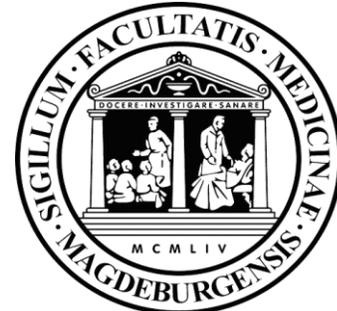


**Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät**



**der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

**Erhöhte Zelldichten Olig1-immunpositiver Oligodendrozyten im  
Marklager des anterioren Gyrus cinguli bei unipolar depressiver Störung**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von Jennifer Mosebach

aus Magdeburg

Magdeburg 2014

## **Dokumentationsblatt**

Mosebach, Jennifer:

Erhöhte Zelldichten Olig1-immunpositiver Oligodendrozyten im Marklager des anterioren Gyrus cinguli bei unipolar depressiver Störung. - 2014 - 77 Blatt: - 10 Abbildungen – 9 Tabellen.

## **Kurzreferat**

Die Transkriptionsfaktoren Olig1 und Olig2 werden in der Oligodendrozyten- Reihe exprimiert und regulieren deren Zellentwicklung und Differenzierung, sowie Reparaturvorgänge. In dieser post-mortem Studie wurde die Dichte Olig1- und Olig2-immunpositiver Oligodendrozyten im prägenualen Gyrus cinguli (pACC), sowie im Gebiet des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) von Patienten mit unipolar depressiver Störung, bipolar affektiver Störung, Schizophrenie und gesunden Vergleichspersonen untersucht. Es wurden koronare Ganzhirnschnitte mit Kresylviolett (Nissl) bzw. mittels Avidin- Biotin- Komplexmethode immunhistochemisch (Olig1 und Olig2) gefärbt. Nukleär und zytoplasmatisch lokalisiertes Olig1 wurde separat ausgewertet. Dabei wurde eine signifikant erhöhte Dichte nukleär-positiver Zellen für Olig1 im Marklager des pACC bei Patienten mit unipolar depressiver Störung (UDS) ermittelt. Hinsichtlich der Verteilung im kortikalen Bereich des pACC, in der Region des DLPFC, sowie in der Auswertung der zytoplasmatisch angefärbten Oligodendrozyten, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen festgestellt werden. Die Olig2- Analyse erbrachte keine signifikanten Ergebnisse, jedoch deutet sich eine trendhafte Erhöhung im beidseitigen Marklager der DLPFCs, sowie im rechten Cortex der gleichen Region bei UDS-Patienten an. Im Kern nachweisbares Olig1 wird vor allem bei Oligodendrozyten-Vorläuferzellen gefunden bzw. bei aktivierten Oligodendrozyten, die sich an Remyelinisierungsprozessen beteiligen. Diese Beobachtungen werden im Sinne einer kompensatorischen oder Medikamenten-induzierten Vorläuferzell- Aktivierung diskutiert, könnten aber auch krankheitsbedingt sein.

## **Schlüsselwörter**

Bipolar affektive Störung- DLPFC- Marklager- NG2- Olig1- Olig2- Oligodendrozyten-  
pACC- Schizophrenie- Unipolar depressive Störung- Vorläuferzellen

# Inhaltsverzeichnis

<b>Dokumentationsblatt.....</b>	<b>I</b>
<b>Schlüsselwörter.....</b>	<b>II</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung in die untersuchten psychiatrischen Erkrankungen.....	1
1.1.1 Affektive Störungen .....	1
1.1.2 Schizophrenie .....	2
1.2 Bisherige Erkenntnisse der Neurobiologie und –pathologie affektiver Störungen sowie schizophrener Erkrankungen .....	3
1.3 Physiologische Bedeutung der Oligodendroglia .....	3
1.4 Spezielle Pathologie der Oligodendroglia bei psychiatrischen Erkrankungen .....	5
1.4.1 Histologische Veränderungen .....	5
1.4.2 Expression Oligodendrozyten-spezifischer und Myelin-assoziiertes Gene .....	9
1.5 Untersuchte Hirnregionen und deren Konnektivität .....	10
1.5.1 Prägenualer anteriorer Gyrus Cinguli.....	10
1.5.2 Dorsolateraler präfrontaler Cortex .....	11
1.6 Die bHLH- Transkriptionsfaktoren Olig1 und Olig2.....	12
1.6.1 Olig-Gene in der Entwicklungsperiode.....	13
1.6.2 Olig1 und Olig2 im adulten Hirngewebe .....	14
1.6.3 Subzelluläre Lokalisation der Transkriptionsfaktoren Olig1 und Olig2 .....	16
1.7 Gegenstand der vorliegenden Arbeit.....	17
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>18</b>
2.1 Material .....	18
2.1.1 Charakteristika des untersuchten Kollektives .....	18
2.1.2 Chemikalien und Reagenzien.....	23

2.2	Methoden.....	24
2.2.1	Aufbereitung des Hirngewebes .....	24
2.2.2	Färbemethoden .....	24
2.2.2.1	Nissl-Färbung .....	24
2.2.2.2	Immunhistochemie .....	25
2.2.3	Abgrenzung der Hirnregionen.....	27
2.2.4	Zytologische Klassifizierung.....	27
2.2.5	Quantifizierung.....	28
2.2.6	Interraterreliabilität.....	28
2.2.7	Statistische Datenanalyse .....	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
3.1	Qualitative Auswertung.....	30
3.2	Quantitative Auswertung numerischer Zelldichten.....	31
3.2.1	Olig1 .....	31
3.2.2	Olig2.....	33
3.2.3	Nissl.....	33
3.2.4	Konfundierende Variablen und Einflussfaktoren .....	34
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>36</b>
4.1	Ursachenforschung in der Psychiatrie.....	36
4.2	Betrachtungen zur unipolar depressiven Störung.....	38
4.2.1	Olig1 .....	38
4.2.2	Olig2.....	39
4.2.3	Erörterung krankheitsrelevanter und kompensatorischer Veränderungen .....	41
4.2.4	Einfluss der Medikation .....	42
4.3	Betrachtungen zur bipolaren Störung und Schizophrenie.....	44
4.3.1	Die Ergebnisse im Kontext aktueller Forschung.....	44
4.3.2	Einfluss der Medikation .....	45
4.4	Limitationen der Studie .....	46
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>49</b>

<b>Danksagung</b> .....	<b>66</b>
<b>Ehrenerklärung</b> .....	<b>67</b>
<b>Darstellung des Bildungsweges</b> .....	<b>68</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Literaturvergleich der Zelldichten ACC .....	7
Tabelle 2: Literaturvergleich der Zelldichten DLPFC .....	8
Tabelle 3: Demografische Daten der Patienten .....	19
Tabelle 4: Demografische Daten der gesunden Vergleichshirne sowie Matching .....	20
Tabelle 5: Mittlerer Schrumpfungsfaktor (SF) der Diagnosegruppen .....	20
Tabelle 6: Suizidhäufigkeit in den Subgruppen .....	21
Tabelle 7: Mittlere Tagesdosis psychotroper Medikamente der letzten 90 Lebenstage .....	22
Tabelle 8: Verwendete Primär- und Sekundärantikörper .....	26
Tabelle 9: Medikation als konfundierende Variable .....	35

