daly E, Robertson D, Suckling J, Ng V, Critchley H, Owen MJ, Henry J, Murphy KC, Murphy DGM (2001). Structural brain abnormalities associated with deletion at chromosome22q11: quantitative neuroimaging study of adults velo-cardio-facial syndrome. *Br J Psychiatry* 178:412-419.
- van Amelsvoort T, Henry J, Morris R, Owen M, Linszen D, Murphy K, Murphy D (2004a). Cognitive deficits associated with schizophrenia in velo-cardio-facial syndrome. *Schizophr Res* 70:223-232.

Literatuurverzeichnis

van Amelsvoort T, Daly E, Henry J, Robertson D, Ng V, Owen M, Murphy KC, Murphy DGM (2004b). Brain anatomy in adults with velocardiofacial syndrome with and without schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 61:1085-1096.

van Amelsvoort T, Zinkstok J, Figuee M, Daly E, Morris R, Owen MJ, Murphy KC, De Haan L, Linszen DH, Glaser B, Murphy DGM (2008). Effects of a functional COMT polymorphism on brain anatomy and cognitive function in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Psychol Med* 38:89-100.

van Den Bogaert A, Del-Favero J, Van Broeckhoven C (2006). Major affective disorders and schizophrenia: a common molecular signature? *Hum Mutat* 27: 833-853.

van der Borght K, Mulder J, Keijser JN, Eggen BJL, Luitcn PGM, Van Der Zee EA (2005). Input from the medial septum regulates adult hippocampal neurogenesis. *Brain Res Bull* 67:117-125.

van der Staay FJ, Bouger P, Lehmann O, Lazarus C, Cosquer B, Koenig J, Stump V, Cassel JC (2006). Long-term effects of immunotoxic cholinergic lesions in the septum on acquisition of the cone-field task and noncognitive measures in rats. *Hippocampus* 16:1061-1079.

van Elst LT, Valerius G, Buchert M, Thiel T, Rusch N, Bubl E, Hennig J, Ebert D, Olbrich HM (2005). Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in Schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 58:724-730.

van Erp TGM, Saleh PA, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, Salonen O, Valanne L, Poutanen V-P, Standertskjold-Nordenstam C-G, Cannon TD (2002). Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers. *Am J Psychiatry* 159:1514-1520.

van Erp TGM, Saleh PA, Huttunen M, Lonnqvist J, Kaprio J, Salonen O, Valanne L, Poutanen V-P, Standertskjold-Nordenstam C-G, Cannon TD (2004). Hippocampal volumes in schizophrenic twins. *Arch Gen Psychiatry* 61:346-353.

van Haren NEM, Cahn W, Pol HEH, Schnack HG, Caspers E, Lemstra A, Sitskoom MM, Wiersma D, van den Bosch RJ, Dingemans PM, Schene AH, Kahn RS (2003). Brain volumes as predictor of outcome in recent-onset schizophrenia: a multi-center MRI study. *Schizophr Res* 64:41-52.

van Luijtelaar G, Fabene PF, de Bruin N, Jongema C, Ellenbroek BA, Veening JG (2001). Neural correlates of sensory gating in the rat: Decreased Fos induction in the lateral septum. *Brain Res Bull* 54:145-151.

van Winkel R, Isusi P, Galdos P, Echevarria E, Bilbao RJ, Martin-Pagola A, Castano L, Papiol S, Mengelers R, Krabbendam L, van Os J, Myin-Germeys I (2008). Evidence that the COMT *Val^{158MET}* polymorphism moderates subclinical psychotic and affective symptoms in unaffected first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 23:219-222.

van Wagenen WP, Aird RB (1934). Dilatations of cavity of septum pellucidum and cavum Vergae, report of cases. *The American Journal of Cancer* 20:539-557.

Literaturverzeichnis

- Vataja R, Elomaa E (1998a). Midline brain anomalies and schizophrenia in people with CATCH 22 syndrome. *Br J Psychiatry* 172:518-520.
- Vataja R, Elomaa E (1998b). Midline brain anomalies and schizophrenia in people. *Br J Psychiatry* 172:518-520.
- Vawter MP (2000). Dysregulation of the neural cell adhesion molecule and neuropsychiatric disorders. *Eur J Pharmacology* 405:385-395.
- Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE (2000). Models of disease: neuropathology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 48:486-504.
- Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C (2000). Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatry* 34 Suppl:S113-S126.
- Velakoulis D, Stuart GW, Wood SJ, Smith DJ, Brewer WJ, Desmond P, Singh B, Copolov D, Pantelis C (2001). Selective bilateral hippocampal volume loss in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50:531-539.
- Velakoulis D, Wood SJ, Smith DJ, Soulsby B, Brewer W, Leeton L, Desmond P, Suckling J, Bullmore ET, McGuire PK, Pantelis C (2002). Increased duration of illness is associated with reduced right medial temporal/anterior cingulate grey matter in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 57:43-49.
- Velakoulis D, Wood SJ, Wong MTH, McGorry PD, Yung A, Phillips L, Smith D, Brewer W, Proffitt T, Desmond P, Pantelis C (2006). Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis. *Arch Gen Psychiatry* 63:139-149.
- Veldic M, Caruncho HJ, Liu WS, Davis J, Satta R, Grayson DR, Guidotti A, Costa E (2004). DNA-methyltransferase 1 mRNA is selectively overexpressed in telencephalic GABAergic interneurons of schizophrenia brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:348-353.
- Ventura R, Alcaro A, Cabib S, Conversi D, Mandolesi L, Puglisi-Allegra S (2004). Dopamine in the medial prefrontal cortex controls genotype-dependent effects of amphetamine on mesoaccumbens dopamine release and locomotion. *Neuropsychopharmacology* 29:72-80.
- Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, Geruti P, Patane L, Paterlini G, Ghidini A (1999). Ultrasonographic differential diagnosis of fetal intracranial interhemisphere cysts. *Am J Obstet Gynecol* 180:423-428.
- Vernaleken I, Siessmeier T, Buchholz HG, Hartter S, Hiemke C, Stoeter P, Rosch F, Bartenstein P, Grunder G (2004). High striatal occupancy of D₂-like dopamine receptors by amisulpride in the brain of patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 7:421-430.
- Videbech P, Ravnkilde B, Fiirgaard B, Clemmensen K, Egander A, Rasmussen NA, Christensen T, Sangill R, Rosenberg R (2001). Structural brain abnormalities in unselected in-patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand* 103:282-286.

Literaturverzeichnis

Videbech P, Ravnkilde B (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 161:1957-1966.

Vita A, Dieci M, Silenzi C, Fernando T, Giobbio GM, Invernizzi G (2000). Cerebral ventricular enlargement as a generalized feature of schizophrenia: a distribution analysis on 502 subjects. *Schizophr Res* 44:25-34.

Vogeley K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayar TA, Bogerts B, Honer WG, Falkai P (2000). Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: a morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry* 157:34-39.

Voigt K (1969). Kongenitale Agenesie des Septum pellucidum. *Arch Psychiat NervenKr* 212:446-456.

Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson A, Lewis DA (2000). Decreased glutamic acid decarboxylase₆₇ messenger RNA Expression in a Subset of Prefrontal Cortical γ -Aminobutyric Acid Neurons in Subjects With Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57:237-245.

Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR, Lewis DA (2001). GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia: decreased expression in a subset of neurons. *Am J Psychiatry* 158:256-265.

von Gunten A, Fox NC, Cipolotti L, Ron MA (2000). A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:493-498.

