

Zusammenfassung

M.Sc. , MPH, Ralf Brisch: *Die Septumregion bei Schizophrenie, affektiven Psychosen und Kontrollen: Morphometrische Untersuchungen an humanen Post-mortem-Gehirnen und an einem Tiermodell der Schizophrenie.*

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 (Cavum septi pellucidi) 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 weisen 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 Calciumbindenden 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 Hippokampus entweder durch Ibotensäure (Versuchsgruppe) oder durch physiologische Kochsalzlösung (Kontrollgruppe) läsiert wurde, keine signifikanten Differenzen aufwiesen, 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.

Summary

M.Sc. , MPH, Ralf Brisch: *Die Septumregion bei Schizophrenie, affektiven Psychosen und Kontrollen: Morphometrische Untersuchungen an humanen Post-mortem-Gehirnen und an einem Tiermodell der Schizophrenie.*

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 MRT-studies on the CSP (Cavum septi pellucidi) 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 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.