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Darstellung der Zielregionen .....	10
Abbildung 2: Genexpressionsmuster der Oligodendrozyten- Reihe .....	15
Abbildung 3: Volumenschrumpfungsfaktor .....	21
Abbildung 4: Immunhistochemie nach ABC-Methode .....	26
Abbildung 5: Beispielschnitt nach immunhistochemischer Färbung (Olig1) .....	27
Abbildung 6: Oligodendrozyten im Marklager des pACC .....	30
Abbildung 7: Diagramme zur Auswertung der Olig1- Zelldichten .....	32
Abbildung 8: Diagramm zur Auswertung der Olig2- Zelldichten .....	33
Abbildung 9: Diagramm zur Auswertung der Oligodendrozyten-Dichten der Nissl-gefärbten Schnitte.....	34
Abbildung 10: Korrelationsdiagramm Zelldichte/ mittlere tgl. Antidepressiva- Dosis während der letzten 90 Lebenstage bei UDS im pACC ML.....	35

## Abkürzungsverzeichnis

A2B5	Monoklonaler Antikörper, erkennt Ganglioside als Oberflächen-Antigene neuronaler und Glia-Zellen
Abb.	Abbildung
ABC-Methode	Avidin- Biotin- Komplexmethode
(a)ML	(angrenzendes) Marklager
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure
ANCOVA	Analysis of co-variance/ Kovarianzanalyse
ANOVA	Analysis of variance / Varianzanalyse
Aqua dest.	Aqua destillata
BA	Brodmann Areal
BAS	Bipolar affektive Störung
bHLH	basic- Helix- Loop- Helix (Proteinstrukturmotiv)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CNP	2', 3'- zyklische Nukleotid 3'Phosphodiesterase
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DAB	Diaminobenzidin 3', 4'
DG	Diagnosegruppe
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DM20	Splicing Variante des PLP-Gens
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, Version IV
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
EfBxFl	Effektive Boxfläche
FMRI	funktionelle Kernspintomographie
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GalC	Galactozerebrosid
GFAP	Saures Gliafaserprotein
GS	graue Substanz
GW	Gestational week/ Schwangerschaftswoche
h	Stunde
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HBTRC	Harvard Brain Tissue Resource Center
HRS	Horseradish (Meerrettich) Peroxidase
k.A.	keine Angaben
K	Kontrolle
l	Liter
LJ	Lebensjahre
M	molar
m	männlich
MAG	Myelin-assoziiertes Glykoprotein
MAL	Myelin und Lymphozyten- Protein
MBP	Myelinbasisches Protein
MDT	Mediodorsaler Thalamus
mg	Milligramm
min	Minute
MOBP	Basisches Myelin assoziiertes Oligodendrozytenprotein

MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
mRNA	Messenger/ Boten-Ribonukleinsäure
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
µm	Mikrometer
N	nukleär
n	Anzahl
NG2	Neuron-Glia Antigen 2
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
O1	Galaktosylceramid, Gangliosid
O4	Galaktosylsulfatid, Gangliosid
OL	Oligodendrozyt(en)
Olig1	Oligodendrozyten- Transkriptionsfaktor 1
Olig2	Oligodendrozyten- Transkriptionsfaktor 2
OPC	Oligodendrozyt- Progenitor/ Vorläuferzelle
p	Probability-value / Signifikanzwert
p300	Histon-Acetyltransferase
pACC	prägenualer anteriorer zingulärer Cortex
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PDGF(Rα)	Blutplättchen-Wachstumsfaktor (Rezeptor α)
PFC	präfrontaler Cortex
PLP/ PLP1	Proteolipid- Protein und dazugehöriges Gen
PMP22	Peripheres Myelin Protein 22
QKI	RNA- Bindungsprotein quaking homolog
(q)PCR	quantitative Polymerase- Kettenreaktion
R	Korrelationskoeffizient
RACK17	Rezeptor der aktivierten Proteinkinase C
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SFNC	Stanley Foundation Neuropathology Consortium
SnDicke	Schnittdicke
SOX4, 10, 11	Transkriptionsfaktoren mit spezieller DNA-Bindedomäne- HMG-Domäne vom SRY-Typ (Sex-determinating region / Geschlechtsdeterminierende Region des Y- Chromosomen)
SPSS	Statistical Product and Service Solutions (Software)
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STAT3	Signal Transducers and Activators of Transcription / Transkriptionsfaktor
SVZ	Subventrikuläre Zone
Tab.	Tabelle
TF	Transferrin
u.a.	unter anderem
UDS	Unipolar depressive Störung
(V)SF	(Volumen-) Schrumpfungsfaktor
w	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z	zytoplasmatisch
ZNS	zentrales Nervensystem
5HT1A, 5HT2A	5- Hydroxytryptamin (Serotonin)- Rezeptor



# **1 Einleitung**

## **1.1 Einführung in die untersuchten psychiatrischen Erkrankungen**

### **1.1.1 Affektive Störungen**

Der Begriff der affektiven Störungen bezeichnet krankhafte Veränderungen der Gefühlswelt und umfasst ein größeres Spektrum an Erkrankungen, von denen in dieser Studie die unipolar depressive Störung (UDS) und bipolar-affektive Störung (BAS) betrachtet worden sind. Die Häufigkeit dieser Erkrankungen ist nicht zu unterschätzen. Allein in Deutschland leiden mindestens 4 Millionen Menschen an einer depressiven Störung [1]. Die Lebenszeit-Prävalenz liegt laut World Health Organization (WHO) bei 12%; damit sind affektive Störungen sehr häufig eine Ursache für Behinderung in den europäischen Ländern [2]. Nach der Studie „Global Burden of Disease“, rangiert die Unipolar depressive Störung weltweit, gemessen an der Schwere der Beeinträchtigung, mit 4,4% der Erkrankungen, auf gleicher Höhe mit ischämischer Herzerkrankung, Durchfallerkrankungen, sowie Asthma/COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) [3]. Mehr als die Hälfte aller Patienten mit Depression entwickeln einen chronischen Verlauf nach der ersten Episode und verbringen mehr als 20% ihrer Lebenszeit in einem depressiven Zustand [4]. Daher sind die Ursachenforschung und Untersuchungen auch hinsichtlich Hirn-pathologischer Veränderung immer noch von großer Bedeutung.

Depressive Erkrankungen werden durch eine Freud- und Gefühllosigkeit, Verlust von Interesse, Antriebsminderung, erhöhte Ermüdbarkeit und sozialem Rückzug bestimmt. Die Patienten werden von Schlafstörungen, Schuldgefühlen, aber auch durch körperliche Beschwerden wie Schmerzen und Störungen von Verdauungs- oder Sexualfunktionen geplagt [5]. Deshalb wird die richtige Diagnose oft zuerst verkannt. Das Suizidrisiko ist bei Unipolarer Depression 21-fach erhöht und statistisch betrachtet begeht jeder 7. Patient Suizid [6; 7]. Sehr häufig treten Depressionen aber auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Myokardinfarkt, Morbus Parkinson, Schlaganfall, bei Dialyse-Patienten und bei Patienten mit malignen Erkrankungen auf [8]. Depressive Störungen vermindern sowohl die Lebensqualität, als auch die Produktivität am Arbeitsplatz. Die Patienten sind in der Erfüllung ihrer sozialen und familiären Rollen erheblich beeinträchtigt [9].

Die bipolare Störung ist gekennzeichnet durch episodische Schwankungen des Antriebs, der Aktivität und Stimmung. Dabei können sowohl depressive, als auch manische Phasen auftreten. Weltweit ist ca. 1% der Bevölkerung betroffen. Die Manie äußert sich dabei durch eine gehobene Stimmungslage. Die Patienten sind unter Umständen stark reizbar, neigen zu Selbstüberschätzung, Kritiklosigkeit oder Enthemmung. Das Schlafbedürfnis ist vermindert und Gedankenflucht, Kaufrausch sowie manischer Größenwahn können negative Folgen für die Betroffenen im privaten und beruflichen Leben darstellen [10]. Zwischen den einzelnen Phasen können längere Symptom-freie Intervalle bestehen, jedoch beträgt die Rezidivrate bis zu 90% und über 30% der Erkrankten unternehmen einen Suizidversuch [11; 12].