Vostrikov VM, Uranova NA, Orolovskaya DD (2007). Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res* 94: 273-280.

Vruwink M, Schmidt HHHW, Weinberg RJ, Burette A (2001). Substance P and nitric oxide signaling in cerebral cortex: anatomical evidence for reciprocal signaling between two classes of interneurons. *J Comp Neurol* 441:288-301.

Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 159:2072-2080.

Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, Staib LH, Charney DS, Bremner JD (2004). Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 56:101-112.

Waite SJ, Thomas NS, Barber JCK (2002). Absence of 22q11 deletions in 211 patients with developmental delay analysed using PCR. *J Med Genet* 39:e18.

Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu F-c (2002). Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res* 69:72-79.

Walker J, Curtis V, Murray RM (2002a). Schizophrenia and bipolar disorder: similarities in pathogenic mechanisms but differences in neurodevelopment. *Int Clin Psychopharmacol* 17 (suppl 3):S11-S19.

Literaturverzeichnis

- Walker J, Curtis V, Shaw P, Murray RM (2002b). Schizophrenia and bipolar disorder are distinguished mainly by differences in neurodevelopment. *Neurotoxicity Res* 4:427-436.
- Walker MA, Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Roberts HC, Evans SP, Crow TJ (2002c). Estimated neuronal populations and volumes of the hippocampus and its subfields in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:821-828.
- Wan JF, Taaid N, Swerdlow NR (1996). Do D₁/D₂ interactions regulate Prepulse Inhibition in Rats? *Neuropsychopharmacology* 14:265-274.
- Wang JF, Asghari V, Rockel C, Young LT (1999). Cyclic AMP responsive element binding protein phosphorylation and DNA binding is decreased by chronic lithium but not valproate treatment of Sh-Sy5y neuroblastoma cells. *Neuroscience* 91:771-776.
- Wang L, Joshi SC, Miller MI, Csernansky JG (2001). Statistical analysis of hippocampal asymmetry in schizophrenia. *Neuroimage* 14:531-545.
- Wang F, Sun Z, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Zhang D, Hong N (2003a). A diffusion tensor imaging study of middle and superior cerebellar peduncle in male patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 348:135-138.
- Wang F, Sun Z, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Zhang D, Hong N (2004a). Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *Am J Psychiatry* 161:573-575.
- Wang X, Zhong P, Gu Z, Yan Z (2003b). Regulation of NMDA receptors by dopamine D₄ signaling in prefrontal cortex. *J Neurosci* 23:9852-9867.
- Wang K-C, Fuh J-L, Lirng J-F, Huang W-C, Wang S-J (2004b). Headache profiles in patients with a dilated cyst of the cavum septi pellucidi. *Cephalalgia* 24:867-874.
- Wang Y, Goldman-Rakic PS (2004). D2 receptor regulation of synaptic burst firing in prefrontal cortical pyramidal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:5093-5098.
- Watson S, Gallagher P, Del-Estal D, Hearn A, Ferrier IN, Young AH (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychol Med* 32:1021-1028.
- Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH (2004). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 184:496-502.
- Webster MJ, Knable MB, Johnston-Wilson N, Nagata K, Inagaki M, Yolken RH (2001). Immunohistochemical localization of phosphorylated glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex and hippocampus from patients with schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Brain Behav Immunity* 15:388-400.
- Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE (2003). Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 8:592-610.

Literaturverzeichnis

- Weickert CS, Straub RE, McClintock BW, Matsumoto M, Hashimoto R, Hyde TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE (2004a). Human dysbindin (*DTNBP1*) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry* 61:544-555.
- Weickert TW, Goldberg TE, Mishara A, Apud JA, Kolachana BS, Egan MF, Weinberger DR (2004b). Catechol-O-methyltransferase *Val^{108/158}Met* genotype predicts working memory response to antipsychotic medications. *Biol Psychiatry* 56:677-682.
- Weickert CS, Webster MJ, Gondipalli P, Rothmond D, Fatula RF, Herman MM, Kleinman JE, Akil M (2007). Postnatal alterations in dopaminergic markers in the human prefrontal cortex. *Neuroscience* 144:1109-1119.
- Weinberger DR (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44:660-669.
- Weinberger DR (1997a). On localizing schizophrenic neuropathology. *Schizophr Bull* 23:537-540.
- Weinberger DR (1997b). The biological basis of schizophrenia: new directions. *J Clin Psychiatry* 58 (suppl 10):22-27.
- Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50:825-844.
- Weinberger DR (2005). Genetic mechanisms of psychosis: in vivo and postmortem genomics. *Clin Ther* 27[Suppl A]:S8-S15.
- Weiner I, Feldon J, Tarrasch R, Hairston I, Joel D (1998). Fimbria-fornix cut affects spontaneous activity, two-way avoidance and delayed non matching to sample, but not latent inhibition. *Beh Brain Res* 96:59-70.
- Weiss AP, DeWitt I, Goff D, Ditman T, Heckers S (2005). Anterior and posterior hippocampal volumes in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 73:103-112.
- Weksberg R, Hughes S, Moldovan L, Bassett AS, Chow EWC, Squire JA (2005). A method for accurate detection of genomic microdeletions using real-time quantitative PCR. *BMC Genomics* 6:180.
- West MJ, Gundersen HJ (1990). Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J Comp Neurol* 296:1-22.
- Wester K, Krakenes J, Moen G. (1995). Expanding cava septi pellucidi and cava Vergae in children: report of three Cases. *Neurosurgery* 37:134-137.
- White HL, McLeod MN, Davidson JRT (1976). Catechol O-methyltransferase in red blood cells of schizophrenic, depressed, and normal human subjects. *Br J Psychiatry* 128:184-7.
- White NM, Holahan MR, Goffaux P (2003). Involuntary, unreinforced (pure) spatial learning is impaired by fimbria-fornix but not by dorsal hippocampus lesions. *Hippocampus* 13:324-333.

Literaturverzeichnis

- White T, Cullen K, Rohrer L M, Karatekin C, Luciana M, Schmidt M, Hongwanishkul D, Kumra S, Schulz SC, Lim KO (2008). Limbic structures and networks in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 34: 18-29.
- Whitworth AB, Honeder M, Kremser C, Kemmler G, Felber S, Hausmann A, Wanko C, Wechdorn H, Aichner F, Stuppaeck CH, Fleischhacker WW (1998). Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients. *Schizophrenia Res.* 31:73-81.
- Whitworth AB, Kemmler G, Honeder M, Kremser C, Felber S, Hausmann A, Walch T, Wanko C, Weiss EM, Stuppaeck CH, Fleischhacker WW (2005). Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 140:225-237.
- Wible CG, Anderson J, Shenton ME, Kricun A, Hirayasu Y, Tanaka S, Levitt JJ, O'Donnell BF, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (2001). Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Res* 108:65-78.
- Wiegand LC, Warfield SK, Levitt JJ, Salisbury DF, Heckers S, Dickey CC, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME (2004). Prefrontal cortical thickness in first-episode psychosis: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 55:131-140.
- Wierzba-Bobrowicz T, Lewandowska E, Lechowicz W, Stepień T, Pasennik E (2005). Quantitative analysis of activated microglia, ramified and damage of processes in the frontal and temporal lobes of chronic schizophrenics. *Folia Neuropathol* 43:81-89.
- Wildenauer DB, Schwab SG, Maier W, Detera-Wadleigh SD (1999). Do schizophrenia and affective disorder share susceptibility genes? *Schizophr Res* 39:107-111.
- Wilder J (1938). Hydrops des Cavum septi pellucidi (diagnostisch-therapeutischer Beitrag). *Klinische Wochenschrift* 17:414-417.
- Williams HJ, Glaser B, Williams NM, Norton N, Zammit S, Macgregor S, Kirov GK, Owen MJ, O'Donovan MC (2005). No association between schizophrenia and polymorphisms in COMT in two large samples. *Am J Psychiatry* 162:1736-1738.
- Williams NM, Owen MJ (2004). Genetic abnormalities of chromosome 22 and the development of psychosis. *Curr Psychiatry Rep* 6:176-182.
- Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC (2007a). Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull* 33:635-641.
- Williams NM, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Hamshere ML, Krawczak M, Kirov G, Nikolov I, Georgieva L, Jones S, Cardno AG, O'Donovan MC, Owen MJ (2007b). Mutation screening and LD mapping in the VCFS deleted region of chromosome 22q11 in schizophrenia using a novel DNA pooling approach. *Mol Psychiatry* 7:1092-1100.