Die Therapie depressiver Störungen zum heutigen Zeitpunkt gestaltet sich mitunter schwierig und stößt an gewisse Grenzen. Die vorhandenen Medikamente zeigen einen langsamen Wirkbeginn, innerhalb eines Zeitraumes von Wochen bis zu Monaten. Nur 30% der Behandelten sprechen auf das zuerst gegebene Antidepressivum an, 65% erst nach Wechsel oder Kombination [13]. So gibt es in diesem Bereich noch genügend Anlass zur Erforschung der Ursachen, der Medikamentenwirkung bzw. möglicher neuer medikamentös-therapeutischer Alternativen.

### **1.1.2 Schizophrenie**

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie ist zwar mit 1% niedriger als die der depressiven Störungen, nichtsdestotrotz leiden die Patienten stark unter der Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch Störungen des Denkens, der Affektivität und des Antriebs sowie Halluzinationen und Wahnsymptomen (nach E. Bleuler und K. Schneider [14; 15]). Familienuntersuchungen und Zwillingsstudien lassen eine starke erbliche Komponente zusätzlich zu Umweltfaktoren erkennen [16]. Die WHO stuft die Schizophrenie als weltweit eine der teuersten Krankheiten ein. Die Gründe sind ihre Häufigkeit, Chronizität und Beeinträchtigung der Fähigkeit zu selbständigem Leben [17]. Die scheinbare Zunahme dieser Erkrankungen in der Bevölkerung über die letzten Jahre, der meist chronische Verlauf, die immer noch nicht eindeutig geklärte Pathophysiologie und die Suche nach neuen therapeutischen Angriffspunkten, unterstreichen die Wichtigkeit der Forschungstätigkeit in diesem Gebiet [18; 19].

## **1.2 Bisherige Erkenntnisse der Neurobiologie und –pathologie affektiver Störungen sowie schizophrener Erkrankungen**

Bei den Patienten-Kollektiven dieser großen psychiatrischen Erkrankungsgruppen konnten verschiedenste neurobiologische Veränderungen im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen werden. Diverse Arbeiten zu affektiven Störungen fanden volumetrisch messbare Abweichungen der Hirnsubstanz, sowie Verbreiterung der Sulci und Veränderungen im Blutfluss [20-22]. Neuroimaging Studien zeigten strukturelle und funktionelle Abnormalitäten bestimmter Hirnstrukturen, zum Beispiel innerhalb des Präfrontalen Cortex, Amygdala, Striatum und Thalamus [23].

Der Symptomkomplex der Schizophrenie ist mit verschiedensten pathologischen Veränderungen in unterschiedlichen Anteilen des Gehirns assoziiert. Multiple Studien konnten dabei vor allem Alterationen des limbischen Systems, der Assoziationscortex-Areale und im Thalamus feststellen. Dazu zählen unter anderem Volumenabnahmen und abweichende Zelldichten der Gliazellpopulationen (siehe Kapitel 1.4 sowie Tab. 1 und 2) [24]. Es finden sich außerdem charakteristische Veränderungen der Neurotransmitter- und deren Rezeptorsysteme, z.B. GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure), Dopamin, Serotonin und Glutamat, sowie der Hormonspiegel, z.B. der Peptidhormone wie der Interleukine [25-29]. Zusätzlich zeigen sich bei affektiven sowie schizophrenen Störungen Hinweise auf Veränderungen im Energie-Haushalt / Glukosemetabolismus [28; 30]. Schwierigkeiten des Nachweises eines pathognomonischen pathologischen Geschehens bereitet dabei die Heterogenität der strukturellen Veränderungen, der Symptome, sowie des Krankheitsverlaufes [31].

Zunehmend wird eine tragende Rolle der weißen Substanz und somit auch der Glia-Zellen im Zusammenhang mit Veränderungen an Axonen, Synapsen und Dendriten diskutiert [31]. Daher wurde diesen Zellen in den letzten Jahren hinsichtlich der Erforschung psychiatrischer Erkrankungen viel Aufmerksamkeit gewidmet und unter anderem die Bedeutung sowie Funktionsstörungen der Oligodendrozyten genauer betrachtet.

## **1.3 Physiologische Bedeutung der Oligodendroglia**

Oligodendrozyten (OL) sind eine wichtige Untergruppe der Gliazellen im zentralen Nervensystem und ihre vornehmliche Aufgabe ist die Bildung der Myelinscheiden [32]. Das

Myelin besteht aus Lipiden (70%) und einer Vielzahl an Proteinen (30%) einschließlich MBP (Myelin-basisches Protein), PLP (Proteolipid Protein) sowie CNP (2', 3'-zyklische Nukleotid-3'-phosphodiesterase) [33; 34]. Die Zellkörper sind kleiner als die der Astrozyten und haben eine geringere Anzahl weniger verzweigter Ausläufer [35]. Es gibt drei Arten von Oligodendrozyten im Gehirn, die durch ihre Lokalisation, perineuronal, interfazikulär und perivaskulär, beschrieben werden [36; 37]. In der grauen Substanz sind Oligodendrozyten zahlreicher als Astrozyten und Mikroglia. Sie fungieren dort als Satelliten-Zellen der Neurone [38]. Dabei beeinflussen die OL, unter anderem durch die Wirkung von extrinsischen trophischen Faktoren, die neuronale Entwicklung, Reifung, und das Überleben der Nervenzellen [39; 40]. OL sind in die Regulation des Glutamat-Haushaltes involviert, werden aber andererseits ebenfalls durch Glutamat beeinflusst [41]. Die Vorläuferzellen exprimieren zudem D2- und D3- Dopamin-Rezeptoren und es ist bekannt, dass eine Herabregulation bestimmter Oligodendrozyten- assoziierter Gene den Metabolismus von Dopamin verändern kann [42-44]. OL befinden sich zudem auch in der Nähe von Blutkapillaren und beteiligen sich somit an der Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke [45].

Die Entwicklung der Oligodendrozyten wird durch eine komplexe Abfolge und Verflechtung von Transkriptionsfaktoren gesteuert [46]. Die Funktion der meisten dieser Transkriptionsfaktoren variiert zudem je nach Hirnregion. Die Oligodendrozyt Progenitor Zellen (OPCs) aus der SVZ (Subventrikuläre Zone) des Gehirnes und eine Gruppe Sox 10 (Transkriptionsfaktor mit spezieller DNA-Bindedomäne)/ Olig1- (Oligodendrozyten-Transkriptionsfaktor 1) positiver Zellen des ventralen Rückenmarkes werden im Allgemeinen als OL-Vorläuferzellen diskutiert [47-49]. Mittlerweile wird eine nicht myelinisierende Fraktion definiert, die als NG2 (Neuron-Glia Antigen 2)-positive Zellen oder Synantozysten bezeichnet werden und sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz des erwachsenen Gehirnes nachgewiesen wurden. Es wird vermutet, dass sie eine Population oligodendrozytärer Vorläuferzellen darstellen, deren genaue Funktion jedoch noch nicht bekannt ist [32]. Mit anderen Worten folgen nicht alle Oligodendrozyten in ihrer Entwicklung demselben Pfad [50]. Dieses Phänomen erklärt möglicherweise die Diskrepanz der Schlussfolgerungen der Glia- Forschung in den letzten 15 Jahren, hinsichtlich Ort, Zeit und Abhängigkeit von Faktoren der Entwicklung und Reifung von Oligodendrozyten [51].

Die verschiedenen neuronalen Projektionen erreichen den höchsten Grad an Myelinisierung zu unterschiedlichen Lebensaltern. Durch die Isolation der Axone erhöht sich die Übertragungsgeschwindigkeit der elektrischen Impulse beträchtlich. Diese Faserverbindungen werden durch Oligodendrozyten gestützt, deren Komplexität zu nimmt, je später ihre

Differenzierung im Leben stattfindet. Die Variabilität reicht von robusten OL in motorischen und sensorischen Netzwerken, die ein einzelnes Axon-Segment 100-fach mit Myelin-Membranen umscheiden, bis hin zu mehr vulnerablen OL, die in später myelinisierten intracortikalen Regionen bis zu 50 verschiedene Axon-Segmente mit entsprechend weniger zahlreichen Myelinscheiden umhüllen [52]. Diese Strukturen reagieren besonders anfällig auf Störfaktoren während der Entwicklung und auf degenerativer Einflüsse während des Lebens [53-57]. Es konnte gezeigt werden, dass abnorme Myelinisierung oder OL-Funktion, zusätzlich zur gestörten elektrischen Isolation der Axone, zu synaptischer Degeneration führen kann [58]. Um die Plastizität, Konnektivität und Myelinveränderungen zu erklären, wurde der Fokus auf die Zellentwicklungsreihe der Oligodendrozyten gesetzt. Man konnte nachweisen, dass die Zellen im adulten menschlichen Hirn, die Charakteristika von Stamm- oder Vorläuferzellen aufweisen, sich größtenteils durch ein spezifisches Immunprofil der Oligodendrozyten-Zellreihe zu ordnen lassen [59; 60]. Im menschlichen Hirn werden OPCs bis weit ins fünfte Lebensjahrzehnt kontinuierlich rekrutiert um Axone im Marklager der präfrontalen, parietalen und temporalen Hirnareale zu myelinisieren. Die myelinisierenden OL zeigen eine hohe Apoptoserate und müssen aus dem Pool der adulten OPCs erneuert werden [61; 62]. Dies ist als Teil des normalen altersabhängigen Zeitplanes der Myelinisierung im zentralen Nervensystem (ZNS) anzusehen [57; 59; 63]. Wegen der bedeutsamen Rollen dieser speziellen Zellen, haben verschiedenste Studien strukturelle, numerische und funktionale Veränderungen der Oligodendrozyten bei unipolar depressiver Störungen, bipolar affektiver Störung und Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises untersucht [31; 32; 64-68].

## **1.4 Spezielle Pathologie der Oligodendroglia bei psychiatrischen Erkrankungen**

### **1.4.1 Histologische Veränderungen**

In frontalen Hirnregionen, wie dem prägenualen anterioren cingulären Cortex (pACC, Brodmann Area 24/32) und dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC, Brodmann Areal 9), fanden sich bei depressiven und schizophrenen Patienten mehrfach sowohl verringerte Gesamt-Gliazellichten, als auch eine spezifische Reduktion der Oligodendrozytenzellichten (siehe Tab. 1 und 2) [69; 70]. Letzterer Befund könnte als sekundärer Effekt im Rahmen von demyelinisierenden Ereignissen, oder Atrophie der zu myelinisierenden Axone zu Tage treten [22]. Eine andere Erklärung für diese Defizite könnte

eine gestörte Gliogenese oder eine vermehrte Degeneration der Oligodendrozyten sein [31; 71; 72]. Dafür sprechen zum Teil ultrastrukturelle Veränderungen der Zellen sowie der Zellkerne [72]. In den auch in der vorliegenden Promotionsarbeit untersuchten Zielregionen, fanden sich bei depressiven Patienten vergleichsweise signifikant vergrößerte Gliazellen, was einen kompensatorischen Mechanismus zum Ausgleich des bestehenden Glia-Defizites vermuten lässt [32; 73]. Interessanterweise konnte dergleichen nicht bei schizophrenen Patienten nachgewiesen werden [74]. Für Bipolare Störungen und Schizophrenie zeigten sich präfrontal jedoch regressive Veränderungen der Oligodendrozyten, ultrastrukturelle Hinweise auf Apoptose, wie Chromatin-Aggregation und Schrumpfung. Ebenso fanden sich Zellschwellung, Vakuolenbildung und Membranlyse der Zellorganellen als eindeutige Anzeichen für Nekrose. Das unterstützt die Überlegung, dass ein vermehrter Zelltod der OL in psychiatrischen Erkrankungen, zusätzlich zu den bei Gesunden ablaufenden reaktiven oder progressiven Veränderungen, stattfindet [72]. Eine weitere histologische Untersuchung konnte eine Zunahme der numerischen OL-Zelldichten mit steigendem Alter vor allem in den Marklagern der Brodman-Areale 10 und 9 bei Gesunden nachweisen, welcher bei UDS, BAS und SZ fehlte. Man nimmt daher an, dass dieser Alters-abhängige Prozess der OL-Zunahme bei Erkrankten dysreguliert ist [75]. Die Untersuchung der Oligodendrozyten und Myelinisierung scheinen bei schizophrenen Patienten besonders zielführend, da es einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen Abschluss der Myelinisierung und Manifestation der Symptome zu geben scheint [76]. Die Theorie einer Myelinisierungsstörung bei psychiatrischen Erkrankungen unterstützend konnte man in der Markscheiden-Färbung (nach Kluver und Barrera) von Hirnen von Patienten mit unipolarer und bipolarer Störung im tiefen Marklager des dorsolateralen präfrontalen Cortex eine signifikante Verminderung der Färbeintensität feststellen. Bei Schizophrenen war ebenfalls im Vergleich zu Kontrollen eine trendhafte Verminderung der Myelinanfärbbarkeit aufgefallen [77]. Veränderungen unreifer OL während der Entwicklungsperiode könnten eine Schlüsselrolle bei der Reifung der zerebralen Faserverbindungen spielen [78] und Myelin- assoziierte Veränderungen stehen somit in Verdacht, die Ausprägung der Erkrankungen wie SZ zu beeinflussen [79].