Literaturverzeichnis

- Willner P (1997). The dopamine hypothesis of schizophrenia: current status, future prospects. *Int Clin Psychopharmacol* 12:297-301.
- Winkelman NW, Book MH (1999). Observations on the histopathology of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 105:889-896.
- Winter TC, Kennedy AM, Byrne J, Woodward PJ (2010). The cavum septi pellucid: why is it important? *J Ultrasound Med.* 29: 427-444.
- Winterer G, Coppola R, Egan MF, Goldberg TE, Weinberger DR (2003). Functional and effective frontotemporal connectivity and genetic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 54:1181-1192.
- Winterer G, Goldman D (2003). Genetics of human prefrontal function. *Brain Res Reviews* 43:134-163.
- Winterer G (2006). Cortical microcircuits in schizophrenia – the dopamine hypothesis revisited. *Pharmacopsychiatry* 39 Suppl 1:S68-S71.
- Winters BD, Dunnett SB (2004). Selective lesioning of the cholinergic septo-hippocampal pathway does not disrupt spatial short-term memory: a comparison with the effects of fimbria-fornix lesions. *Beh Neurosci* 118:546-562.
- Wirkner K, Krause T, Koles L, Thummler S, Al-Khrasani M, Illes P (2004). D₁ but not D₂ dopamine receptors or adrenoceptors mediate dopamine-induced potentiation of *N*-methyl-D-aspartate currents in the rat prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 372:89-93.
- Wise CD, Baden MM, Stein L (1974). Post-mortem measurement of enzymes in human brain: evidence of a central noradrenergic deficit in schizophrenia. *J Psychiat Res* 11:185-198.
- Wishart TB, Bland BH, Vanderwolf CH, Altman JL (1973). Electroencephalographic correlates of Behaviors Elicited by Electrical Stimulation of the Septum: Seizure Induced Feeding. *Beh Biology* 9:763-769.
- Wolf A, Bamford TE (1935). Cavum septi pellucidi and cavum Vergae. *Bull neur Inst NY* 4:294-309.
- Wolf SS, Hyde TM, Weinberger DR (1994). Malformations of the septum pellucidum: two distinctive cases in association with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 19:140-144.
- Wong CGT, Bottiglieri T, Snead OC III (2003). GABA, γ -hydroxybutyric acid, and neurological disease. *Ann Neurol* 54(suppl 6):S3-S12.
- Wong DF, Young D, Wilson PD, Meltzer CC, Gjedde A (1997). Quantification of neuroreceptors in the living human brain: III. D₂-Like Dopamine Receptors: theory, validation, and changes during normal aging. *J C Blood Flow and Metab* 17:316-330.
- Wonodi I, Mitchell BD, Stine OC, Hong LE, Elliott A, Kirkpatrick B, Carpenter WT Jr, Thaker GK, Buchanan RW (2006). Lack of association between COMT gene and deficit/nondeficit schizophrenia. *Behav Brain Funct* 2:42.

Literaturverzeichnis

- Wonodi I, Stine OC, Mitchell BD, Buchanan RW, Thaker GK (2003). Association between Val^{108/158} Met polymorphism of the *COMT* gene and schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 120B:47-50.
- Woo MA, Kumar R, Macey PM, Fonarow GC, Harper RM (2009). Brain injury in autonomic, emotional, and cognitive regulatory areas in patients with heart failure. *J Card Fail* 15:214-223.
- Woo T-U, Miller JL, Lewis DA (1997). Schizophrenia and the parvalbumin-containing class of cortical local circuit neurons. *Am J Psychiatry* 154:1013-1015.
- Woo T-U, Whitehead RE, Melchitzky DS, Lewis DA (1998). A subclass of prefrontal γ -aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:5341-5346.
- Woo TUW, Walsh JP, Benes FM (2004). Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the *N*-methyl-D-aspartate receptor subunit NR_{2A} in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61:649-657.
- Woo T-UW, Shrestha K, Lamb D, Minns MM, Benes FM (2008a). *N*-methyl-D-aspartate receptor and calbindin-containing neurons in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 64:803-809.
- Woo T-UW, Kim AM, Viscidi E (2008b). Disease-specific alterations in glutamatergic neurotransmission on inhibitory interneurons in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res* 1218:267-277.
- Wood GK, Lipska BK, Weinberger DR (1997). Behavioral changes in rats with early ventral hippocampal damage vary with age at damage. *Dev Brain Res* 101:17-25.
- Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, Bond D, Stuart GW, McGorry PD, Brewer WJ, Bridle N, Eritiaia J, Desmond P, Singh B, Copolov D, Pantelis C (2001). A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 52:37-46.
- Wood GK, Quirion R, Srivastava LK (2003). Early environment contributes to developmental disruption of MPFC after neonatal ventral hippocampal lesions in rats. *Synapse* 50:223-232.
- Wood GE, Young LT, Reagan LP, Chen B, McEwen BS (2004). Stress-induced structural remodeling in hippocampus: Prevention by lithium treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:3973-3978.
- Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Yücel M, Fornito A, McGorry PD (2008). Progressive changes in the development toward schizophrenia: studies in subjects at increased symptomatic Risk. *Schizophr Bull* 34:322-329.
- Woodruff PWR, Wright IC, Bullmore ET, Brammer M, Howard RJ, Williams SCR, Shapleske J, Rossell S, David AS, McGuire PK, Murray RM (1997). Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 154:1676-1682.