**Tabelle 1: Literaturvergleich der Zelldichten ACC**

Arbeitsgruppe	Hirnregion	DG	Methode	Zellart	Ergebnisse	Zelldichte
Öngür et al. (1998) [69]	ACC BA 24 subgenual Cortex	UDS BAS	Stereologisch, Optischer Dissektor (Stichproben aus 2 verschiedenen Hirnbanken)	Glia	Verminderte Dichten UDS (HBTRC)  Verminderte Dichten UDS und BAS (SFNC)	<i>Zellen/mm<sup>3</sup>, x10<sup>3</sup></i> K: 41,7 +/- 3,5 UDS: 21,5 +/- 7,2 BAS: 25,9 +/- 8,2 K: 45,7 +/- 2,3 UDS: 38,8 +/- 3,3 BAS: 37,7 +/- 3,1
Cotter et al. (2001) [80]	ACC BA24b supra-callosal Cortex	UDS BAS SZ	Stereologisch, Optischer Dissektor (schichtweise)	Glia	Reduzierte Dichte in Schicht 6 bei UDS und SZ, nicht BAS	<i>Zellen/mm<sup>3</sup>, x10<sup>3</sup></i> K: 65,2- 169,6 UDS: 59,8- 111,3 BAS: 61,9- 135,8 SZ: 61,5- 126,8
Benes et al. (2001) [81]	ACC BA24 Cortex	BAS SZ	2-D computergestützt	Glia	Kein Unterschied	<i>Zellen/ 0,5xmm<sup>2</sup></i> K: 275 BAS: 250 SZ: 250
Chana et al. (2003) [82]	ACC BA24c Cortex	UDS BAS SZ	2-D morphometrische Analyse	Glia	Kein Unterschied	<i>Zellen/mm<sup>2</sup></i> K: 311- 476 UDS: 345- 484 BAS: 346- 496 SZ: 347- 550
Stark et al. (2004) [53]	ACC BA 24/ BA 32 Cortex	SZ	Optischer Dissektor	Glia	Gesamt-Glia-Zahlen bei SZ um 33% vermindert BA24; keine Unterschiede der Dichte BA 32	<i>Zellen x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></i> <u>BA 24:</u> K: 70 SZ: 57 <u>BA 32:</u> K: 66 SZ: 63
Segal et al. (2009) [83]	Zinguläres ML	SZ	Stereologisch, Optischer Dissektor	OL	Kein Unterschied	<i>Zellen/mm<sup>3</sup></i> K: 113393 +/- 27,000 SZ: 115436 +/- 33,694
Khundakar et al. (2011) [84]	ACC BA24a supragenual Cortex	UDS (↑LJ)	Optischer Dissektor	Glia	Kein Unterschied	<i>Zellen x1000/mm<sup>3</sup></i> K: 125- 180 UDS: 140- 175
Gittins et al. (2011) [85]	ACC BA24b supragenual Cortex	UDS BAS	Morphometrische Analyse mittels Mikrokator (schichtweise)	Glia	Vermindert in allen Schichten außer 5b	<i>Zellen/mm<sup>2</sup></i> K: 300 UDS: 250 BAS: 250

**Tabelle 2: Literaturvergleich der Zelldichten DLPFC**

Arbeitsgruppe	Hirnregion	DG	Methode	Zellart	Ergebnisse	Zelldichte	
Rajkowska et al. (1998) [74]	DLPFC BA9 Cortex	SZ	3-D Bildanalyse (schichtweise)	Glia	Keine signifikanten Veränderungen	<i>Zellen/ 0.001 mm<sup>3</sup></i> K: 8- 42 SZ: 8- 45	
Rajkowska et al. (1999) [73]	DLPFC BA9 Cortex	UDS	Computer assistierte Bildanalyse mit 3-D Zählung (schichtweise)	Glia	Reduzierte Dichte in Schicht 3b und 5	<i>Zellen x 10<sup>3</sup>/ mm<sup>3</sup></i> K: 100 UDS: 92	
Rajkowska et al. (2001) [86]	DLPFC BA9 Cortex	BAS	3-D optischer Dissektor (schichtweise)	Glia	Reduzierte Dichte (19%) in Schicht 3c	<i>Zellen x 10<sup>3</sup>/ mm<sup>3</sup></i> K: 85,1 +/- 8,1 BAS: 80,1 +/- 16,4	
Cotter et al. (2002) [87]	DLPFC BA9 Cortex	UDS BAS SZ	Computer assistierte sequenzielle Bildbearbeitung 2D (schichtweise)	Glia	Reduzierte Zelldichte in Schicht 5 (30% UDS, 34% SZ)	<i>Zellen/ mm<sup>2</sup></i> K: 485,9- 850,9 UDS: 344,5- 705,6 BAS: 443,2- 736,1 SZ: 412,6- 790	
Hof et al. (2003) [88]	Gyrus frontales superius BA9 Cortex (Schicht 3) aML	SZ	Stereologisch, optischer Dissektor unterstützt durch Computer-assistierte Bildanalyse	OL	Verminderte Dichten bei SZ: 28% Schicht 3 27% ML Nissl und CNPase lieferten vergleichbare Ergebnisse	<i>Zellen/ μm<sup>3</sup></i> <u>Nissl Cortex</u> K:21499 SZ:16812 <u>aML</u> K:101915 SZ:86408	<i>Zellen/ μm<sup>3</sup></i> <u>CNPase Cortex</u> K:18623 SZ:13940 <u>aML</u> K: 95693 SZ:69226
Uranova et al. (2004) [89]	DLPFC BA 9 Cortex (Schicht 6) aML	UDS BAS SZ	Optischer Dissektor	OL	Verminderte OL in Schicht 6 (25%), BAS (29%), UDS (19%) Keine Unterschiede im ML	<i>Zellen / 0,001 mm<sup>3</sup></i> <u>Cortex</u> K : 71 UDS: 58 BAS: 50 SZ: 53	<i>aML</i> K: 375 UDS: 340 BAS: 360 SZ: 345

*Anmerkung zu Tab. 1 und 2: Färbemethode Nissl, Ausnahme CNP ist gekennzeichnet; Abk.: ACC anteriorer zingulärer Cortex, BA Brodmann-Areal, BAS Bipolar affektive Störung, CNP 2',3'- zyklische Nukleotid 3 Phosphodiesterase, DG Diagnosegruppe, DLPFC dorsolateraler präfrontaler Cortex, HBTRC Harvard Brain Tissue Resource Center, K Kontrollen, LJ Lebensjahre, μm Mikrometer, mm Millimeter, UDS Unipolar depressive Störung, aML angrenzendes Marklager, OL Oligodendrozyten, SFNC Stanley Foundation Neuropathology Consortium, SZ Schizophrenie*

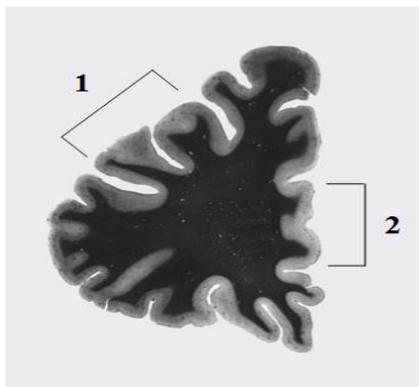
## 1.4.2 Expression Oligodendrozyten-spezifischer und Myelin-assoziiierter Gene

Auch die Expressionsmuster vieler zellspezifischer Gene scheinen bei erkrankten Personen verändert. Schlüsselgene der Oligodendrozytenzellreihe und der Myelinisierung, wie zum Beispiel für QKI („Quaking homolog“ Bindungsprotein) oder MAG (Myelin assoziiertes Glykoprotein) fanden sich in einer Untersuchung mittels mRNA- in- situ- Hybridisierung im pACC schizophrener Patienten vermindert. Weiße und graue Substanz wurden dabei getrennt analysiert und zeigten keine Diagnose- abhängigen Unterschiede für SOX10, OLIG2 (Oligodendrozyten- Transkriptionsfaktor 2), MOG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein), PMP22 (Peripheres Myelin Protein 22) und ErbB3 (Tyrosin-Proteinkinase- Rezeptor 3). Olig1 wurde nicht in die Fragestellung eingeschlossen [90]. Haroutunian et al. konnten im BA 32/24 schizophrener Patienten mittels mRNA- Microarray- Analyse sowie qPCR für 170 Gene eine veränderte Expression im Vergleich zu Kontrollen nachweisen. Viele dieser Gene sind mit Myelinisierungsprozessen und Oligodendrozyt-Neuron-Interaktion assoziiert und waren stark herab reguliert. Dabei sind MAG, QKI, TF (Transferrin) und CNP zu erwähnen [79]. Eine weitere Gen-Expressionsstudie konnte ebenso mit einem mRNA- Microarray- Assay sowie qPCR in mehreren kortikalen Regionen, unter anderem im Brodmann Areal 32/24, eine Herab-Regulation multipler Gene einschließlich Olig2 bei Schizophrenie-Patienten aufzeigen [91]. Affektive Störungen wurden bisher in der gleichen Region nicht systematisch hinsichtlich veränderter Olig-Gene untersucht. Im DLPFC konnte eine veränderte Expression Oligodendrozyten-bezogener Gene wie Proteolipid Protein 1 (PLP1), von Myelin-basischem Protein (MBP) und MOG bei Patienten mit BAS und SZ mittels quantitativer PCR-Analyse nachgewiesen werden [92]. Die Veränderungen im Expressionsmuster beider Erkrankungen zeigen dabei eine gewisse Überlappung, was die Idee einer gemeinsamen Pathophysiologie unterstützt. Auch die Olig-Gene wurden untersucht und es zeigte sich ein herab reguliertes Olig1 bei SZ, während sich keine Veränderung bei BAS fand (UDS wurde nicht betrachtet). Im Unterschied dazu war Olig2 bei beiden Erkrankungen signifikant vermindert. Auch andere Gene, die nur von unreifen Oligodendrozyten exprimiert werden, wie der Blutplättchen-Wachstumsfaktor Rezeptor  $\alpha$  (PDGFRA) und NG2 wurden untersucht, zeigten aber keine Veränderung. Es ist jedoch zu beachten, dass graue und weiße Substanz in dieser Untersuchung nicht separat betrachtet wurden [92].

Aufgrund des unterschiedlichen methodischen Vorgehens erweist sich ein Vergleich bisheriger Untersuchungen als schwierig.

## 1.5 Untersuchte Hirnregionen und deren Konnektivität

Eine uneingeschränkte Funktion der Oligodendrozyten ist vor allem für die Myelinisierung der Axone von größter Bedeutung. Hierdurch kann die evolutionäre Errungenschaft der saltatorischen Impulsweiterleitung und die dadurch ermöglichte schnelle Kommunikation auch weit entfernter Hirnareale aufrecht erhalten werden. Die oben beschriebenen Alterationen der Oligodendrozyten verursachen möglicherweise Veränderungen der Konnektivität des pACC und DLPFC (siehe Abb.1) mit anderen kortikalen und subkortikalen Hirnregionen. Dies könnte zu einer Störung der funktionalen Netzwerke bei Patienten führen. So wird ein Zusammenhang zwischen gestörter OL-Funktion und Stimmungs- Dysregulation bzw. der Entwicklung psychotischer Symptome vermutet [93].



1- DLPFC

2- pACC

Anmerkung zu Abb.1:

*Beispielhirnschnitt mit Nissl- Markscheiden-Färbung*

**Abbildung 1: Darstellung der Zielregionen**

### 1.5.1 Prägenualer anteriorer Gyrus Cinguli

Der anteriore cinguläre Cortex - eine Schlüsselkomponente des limbischen Systems - und seine Netzwerke modulieren Problemlösungs- und adaptives Verhalten sowie Fehler-Monitoring [94]. Selektive Aufmerksamkeit, Motivation und zielorientiertes Verhalten werden durch diese Netzwerke gesteuert [95]. Defizite in diesen physiologischen Funktionen zeigen sich bei UDS, BAS und SZ. Diese decken sich mit strukturellen und funktionellen Bildgebungsstudien [96-99]. Da diese Region des Gehirnes zytoarchitektonisch und funktionell sehr heterogen ist, erfolgte eine regionale Unterteilung in Subregionen [100-103]. Der, in dieser Arbeit betrachtete, prägenuale Anteil des ACC ist für die kognitive emotionale Interaktion und Selbstreflexion bei höheren Primaten und Menschen bedeutsam [104]. Er ist

ein Teil des affektiven Netzwerkes und wird zum Beispiel während glücklicher Ereignisse aktiviert [105; 106]. Anhedonie, definiert als die Unfähigkeit Freude zu empfinden, steht, speziell in der untersuchten Subregion, bei schwer depressiven Patienten in Zusammenhang mit funktionellen und metabolischen Veränderungen [106]. Zusätzlich scheint dieser Teil des Gehirnes besondere integrative Funktionen zu haben, da zahlreiche Verbindungen mit anderen affektiven oder kongnitionsbezogenen kortikalen und subkortikalen Netzwerken, einschließlich Insula, Thalamus, Nucleus Caudatus, Putamen und den anderen zingulären Subregionen, existieren [104]. Verminderte kortiko-limbische funktionelle Konnektivität konnte bei affektiven Störungen nachgewiesen werden. Es bestehen zum Beispiel bei Patienten mit unipolarer und bipolarer Störung nachweislich signifikant eingeschränkte Konnektivitäten zwischen pACC und mediodorsalem Thalamus (MDT) [107]. Zusätzlich wiesen bipolare Patienten eine veränderte Konnektivität des pACC mit der Amygdala und dem Pallidum auf [107]. Letztendlich könnte eine höhere Aktivität des pACC auch eine prognostische Bedeutung bei UDS besitzen. Patienten, die auf Antidepressiva ansprechen, zeigten im Vergleich zu Non-Respondern, einen erhöhten Metabolismus und elektrophysiologische Aktivität in dieser Hirnregion [108; 109]. Hinsichtlich bipolarer Störung und Schizophrenie unterstützen die aktuellen Ergebnisse ein Modell der Dyskonnektivität der Marklagerverbindungen zwischen frontalem Cortex und Emotionsregulierenden Hirnregionen [110; 111].

### **1.5.2 Dorsolateraler präfrontaler Cortex**

Der dorsolaterale präfrontale Cortex moduliert unsere Stimmung und definierte kognitive Fähigkeiten [78]. Ein Kreislauf zieht vom DLPFC (Brodmann Areale 9 und 10) über den dorsolateralen Anteil des Nucleus caudatus, weiter zum dorsomedialen Teil des Globus pallidus und schließlich zum ventral anterioren und mediodorsalen Thalamus. Von dort werden Fasern zurück zum DLPFC projiziert, so dass der Kreislauf geschlossen ist [112]. Diese spezielle Region spielt eine große Rolle für unser Arbeitsgedächtnis und ist des Weiteren in die Planung motorischer Abläufe, Organisation und die Regulation intellektueller Funktion und Aktion involviert [113; 114]. Veränderungen des Volumens sowie der metabolischen Aktivität konnten bei UDS nachgewiesen werden [115]. Die verminderte Aktivierung im Ruhezustand ist ein bekannter Begleitumstand bei Depression, welche sich nach Behandlung mit Antidepressiva fast normalisiert [116]. Bei Verarbeitungsprozessen im