Literaturverzeichnis

- Woods BT (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry* 155:1661-1670.
- Woodward ND, Jayathilake K, Meltzer HY (2007). COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 90:86-96.
- Worda C, Sator MO, Schneeberger C, Jantschev T, Ferlitsch K, Huber JC (2003). Influence of the catechol-O-methyltransferase (COMT) codon 158 polymorphism on estrogen levels in women. *Human Reprod* 18:262-266.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:16-25.
- Wu JC, Buchsbaum MS, Johnson JC, Hershey TG, Wagner EA, Teng C, Lottenberg S (1993). Magnetic resonance and positron emission tomography imaging of the corpus callosum: size, shape and metabolic rate in unipolar depression. *J Affective Disord* 28:15-25.
- Wu M, Shanabrough M, Leranath C, Alreja M (2000a). Cholinergic Excitation of Septohippocampal GABA But Not Cholinergic Neurons: Implications for Learning and Memory. *J Neurosci* 20:3900-3908.
- Wu M, Zaborszky L, Hajszan T, van den Pol A, Alreja M (2004). Hypocretin/orexin innervation and excitation of identified septohippocampal cholinergic neurons. *J Neurosci* 24:3527-3536.
- Wu Y, Pearl SM, Zigmond MJ, Michael AC (2000b) Inhibitory glutamatergic regulation of evoked dopamine release in striatum. *Neuroscience* 96:66-72.
- Wunn E (2006). Basics Psychiatrie. 1. Auflage Elsevier Urban & Fischer Verlag München Jena, S.1-S.103.
- Xing G, Chavko M, Zhang LX, Yang S, Post RM (2002). Decreased calcium-dependent constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression. *Schizophr Res* 58:21-30.
- Xu C, Datta S, Wu M, Alreja M (2004). Hippocampal theta rhythm is reduced by suppression of the H-current in septohippocampal GABAergic neurons. *Eur J Neurosci* 19:2299-2309.
- Xu J, Rasmussen I-A, Berntsen EM, Moss K, Shnier R, Lagopoulos J, Malhi GS (2007). A growth in bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 115:246-250.
- Yacubian-Fernandes A, Palhares A, Giglio A, Gabarra RC, Zanini S, Portela L, Plese JPP (2004). Apert syndrome: analysis of associated brain malformations and conformational changes determined by surgical treatment. *J Neuroradiol* 31:116-122.
- Yadin E, Thomas E, Grishkat HL, Strickland CE (1993). The role of the lateral septum in anxiolysis. *Physiol Beh* 53:1077-1083.
- Yamagishi H, Srivastava D (2003). Unraveling the genetic and developmental mysteries of 22q11 deletion syndrome. *Trends Mol Med* 9:383-389.

Literaturverzeichnis

- Yan WL, Jacobsen LK, Krasnewich DM, Guan X-Y, Lenane MC, Paul SP, Dalwadi HN, Zhang H, Long RT, Kumra S, Martin BM, Scambler PJ, Trent JM, Sidransky E, Ginns EI, Rapoport JL (1998). Chromosome 22q11.2 interstitial deletions among childhood-onset schizophrenics and “multidimensionally impaired”. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 81:41-43.
- Yao JK, Leonard S, Reddy RD (2004). Increased Nitric Oxide Radicals in Postmortem Brain From Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull* 30:923-934.
- Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Takano A, Nakayama K, Halldin C, Farde L (2004). Low dopamine D₂ receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:1016-1022.
- Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Ichimiya T, Takano A, Sudo Y, Inoue M (2005). Abnormal effective connectivity of dopamine D2 receptor binding in schizophrenia. *Psychiatry Res* 138:197-207.
- Yates WR, Jacoby CG, Andreasen NC (1987). Cerebellar atrophy in schizophrenia and affective disorder. *Am J Psychiatry* 144:465-467.
- Yilmaz N, Herken H, Cicek HK, Celik A, Yürekli M, Ömer A (2007). Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia. *Med Princ Pract* 16:137-141.
- Yoder RM, Pang KC (2005). Involvement of GABAergic and cholinergic medial septal neurons in hippocampal theta rhythm. *Hippocampus* 15:381-392.
- Yoki F, Grunder G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS, Dannals RF, Ravert H, Suri A, Bramer S, Wong DF (2002). Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Neuropsychopharmacology* 27:248-259.
- Yokoyama M, Morrison RS, Black IB, Dreyfus CF (1994). Septal neuron cholinergic and GABAergic functions: differential regulation by basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor. *Dev Brain Res* 78:201-209.
- Yotsutsuji T, Saitoh O, Suzuki M, Hagino H, Mori K, Takahashi T, Kurokawa K, Matsui M, Seto H, Kurachi M (2003). Quantification of lateral ventricular subdivisions in schizophrenia by high-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 122:1-12.
- Yotsutsuji T, Saitoh O, Suzuki M, Hagino H, Mori K, Takahashi T, Kurokawa K, Matsui M, Seto H, Kurachi M (2003). Quantification of lateral ventricular subdivisions in schizophrenia by high-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 122:1-12.
- Young KA, Manaye KF, Liang CL, Hicks PB, German DC (2000). Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 47:944-953.
- Young KA, Holcomb LA, Yazdani U, Hicks PB, German DC (2004). Elevated neuron number in the limbic thalamus in major depression. *Am J Psychiatry* 161:1270-1277.

Literaturverzeichnis

- Young LT, Bakish D, Beaulieu S (2002). The neurobiology of treatment response to antidepressants and mood stabilizing medications. *J Psychiatry Neurosci* 27:260-265.
- Young RC, Nambudiri DE, Jain H, de Asis JM, Alexopoulos GS (1999). Brain computed tomography in geriatric manic disorder. *Biol Psychiatry* 45:1063-1065.
- Yücel K, Hakyemez B, Parlak M (2002). Morphometry of some elements of limbic system in normal population: a quantitative MRI study. *Neuroanatomy* 1: 15-21.
- Yücel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT, MacQueen GM (2007). Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology* 195:357-367.
- Yücel K, Taylor VH, McKinnon MC, MacDonald K, Alda M, Young LT, MacQueen GM (2008). Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term Lithium Treatment. *Neuropsychopharmacol* 33:361-367.
- Yurov YB, Vostrikov VM, Vorsanova G, Monakhov VV, Iourov IY (2001). Multicolor fluorescent in situ hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases. *Brain Dev* 23(Suppl 1):S186-S190.
- Zahajszky J, Dickey CC, McCarley RW, Fischer IA, Nestor P, Kikinis R, Shenton ME (2001). A quantitative MR measure of the fornix in schizophrenia. *Schizophr Res* 47:87-97.
- Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ (1997). The hippocampus in schizophrenia: lateralized increase in neuronal density and altered cytoarchitectural asymmetry. *Psychol Med* 27:703-713.
- Zaidel DW (1999). Regional differentiation of neuron morphology in human left and right hippocampus: comparing normal to schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 34:187-196.
- Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, Williams N, O'Donovan MC, Owen MJ. (2007). Genotype effects of *CHRNA7*, *CNRI* and *COMT* in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry* 191:402-407.
- Zellweger H, Van Epps EF (1959). The cavum veli interpositi And its differentiation from cavum Vergae. *The American Journal of Roentgeonology, radium therapy and nuclear medicine* 82:793-805.
- Zeman W, King FA (1958). Tumors of the septum pellucidum and adjacent structures with abnormal affective behaviour: an anterior midline structure syndrome. *J Nerv Ment Dis* 127: 490-502.
- Zhang B, Yuan Y, Jia Y, Yu X, Xu Q, Shen Y, Shen Y (2005). An association study between polymorphisms in five genes in glutamate and GABA pathway and paranoid schizophrenia. *Eur Psychiatry* 20:45-49.
- Zhang J-H, Pimenta AF, Levitt P, Zhou R (1997). Dynamic expression suggests multiple roles of the eph family receptor brain-specific kinase (Bsk) during mouse neurogenesis. *Mol Brain Res* 47:202-214.