Arbeitsgedächtnis wiederum zeigen Patienten mit UDS einen erhöhten Aktivierungsgrad im Marklager der lateralen präfrontalen Regionen, was als kompensatorisches Phänomen diskutiert wird, um ein „annähernd normales,, Niveau kognitiver Leistung zu gewährleisten [117; 118]. Diese funktionellen und strukturellen Hinweise unterstützen die Theorie, dass Veränderungen der limbischen Strukturen und der verknüpften frontalen Areale, die mit Depression assoziierten Symptome und Leistungseinbußen erklären [22]. Störungen im Arbeitsgedächtnis werden aber auch als eine der Kern-Veränderungen der Kognition bei schizophrenen Patienten angesehen [119]. FMRI (funktionelle Kernspintomographie) - Studien zeigten konsistent, dass die Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenen an eine unzureichende „Mitarbeit“ des DLPFC gekoppelt ist [120]. Weiterhin wurden die anatomischen Verbindungen bei diesen Patienten mittels Diffusion Tensor Imaging/ Bildgebung (DTI) untersucht. Diese Studien zeigten mehrfach eine verminderte fraktionelle Anisotropie. Der Nachweis veränderter Faserdicken, axonaler Durchmesser und Myelinisierung wurde vornehmlich innerhalb des DLPFC sowie seiner Verbindungen zum ACC bzw. zu subkortikalen (Thalamus) und posterioren Hirnregionen erbracht [121; 122]. Die Konnektivität solcher Netzwerke ist von der Myelinisierung durch Oligodendroglia abhängig. Dieser Prozess beinhaltet die initiale Myelinisierung der Axone während der Hirnentwicklung, sowie die Koordination der Myelin-Synthese und des -Umsatzes im reifen ZNS [90]. Obwohl nicht genau bekannt ist, ob die Veränderungen der Oligodendrozyten-Marker bei psychiatrischen Erkrankungen Ursache oder nur eine Folgeerscheinung sind, so kann doch spekuliert werden, dass das resultierende Myelin-Defizit zu Störungen der Konnektivität führt, welche zu den klinischen Symptomen bei den Patienten führt [123]. Wegen der besonderen Wichtigkeit des pACC und des DLPFC in der Pathophysiologie depressiver Störungen und schizophrener Erkrankungen, wurden diese Regionen in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der zellulären und subzellulären Verteilung wichtiger Oligodendrozyten- Transkriptionsfaktoren untersucht.

## **1.6 Die bHLH- Transkriptionsfaktoren Olig1 und Olig2**

Olig1 und Olig2, basic- Helix- Loop- Helix- Transkriptionsfaktoren, sind evolutionär gut konservierte Elemente auf Chromosom 21, welche die Oligodendrozyten-Zellreihe regulieren und dementsprechend im Rahmen ihrer Funktion für die Oligodendrozyten- Entwicklung und – Differenzierung diskutiert werden [124-126]. Olig2 findet sich von den Nematoden und

Fliegen bis hin zu den Wirbeltieren, wohingegen Olig1 im Laufe der Evolution als Kopie von Olig2 entstand und nur bei Säugetieren zu finden ist [124]. Veränderungen in der Expression dieser Faktoren könnten einen signifikanten Einfluss auf die Oligodendroglia ausüben. In menschlichem Hirngewebe von Erwachsenen wurden Olig1 und Olig2 bisher im Marklager bei Patienten mit Multipler Sklerose sowie bei Gliomata (primären Hirntumoren) dargestellt [127-129]. Olig1 und Olig2 sind psychiatrische Erkrankungen betreffend bisher nicht systematisch untersucht worden. Die Analyse dieser oligodendroglialen Transkriptionsfaktoren bei Depression und Schizophrenie und die Diskussion deren Bedeutung für die Pathologie sind Thema der vorliegenden Promotionsarbeit.

### **1.6.1 Olig-Gene in der Entwicklungsperiode**

Die Identifizierung der Olig-Gen- Transkriptionsfaktoren ermöglichte neue Einblicke hinsichtlich des Ursprungs der Oligodendrozyten (OL) und ihrer Vorläufer-Zellen sowie deren Verwandtschaft zu anderen Zelllinien [124; 125; 130; 131]. Oligodendrozytäre Vorläuferzellen (OPCs) differenzieren sich terminal zu post-mitotischen prä-myelinisierenden OL, welche unter den entsprechenden Bedingungen reifen und schließlich bestimmte Axone umhüllen [132]. Die initiale Spezifizierung der OL-Zelllinie scheint von Olig2 abhängig zu sein [131; 132]. Seine Expression konnte bei Nagern während der gesamten Hirnentwicklung nachgewiesen werden und ist auch für die Reifung der Zellen von größter Wichtigkeit [46; 126]. Beim Menschen lässt sich Olig2 vom mittleren Gestations- Alter bei frühen OPCs (Oligodendrozyt- Progenitor/ Vorläuferzellen) (NG2+, Neuron-Glia Antigen 2), reiferen Vorläufern (O4+, Galaktosylsulfatid), sowie prämyelinisierenden OL (O1+, Galaktosylceramid; PLP+, Proteolipid- Protein; MBP+, Myelinbasisches Protein) nachweisen [133]. Humanes Olig2 wurde zuerst als RACK17 (Rezeptor der aktivierten Proteinkinase C) von Kuroda et al. entdeckt und dann umbenannt [125]. Allerdings spielen weitere Transkriptionsfaktoren wie Olig1, das zur Oligodendrozyten- Differenzierung im Hirn beiträgt, eine Rolle [134; 135]. (Zur Illustration siehe auch Abb. 2 auf Seite 15). In- vitro- Experimente mit kortikalen Stammzellen der Ratte konnten zeigen, dass eine ektopische Olig1 Expression, OL-Vorläuferzellen induziert [124]. Diese und weitere Untersuchungen lassen vermuten, dass der Transkriptionsfaktor Olig1 eine weitaus interessantere Bedeutung bei der Myelinogenese hat, als vormals angenommen [136].

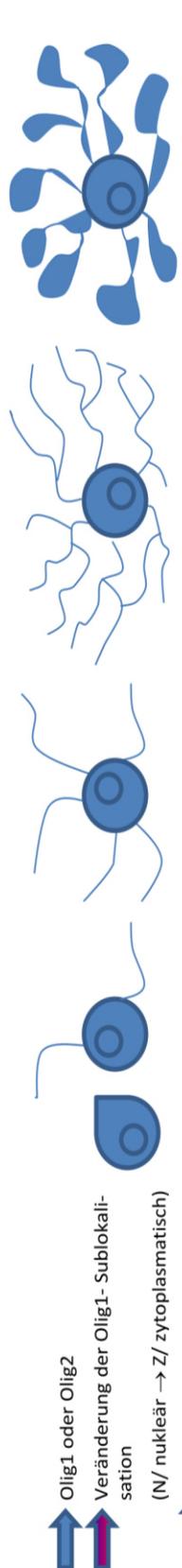
## 1.6.2 Olig1 und Olig2 im adulten Hirngewebe

Obwohl die Myelinisierung vornehmlich in den ersten Jahren nach der Geburt stattfindet, gibt es Hinweise darauf, dass diese sich mindestens bis in die späte Adoleszenz fortsetzt und in manchen Regionen des zentralen Nervensystems womöglich im Laufe des Lebens zunimmt [137; 138]. Es konnte gezeigt werden, dass die Differenzierung von unreifen Oligodendrozytenvorläufern zu myelinisierenden Zellenstufen auch im reifen ZNS kontinuierlich stattfindet, was die Vorstellung der persistierenden Gliogenese beim Erwachsenen im Cortex und Marklager unterstützt [60; 139]. Bei Ratten spielt Olig2 nachweislich eine Rolle bei der ablaufenden Oligodendrogenese in der adulten SVZ. Aus diesen Olig2+ Vorläufer-Zellen entwickeln sich NG2+ Zellen. Diese stellen eine besondere Population der Glia-Zellen im adulten ZNS dar, die sich sowohl von reifen OL als auch Astrozyten und Mikroglia unterscheiden [140]. Nach Hirnverletzung reagieren diese Zellen schnell und proliferieren [141]. Lineage-tracing Experimente, Verfahren die es ermöglichen Zellen anhand ihrer Farbmarkierung zu ihren ursprünglichen Stammzelle zurückzuverfolgen und zu identifizieren, konnten zeigen, dass diese adulten NG2+/Olig2+ Zellen in der weißen Substanz Oligodendrozyten hervor bringen [139; 142]. Dies ist ein gutes Beispiel für die konservierte Funktion der Olig-Gene vom Embryo zum Erwachsenen [143]. NG+ Zellen stellen einen Anteil von ca. 5% aller adulter Hirnzellen, welche sich weiterhin teilen und die Anzahl differenzierter OL sich entsprechend vergrößert [144-146].