Literaturverzeichnis

- Zhang ZJ, Reynolds GP (2002). A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* 55:1-10.
- Zhang Z, Sun J, Reynolds GP (2002a). A selective reduction in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia patients. *Chin Med J* 115(6):819-823.
- Zhang WN, Bast T, Feldon J (2002b). Prepulse inhibition in rats with temporary inhibition/inactivation of ventral or dorsal hippocampus. *Pharmacology Biochem and Behav* 73:929-940.
- Zhang W, Bymaster FP (1999). The in vivo effects of olanzapine and other antipsychotic agents on receptor occupancy and antagonism of dopamine D1, D2, D3, 5HT2A and muscarinic receptors. *Psychopharmacol (Ber)* 141:267-278.
- Zhou JN, Riemersma RF, Unmehopa UA, Hoogendijk WJG, van Heerikhuizen JJ, Hofman MA, Swaab DF (2001). Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Arch Gen Psychiatry* 58:655-662.
- Zinkstok J, van Amelsvoort T (2005). Neuropsychological profile and neuroimaging in patients with 22q11.2 deletion syndrome: a review. *Neuropsychol Dev Cogn Child Neuropsychology* 11:21-37.
- Zipursky RB, Lambe EK, Kapur S, Mikulis DJ (1998). Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 55:540-546.
- Zipursky RB, Lim KO, Sullivan EV, Brown BW, Pfefferbaum A (1992). Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49:195-205.
- Zipursky RB, Seeman MV, Bury A, Langevin R, Wortzman G, Katz R (1997). Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not bipolar disorder. *Schizophr Res* 26:85-92.
- Zoroglu SS, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Savas HA, Bagci C, Özen ME, Cengiz B, Cakmak EA, Dogru MI, Akyol Ö (2002). The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J Psychiatric Res* 36:309-315.

7 **Anhang**7.1 **Tabellen**

Diagnosegruppe	Mittelwert (\pm SD) in mm³
linkes diagonales Band von Broca: Volumina	
Kontrollen (N = 17)	6,92 (\pm 3,30)
schizophrene Patienten (N = 26)	5,38 (\pm 2,46)
affektive Patienten (N = 12)	6,25 (\pm 4,11)
Gesamt	6,27 (\pm 3,55)
rechtes diagonales Band von Broca: Volumina	
Kontrollen (N = 17)	7,65 (\pm 3,68)
schizophrene Patienten (N = 26)	6,16 (\pm 3,25)
affektive Patienten (N = 12)	6,90 (\pm 3,66)
Gesamt	6,97 (\pm 3,56)
Längsausdehnungen:	
Kontrollen (N = 17)	5,09 (\pm 1,61)
schizophrene Patienten (N = 26)	4,77 (\pm 1,82)
affektive Patienten (N = 12)	4,62 (\pm 1,50)
Gesamt	4,83 (\pm 1,67)

Tab. 17: Statistik der Volumina und der Längsausdehnung des diagonalen Bands von Broca (Mittelwerte \pm SD) bei Kontrollpersonen (N = 17), schizophrenen Patienten (N = 26) und affektiven Patienten (N = 12).

Neuronale Dichte im lateralen Septumkern	Patienten mit unipolaren Störungen			Patienten mit bipolaren Störungen		
	n	r	p-Wert	n	r	p-Wert
Krankheitsdauer	5	-0,90	0,037*	8	-0,60	0,12
AD-90 Tage	7	-0,71	0,077	8	-0,11	0,86
NL-90 Tage	7	-0,61	0,14	8	0,66	0,076
BDZ-28 Tage	7	-0,41	0,36	8	-0,07	0,87
CBZ	7	,	,	8	-0,08	0,85
Sed-28 Tage	3	0,000	1,000	4	-0,11	0,89
Lithium	7	-0,41	0,36	8	0,37	0,37

Tab. 18: Spearman Korrelation zwischen neuronaler Zelldichte im lateralen Septumkern vs. verschiedener Parameter bei Patienten mit unipolaren depressiven Störungen und Patienten mit bipolaren affektiven Störungen. AD = mittlere Dosis von Antidepressiva in den letzten 28 Tagen vor Todeseintritt, NL = Typische Neuroleptika in den letzten 28 Tagen vor Todeseintritt, BDZ: Benzodiazepin in den letzten 28 Tagen vor Todeseintritt, CBZ: Carbamazepin, Sed: Sedativa in den letzten 28 Tagen vor Todeseintritt.

	Ncl. medialis/ pars dorsalis und ventralis	Ncl. medialis/ pars fimbriaris und intermedia	Ncl. triangularis	Diagonales Band von Broca	Ncl. lateralis	Ncl. dorsalis
Median (q₁; q₃)	Mediale Zellgruppe	Mediale Zellgruppe	Mediale Zellgruppe	Mediale Zellgruppe	Laterale Zellgruppe	Laterale Zellgruppe
	Zelldichte/ Zellfläche Fehlerko- effizienten	Zelldichte/ Zellfläche Fehlerko- effizienten	Zelldichte/ Zellfläche Fehlerko- effizienten	Zelldichte/ Zellfläche Fehlerko- effizienten	Zelldichte/ Zellfläche Fehlerko- effizienten	Zelldichte/ Zellfläche Fehlerko- effizienten
Kontroll- personen N = 14	3288 (2792; 4362) 65,4 (51,5; 80,9) 0,07	2404 (1486; 3467) 64,4 (54,1; 72,8) 0,06	2722 (1979; 3889) 45,2 (40,1; 55,3) 0,12	2447 (2176; 3002) 108,5 (69,4; 158,9) 0,10	3347 (2880; 4830) 55,5 (48,6; 60,7) 0,06	1416 (1055; 2641) 54,5 (46,3; 73,1) 0,07
Patienten mit schizophrenen Erkrankungen N = 17	2448 (1981; 3426) 60,9 (49,1; 74,2) 0,07	2683 (1310; 3324) 57,6 (50,9; 74,7) 0,08	1909 (1275; 6501) 42,5 (39,2; 50,7) 0,16	2574 (1302; 4128) 83,1 (57,6; 134,9) 0,09	2516 (1669; 4150) 53,1 (46,1; 62,3) 0,06	1516 (994; 2879) 53,9 (44,2; 67,3) 0,07
Patinten mit bipolaren Störungen N = 8	2119 (1451; 3221) 62,0 (49,2; 83,7) 0,08	1665 (1207; 3408) 74,0 (54,1; 78,1) 0,09	462 (324; 2858) 50,0 (37,2; 62,6) 0,17	3251 (1714; 3869) 125,1 (87,1; 197,8) 0,12	1905 (1517; 2834) 58,8 (44,6; 60,6) 0,07	1234 (620; 2996) 49,6 (40,8; 66,8) 0,09
Patienten mit unipolaren Depressionen N = 7	2757 (1445; 3661) 72,7 (57,9; 83,7) 0,06	1912 (1863; 4713) 78,1 (67,4; 84,6) 0,06	2498 (1819; 5401) 42,1 (38,5; 50,2) 0,11	2201 (1737; 3681) 144,9 (109,7; 213,7) 0,07	2817 (2059; 3529) 63,6 (53,0; 67,3) 0,04	962 (788; 2709) 56,7 (47,3; 62,4) 0,06
KW-Test (Ctr, UP, BP, SZ)	p = 0,120	p = 0,810	p = 0,410	P = 0,880	p = 0,032*	p = 0,740
UP vs. CTR^a					p = 0,520	
BP vs. CTR^a					p = 0,013*	
SZ vs. CTR^a					p = 0,420	
BP vs. UP^a					p = 0,570	
SZ vs. UP^a					p = 0,760	
SZ vs. BP^a					p = 0,520	

Tab. 19: Zelldichten (Zellen/mm³) und Zellflächen (µm²) der Septumkerne von Kontrollpersonen (CTR), Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (SZ), Patienten mit bipolaren affektiven Störungen (BP) und Patienten mit unipolaren depressiven Störungen (UP). Die Zelldichten und Zellflächen sind wegen einer fehlenden Normalverteilung als Medianwerte wiedergegeben.

Mittelwerte Standardabweichung Fehlerkoeffizient	Ncl. medialis/ pars fimbrialis und intermedia	Ncl. lateralis/ pars ventralis und dorsalis	Ncl. dorsalis
	Mediale Zellgruppe	Laterale Zellgruppe	Laterale Zellgruppe
	Zelldichte	Zelldichte	Zelldichte
Kontroll- personen N = 6	1717 (± 684) 0,18	2032 (± 687) 0,13	1711 (±1373) 0,33
Patienten mit schizophrenen Erkrankungen N = 9	2863 (± 3452) 0,46	2891 (± 1939) 0,22	2110 (± 2389) 0,38
Patienten mit affektiven Erkrankungen N = 6	1744 (± 730) 0,19	2378 (± 1193) 0,20	2856 (± 1281) 0,18
ANOVA (Ctr, DPR, SZ)	0,62	0,54	0,57
DPR vs. CTR^a	1,00	0,59	0,24
SZ vs. CTR^a	0,88	0,61	0,86
SZ vs. DPR	1,00	0,78	0,22

Tab. 20: Statistik der Zelldichte von Calretinin-immunreaktiven Neuronen (Mittelwerte ± SD, Fehlerkoeffizienten) bei Kontrollpersonen (N = 6), Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (N = 9) und affektiven Erkrankungen (N = 6).

	Kontrollgruppe	Versuchsgruppe	p-Wert
	Mittelwert (in mm³)	Mittelwert (in mm³)	
	Standardabweichung	Standardabweichung	
	Standardfehler des Mittelwertes	Standardfehler des Mittelwertes	
Laterales Septum			
Links	775,0 ± 113,4 (14,6)	825,7 ± 77,3 (9,4)	0,49
Rechts	697,4 ± 92,6 (13,3)	703,4 ± 71,5 (15,4)	
Mediales Septum	551,1 ± 80,8 (14,7)	536,2 ± 95,9 (17,9)	0,69
Diagonales Band von Broca			
Links	503,3 ± 144,6 (28,7)	568,3 ± 71,5 (12,6)	0,89
Rechts	584,9 ± 89,6 (15,3)	579,1 ± 26,3 (4,5)	

Tab. 21: Statistik der neuronalen Zelldichten (Mittelwerte ± SD, Standardfehler des Mittelwertes) der Septumkerne bei Hippokampus-läsionierten Ratten mit physiologischer Kochsalzlösung der Kontrollgruppe (N = 4) und Hippokampus-läsionierten Ratten mit Ibotensäure der Versuchsgruppe (N = 4).

8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

8.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Wichtige limbische Strukturen und Verbindungen (aus: Garoz 2009).....	19
Tab. 2:	Wiederholungsrisiko für Verwandte von Patienten mit einer bipolaren affektiven oder schizophrenen Störung gegenüber dem Risiko in der Allgemeinbevölkerung; Angaben in Prozent. (aus: Nöthen <i>et al.</i> 2004).	32
Tab. 3:	Deskriptive Statistik der demographischen Daten (Mittelwerte \pm SD) Kontrollpersonen, Patienten mit Schizophrenie und affektiven Erkrankungen für die morphometrische Studie der Septumregion.	41
Tab. 4:	Statistik der demographischen Daten (Mittelwerte \pm SD) von Kontrollpersonen, Patienten mit unipolaren depressiven Erkrankungen, Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen und Patienten mit schizophrenen Erkrankungen für die morphometrische Studie des Fornix.	43
Tab. 5:	Statistik der demographischen Daten (Mittelwerte \pm SD) von Kontrollpersonen, Patienten mit affektiven und schizophrenen Erkrankungen für die morphometrische Studie des diagonalen Bands von Broca.	44
Tab. 6:	Statistik (Mittelwerte \pm SD) der demographischen Daten von Kontrollpersonen, Patienten mit bipolaren affektiven, unipolaren depressiven und schizophrenen Erkrankungen für die histopathologische Studie der Septumkerne.	45
Tab. 7:	Demographische Daten (Mittelwerte \pm SD) von Kontrollpersonen, schizophrenen Patienten und affektiven Störungen für die Calretinin-immunhistochemische Studie der Septumkerne.	47
Tab. 8:	Statistik der demographischen Daten (Mittelwerte \pm SD) von Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten für die COMT-immunhistochemische Studie in verschiedenen Hirnarealen.....	48
Tab. 9:	Parameter des CSP und der Septumregion (Mittelwerte \pm SD). Die Volumina und die Querschnittsflächen der Cava septi pellucidi sind als Medianwerte wegen der Nicht-normalverteilung (unteres und oberes Quartil) wiedergegeben. Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert (aus: Brisch <i>et al.</i> 2007).	58
Tab. 10:	Statistik der Parameter des Fornix (Mittelwerte \pm SD) von schizophrenen, bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Patienten und Kontrollpersonen. Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert (aus: Brisch, <i>et al.</i> 2008).	62
Tab. 11:	COMT-Immunreaktion von Neuronen und Gliazellen in verschiedenen Gehirnarealen (++ intensive Immunreaktion, + schwache Immunreaktion).....	71
Tab. 12:	Statistik der Zelldichte in der grauen Substanz des frontalen Kortex bei Kontrollpersonen (N = 6) und schizophrenen Patienten (N = 8). Es zeigten sich signifikante Differenzen in	

	der Gliazellichte ($p = 0,003^*$) bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen. Wegen der fehlenden Normalverteilung wurden die Werte als Mediane wiedergegeben (aus: Brisch <i>et al.</i> 2009).....	74
Tab. 13:	Korrelation zwischen Alter, Autolyse, Geschlecht und der Gesamtanzahl von Zellen. Der Spearman-Korrelationstest wurde verwendet, um die Korrelationen zwischen Alter, Autolyse und der Gesamtanzahl von Zellen, Neuronen und Gliazellen zu berechnen. Der Welch-Test wurde angewandt, um die Korrelationen zwischen Alter und Geschlecht, Autolyse und Zelldichte zu berechnen (aus: Brisch <i>et al.</i> 2009).	75
Tab. 14:	Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen Autolyse und der Gesamtanzahl von Zellen, Gliazellen und Neuronen (aus: Brisch <i>et al.</i> 2009).....	75
Tab. 15:	Statistik der Volumina des Rattenseptums bei Hippokampus-läsionierten Ratten mit Ibotensäure (N = 4, Versuchsgruppe) und Hippokampus-läsionierten Ratten mit physiologischer Kochsalzlösung (N = 4, Kontrollgruppe). Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert.....	76
Tab. 16:	Post-mortem- und bildgebende MRT-Studien zur Prävalenz vom CSP und CV bei neuropsychiatrischen Erkrankungen; ↑: erhöhte Prävalenz von CSP, vergrößertes CSP; ↔: keine Unterschiede (aus: Brisch <i>et al.</i> 2012).....	84
Tab. 17:	Statistik der Volumina und der Längsausdehnung des diagonalen Bands von Broca (Mittelwerte \pm SD) bei Kontrollpersonen (N = 17), schizophrenen Patienten (N = 26) und affektiven Patienten (N = 12).....	233
Tab. 18:	Spearman Korrelation zwischen neuronaler Zelldichte im lateralen Septumkern vs. verschiedener Parameter bei Patienten mit unipolaren depressiven Störungen und Patienten mit bipolaren affektiven Störungen. AD = mittlere Dosis von Antidepressiva in den letzten 28 Tagen vor Todeseintritt , NL = Typische Neuroleptika in den letzten 28 Tagen vor Todeseintritt, BDZ: Benzodiazepin in den letzten 28 Tagen vor Todeseintritt, CBZ: Carbamazepin, Sed: Sedativa in den letzten 28 Tagen vor Todeseintritt.....	234
Tab. 19:	Zelldichten (Zellen/mm ³) und Zellflächen (μm^2) der Septumkerne von Kontrollpersonen (CTR), Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (SZ), Patienten mit bipolaren affektiven Störungen (BP) und Patienten mit unipolaren depressiven Störungen (UP). Die Zelldichten und Zellflächen sind wegen einer fehlenden Normalverteilung als Medianwerte wiedergegeben.	235
Tab. 20:	Statistik der Zelldichte von Calretinin-immunreaktiven Neuronen (Mittelwerte \pm SD, Fehlerkoeffizienten) bei Kontrollpersonen (N = 6), Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (N = 9) und affektiven Erkrankungen (N = 6).....	236
Tab. 21:	Statistik der neuronalen Zelldichten (Mittelwerte \pm SD, Standardfehler des Mittelwertes) der Septumkerne bei Hippokampus-läsionierten Ratten mit physiologischer Kochsalzlösung	

der Kontrollgruppe (N = 4) und Hippokampus-läsionierten Ratten mit Ibotensäure der Versuchsgruppe (N = 4).....	237
--	-----

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung der Hirnareale (wie präfrontaler und orbitofrontaler Kortex, Amygdala, Hippokampus und Putamen), die bei schizophrenen Erkrankungen betroffen sind.	8
Abb. 2: Kopplungsstudie für schizophrene und bipolare affektive Erkrankungen (aus: Nöthen <i>et al.</i> 2004).....	8
Abb. 3: Hirntumor im Septumgewebe einer Patientin.....	18
Abb. 4: Darstellung des CSP, des CV und des Fornix (aus: Bergmann <i>et al.</i> 2004).....	18
Abb. 5: Balkendiagramm für die demographischen Daten (Mittelwerte \pm SD) von Kontrollpersonen und Patienten mit affektiven und schizophrenen Erkrankungen für die morphometrische Studie des CSP.....	41
Abb. 6: Balkendiagramm für die demographischen Daten (Mittelwerte \pm SD) von Kontrollpersonen und Patienten mit affektiven und schizophrenen Erkrankungen für die morphometrische Studie der Septumregion.....	42
Abb. 7: Balkendiagramm für die demographischen Daten (Mittelwerte \pm SD) von Kontrollpersonen und Patienten mit unipolaren depressiven, bipolaren affektiven und schizophrenen Erkrankungen für die morphometrische Studie des Fornix.	43
Abb. 8: Balkendiagramm für die demographischen Daten (Mittelwerte \pm SD) von Kontrollpersonen, Patienten mit affektiven und schizophrenen Erkrankungen für die morphometrische Studie des diagonalen Bands von Broca.	44
Abb. 9: Balkendiagramm der demographischen Daten (Mittelwerte \pm SD) von Kontrollpersonen, Patienten mit bipolaren affektiven und unipolaren depressiven und schizophrenen Erkrankungen für die histopathologische Studie der Septumkerne.	45
Abb. 10: Balkendiagramm der demographischen Daten (Mittelwerte \pm SD) von Kontrollpersonen, schizophrenen Patienten und affektiven Störungen für die Calretinin-immunhistochemische Studie der Septumkerne.	47
Abb. 11: Balkendiagramm (Mittelwerte \pm SD) der demographischen Daten von Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten für die COMT-immunhistochemische Studie in verschiedenen Hirnarealen.....	48
Abb. 12: (A - D) Begrenzung der Septumregion an Nissl-myelin gefärbten Ganzhirnschnitten von einem verstorbenen Patienten mit schizophrenen Störungen. Der Maßstab beträgt 3 mm. (E - F): Nissl-myelin gefärbte Ganzhirnschnitte von verstorbenen Patienten mit schizophrenen Störungen ohne CSP und einem vergrößerten CSP. Der Maßstab beträgt 3 mm. Die Gesamtvergrößerung beträgt 25x. (aus: Brisch <i>et al.</i> 2007).	50

Abb. 13:	(A - D) Begrenzung des Fornix an Nissl-myelin gefärbten Ganzhirnschnitten. Die durchschnittlichen Intervalle zwischen den Schnitten betragen 7 mm. Der Maßstab beträgt 2 mm. Die Gesamtvergrößerung beträgt 25x. (aus: Brisch <i>et al.</i> 2008).	51
Abb. 14:	Dreidimensionale optische Disektor-Zählmethode im lateralen Septumkern von (A) Kontrollpersonen und (B) bipolaren affektiven Patienten. Die Gesamtvergrößerung beträgt 1000x (aus: Brisch <i>et al.</i> 2011).	52
Abb. 15:	Volumina der Cava septi pellucidi bei Kontrollpersonen (N = 17), Patienten mit affektiven Erkrankungen (N = 14) und Patienten mit schizophrenen Störungen (N = 42). Es wurde eine logarithmische Transformation vorgenommen, und es erfolgte eine Schrumpfkorrektur. Die Medianwerte sind durch horizontale Linien dargestellt (aus: Brisch <i>et al.</i> 2007).	58
Abb. 16:	Korrelationen zwischen den Volumina des CSP und der Septumregion bei Kontrollfällen (N = 17), Patienten mit affektiven Erkrankungen (N = 14) und Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (N = 20). Die Volumina wurden mit dem Schrumpffaktor korrigiert (aus: Brisch <i>et al.</i> 2007).	59
Abb. 17:	Volumina der Septumregion (mit und ohne Septum verum) bei schizophrenen Patienten (N = 12, CSP < 100 mm ³ ; N = 8, CSP > 100 mm ³). Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert.	60
Abb. 18:	Querschnittsflächen vom CSP (A) und der Septumregion (B) bei Kontrollfällen (Kontr.), Patienten mit affektiven Erkrankungen (Affekt.) und Patienten mit schizophrenen Störungen (Schiz.). Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert. (aus: Brisch <i>et al.</i> 2007). ..	61
Abb. 19:	Punktediagramm von den Volumina des Fornix bei Kontrollfällen (N = 14), Patienten mit unipolaren depressiven (N = 7), bipolaren affektiven (N = 9) und schizophrenen Erkrankungen (N = 19). Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert (aus: Brisch <i>et al.</i> 2008).	62
Abb. 20:	Balkendiagramm von den Volumina des diagonalen Bands von Broca (vertikaler Abschnitt) (Mittelwerte ± SD) bei Kontrollpersonen (N = 17), Patienten mit affektiven Erkrankungen (N = 12) und schizophrenen Erkrankungen (N = 26). Alle Werte wurden schrumpfungskorrigiert.	63
Abb. 21:	Nissl (für die Neuronen) und Heidenhain-Wölcke (für die Fasern) Färbungen im lateralen Septumkern (1000x Gesamtvergrößerung) A: Ncl. lateralis (pars ventralis) der lateralen Zellgruppe eines Kontrollfalles B: Ncl. lateralis (pars ventralis) eines Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen. C: Ncl. medialis der medialen Zellgruppe eines Patienten mit schizophrenen Erkrankungen. D: Ncl. diagonalis (diagonales Band von Broca, vertikaler Abschnitt) eines Patienten mit unipolaren depressiven Störungen. Die	

	Pfeile zeigen auf ausgewählte Neurone. Der abgebildete Maßstab entspricht 20 µm (aus: Brisch <i>et al.</i> 2011).....	65
Abb. 22:	Koronare Hirnschnitte mit Darstellungen der humanen Septumregion im vorderen (A), mittleren (B) und hinteren Abschnitt (C). A: 1: Ncl. lateralis (pars anterior, pars ventralis). 2: Ncl. medialis (pars dorsalis, pars ventralis). 3: Diagonales Band von Broca. Der Maßstab entspricht 3,4 mm. B: 1: Ncl. dorsalis. 2: Ncl. lateralis (pars anterior, pars ventralis). 3: Ncl. medialis (pars dosalis, pars ventralis). 4: Diagonales Band von Broca. Der Maßstab entspricht 3,4 mm. C: 1: Ncl. dorsalis 2: Ncl. lateralis (pars anterior, pars ventralis). 3: Ncl. medialis (pars fimbrialis, pars intermedia). 4: Ncl. triangularis. Der Maßstab entspricht 2,6 mm (aus: Brisch <i>et al.</i> 2007).....	66
Abb. 23:	Balkendiagramm der neuronalen Zelldichten in den Septumkernen von Kontrollpersonen, Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen, Patienten mit unipolaren depressiven Erkrankungen und Patienten mit schizophrenen Erkrankungen. Die Zelldichten sind wegen einer fehlenden Normalverteilung als Medianwerte wiedergegeben. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion ($p = 0,013^*$) im lateralen Septumkern zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen.	67
Abb. 24:	Balkendiagramm der neuronalen Zellflächen in den Septumkernen von Kontrollpersonen, Patienten mit bipolaren affektiven, unipolaren depressiven und schizophrenen Erkrankungen. Alle Werte sind schrumpfungskorrigiert. Es zeigten sich keine signifikanten Differenzen in den Neuronenflächen der Septumkerne zwischen schizophrenen, bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Patienten und Kontrollpersonen.....	68
Abb. 25:	Ein Trend zur positiven Spearman-Korrelation zwischen neuronaler Dichte im lateralen Septumkerngebiet und typischer Neuroleptikagabe bei Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen (A) und eine signifikante negative Spearman-Korrelation zwischen der Neuronendichte im lateralen Septalkern und Krankheitsdauer bei Patienten mit unipolaren depressiven Erkrankungen (B) (aus: Brisch <i>et al.</i> 2011).	68
Abb. 26:	Neuronale Zelldichte im lateralen Septumkerngebiet bei Kontrollpersonen, schizophrenen Patienten und Patienten mit bipolaren affektiven und unipolaren depressiven Erkrankungen. Wegen der fehlenden Normalverteilung wurden die Werte als Mediane (Boxplots) wiedergegeben (aus: Brisch <i>et al.</i> 2011).....	69
Abb. 27:	Calretinin-immunpositive Neurone im lateralen Septumkern bei einem schizophrenen Patienten.....	69
Abb. 28:	Balkendiagramm der neuronalen Zelldichte (Mittelwerte \pm SD) von Calretinin-immunpositiven Zellen im Ncl. dorsalis, Ncl. medialis und Ncl. lateralis bei Kontrollpersonen (N = 6), Patienten mit affektiven Erkrankungen (N = 6) und Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (N = 9). Alle Werte sind schrumpfungskorrigiert. Es zeigten	

	sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollpersonen, schizophrenen Patienten und Patienten mit affektiven Erkrankungen.....	70
Abb. 29:	NOS-immunpositive Neurone in den lateralen (1), medialen (2) Septumkernen und im diagonalen Band von Broca (3 und 4) (aus: Bernstein <i>et al.</i> 2004).....	70
Abb. 30:	Schwache COMT-Immunreaktion mit der Expression von immunpositiven Gliazellen und Neuronen im Ncl. lateralis dorsalis von Kontrollpersonen (A) und schizophrenen Patienten (B).....	72
Abb. 31:	COMT-Immunreaktion im frontalen Kortex bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen. Die Pfeile zeigen auf ausgewählte Neurone.....	72
Abb. 32:	COMT-Immunreaktion in humanen Hirnarealen.....	73
Abb. 33:	Gliazellichte in der grauen Substanz im frontalen Kortex bei Kontrollpersonen (N = 6) und schizophrenen Patienten (N = 8). Wegen der fehlenden Normalverteilung wurden die Werte als Mediane wiedergegeben. Die Gliazellichte ist bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant ($p = 0,003$) erhöht (aus: Brisch <i>et al.</i> 2009).....	74
Abb. 34:	Balkendiagramm der Volumina der lateralen Ventrikel bei Hippokampus-läsionierten Ratten mit physiologischer Kochsalzlösung (N = 4, Kontrollgruppe) und Hippokampus-läsionierten Ratten mit Ibotensäure (N = 4, Versuchsgruppe). Hippokampus-läsionierte Ratten mit Ibotensäure (Versuchsgruppe) haben im Vergleich zu Hippokampus-läsionierte Ratten mit physiologischer Kochsalzlösung (Kontrollgruppe) einen signifikant vergrößerten rechten Ventrikel ($p = 0,017^*$).....	76
Abb. 35:	Balkendiagramm der Neuronenzellichte von Septumkernen bei Hippokampus-läsionierten Kontrollratten mit physiologischer Kochsalzlösung (N = 4, Kontrollgruppe) und Hippokampus-läsionierten Ratten mit Ibotensäure (N = 4, Versuchsgruppe). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe in den Septumkernen.....	77
Abb. 36:	Neurone und Gliazellen im lateralen (A) und medialen (B) Septumkern einer Hippokampus-läsionierten Ratte mit Ibotensäure. Die Pfeile zeigen auf ausgewählte Neurone. Der Maßstab entspricht 10 μm	77
Abb. 37:	Septumregion einer Hippokampus-läsionierten Ratte mit Ibotensäure. V = laterale Ventrikel, LS = laterales Septum, MS = mediales Septum. Der Maßstab entspricht 0,5 cm.....	78
Abb. 38:	Erweitertes Cavum septi pellucidi (CSP) einer Septum-läsionierten Ratte im Alter von 30 Tagen (A und B) als Modell einer Neuroentwicklungsstörung. Der Maßstab entspricht 2000 μm (Prof. Dr. G. Grecksch, Prof. Dr. A. Becker, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg).....	78
Abb. 39:	Sagittalschnitt des humanen Gehirns mit Darstellung des Septum pellucidum.....	79

Abb. 40: Abbauweg des Dopamins: (I) Dopamin → Noradrenalin, (II) Noradrenalin → Adrenalin, (III) Adrenalin → Metanephrin, (IV) Metanephrin → 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäurealdehyd, (V) 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäurealdehyd → Vanilinmandelsäure; MAO: Monoaminoxidase, (aus: Horn *et al.* 2005)..... 97

Ralf Günter Brisch

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die von mir eingereichte Dissertation zu dem Thema

„Die Septumregion bei Schizophrenie, affektiven Psychosen und Kontrollen :

Morphometrische Untersuchungen an humanen Post-mortem-Gehirnen und an einem

Tiermodell der Schizophrenie“

selbständig verfasst, nicht schon als Dissertation verwendet habe und die benutzten Hilfsmittel und

Quellen vollständig angegeben wurden. Weiterhin erkläre ich, dass ich weder diese noch eine andere

Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades (Dr. rer. nat.) an anderen Einrichtungen eingereicht

habe.

Berlin, den 25.10.2011