Weiterhin scheinen Änderungen der neuronalen Aktivität, zum Beispiel bei Lernprozessen auch im Hirn des Erwachsenen eine gewisse Plastizität zur Folge zu haben [147]. Es wird diskutiert, dass die Bildung neuer Oligodendrozyten (als Oligodendrogenese) Teil der altersabhängigen Umbauprozesse an den Internodien ist und so zur „Remyelinisierung“ im Rahmen des normalen Myelin-Turn-overs nötig ist [145; 148]. Die Olig-Transkriptionsfaktoren werden dabei nicht nur in den reiferen Zellformen exprimiert sondern wie beschrieben auch in den OL- Vorläuferzellen des adulten Hirnes [124; 129; 149; 150]. Sie können weiterhin als Marker für die Bildung der Oligodendrozyten im erwachsenen Hirn angesehen werden [124; 143].

Die Funktion von Olig1 im adulten Hirngewebe ist nicht vollends geklärt, aber es muss für die Myelinproduktion essentiell sein, da Oligodendrozyten, denen Olig1 fehlt, zu Beginn der Myelinbildung arretiert werden [136; 151].

\* Während der embryonalen Entwicklungsperiode wurden andere Oligodendrozyten-Marker nicht nachweisbar exprimiert und konnten daher nicht auf ihre Co-Lokalisation mit den Olig- Transkriptionsfaktoren hin getestet werden.  
 \*\* In der 5.GW im embryonalen Hirn sind sowohl Olig1 als auch Olig2 exklusiv im Zellkern lokalisiert. Während der Fetalperiode (15-24 GW) erfolgt eine Umverteilung von Olig1 ins Zytoplasma der Zellen. Im Gegensatz dazu befindet sich Olig2 nur im Zellkern der Oligodendrozyten.



	OPC	Prä-OL	Unreife OL	Reife, myelinisierende OL
<b>Entwicklungsperiode Nagetiere</b>	Olig2 N (Lu et al., 2000) Olig1 N (Nicolay et al., 2007) A2B5 (Nicolay et al., 2007) PDGFRα (Hall et al., 1996) SOX10 (Zhou et al., 2000)  NG2 (Zhang et al., 2001)	O4 (Nicolay et al., 2007)  GalC (Nicolay et al., 2007) O1 (Zhang et al., 2001) CNP (Zhang et al., 2001)	Olig1 Z (Nicolay et al., 2007) PLP/DM20 (Pfeiffer et al., 1993) MAG (Zhang et al., 2001)  MBP (Nicolay et al., 2007; Pfeiffer et al., 1993)	
<b>Erwachsene Nagetiere</b>	Olig2 N (Lu et al., 2000) Olig1 (Lu et al., 2000) ?N?		Z (Arnett et al., 2004)	
<b>Entwicklungsperiode Mensch (17.-24.GW)*</b> (Jakovcevski et al., 2005)	NG2, O4, A2B5 (Cheng et al., 2007)  Olig2 (selten) N Olig1 N or Z** NG2 PDGFRα	Olig2 N  O4	O1 MBP PLP	
<b>Human adult</b>	Olig2 N (Kuhmann et al., 2008; Barlev et al., 2009; Arnett et al., 2004) Olig1 N (Arnett et al., 2004)  NGN3 (Barlev et al., 2009) NG2 (Barlev et al., 2009) PDGFRα (Barlev et al., 2009) SOX 4,10,11 (Barlev et al., 2009)		zytoplasmatisch  MAG, MAL, MOG, MOBP, PLP1 (Barlev et al., 2009)	
<b>Human adult (Konfokalmikroskopie)</b> (Othman et al., 2011)	Bipolare Zellen: A2B5 NG2 O1 Multipolare Zellen: PDGFRα	Olig2 mRNA nachweisbar vor Aussähen, und während der Membranbildung; Olig1 nachweisbar ab Fortsatzausbildung während der Membranerhaltung	CNP (Barlev et al., 2009) GalC (Barlev et al., 2009)	CNP MBP; MAG; MOG O4; O1 GalC (Kuhmann et al., 2008) Olig2 mRNA (während Membranproduktion)
<b>Maus</b> (Othman et al., 2011)	Olig1 nukleär	MBP am Zellkörper		Olig1- schwach zytoplasmatisch

Abkürzungen: A2B5- Gangliosid-Antikörper, CNP- 2', 3'- zyklische Nucleotid 3 Phosphodiesterase, GalC- Galactozerobrosid, GW- Gestational weeks/ Schwangerschaftswoche, MAG- Myelin- assoziiertes Glykoprotein, MAL- Myelin- und Lymphozyten- Protein, MBP- Myelinbasisches Protein, MOBP- Basisches Myelin assoziiertes Oligodendrozytenprotein, MOG- Myelin- Oligodendrozyten-Glykoprotein, mRNA- Messenger Ribonukleinsäure, NG2- Neuron-Glia-Antigen 2, O1/O4- Ganglioside, Olig1/2- Oligodendrozytentranskriptionsfaktor, PDGFRα- Blutplättchen-Wachstumsfaktor Rezeptor α, SOX- Transkriptionsfaktor, NGN3- Neurogenin 3, PLP/ DM20- Proteolipid- Protein und Splicing Variante des Gens.

**Abbildung 2: Genexpressionsmuster der Oligodendrozyten- Reihe**

*Anmerkungen zur Literatur Abb.2: Arnett et al., 2004 [127]; Barley et al., 2009 [152]; Cheng et al., 2007 [153]; Hall et al., 1996 [154]; Jakovcevski et al., 2005 [133]; Kuhlmann et al., 2008 [155]; Lu et al., 2000 [124]; Nicolay et al., 2007 [46]; Othman et al., 2011 [151]; Pfeiffer et al., 1993 [156]; Zhang et al., 2001 [157]; Zhou et al., 2000 [130]. Abbildung erweitert nach Vorlagen von Zhang et al. [157] sowie Jackman et al. [158].*

Durch Teilung und Differenzierung unterstützen Vorläuferzellen demnach sowohl die kontinuierliche Myelinisierung, als auch Remyelinisierungsvorgänge nach Schädigung oder Untergang von Myelinscheiden [146; 159]. Dies ist besonders interessant im Zusammenhang mit nachweislich reduzierter Myelinisierung, verminderter Oligodendrozytenzahl und einer verminderten Expression Myelin-assoziiierter Gene bei psychiatrischen Erkrankungen [56; 92]. Möglicherweise liegt eine Ursache im gestörten Zellumsatz dieser Zellen.

### **1.6.3 Subzelluläre Lokalisation der Transkriptionsfaktoren Olig1 und Olig2**

Während der fetalen Entwicklung, zu einem Zeitpunkt, der als Beginn der Myelinisierung im Vorderhirn betrachtet wird, zeigt Olig1 eine Veränderung von streng nukleärer zu sowohl nukleärer als auch zytoplasmatischer Lokalisation in der Zelle [133]. Die intrazelluläre Lokalisation von Olig1 ist damit als dynamisch zu betrachten und verändert sich je nach Entwicklungsstadium der OL-Zelle. Ein wichtiger Aspekt der Olig1- Funktion während der Zell- Differenzierung ist die Fähigkeit der Stimulierung der Expression von MBP, PLP und MAG, allesamt Myelin-assoziierte Proteine [134]. Neuerdings wird postuliert, dass insbesondere die phosphorylierte Form von zytoplasmatischem Olig1 mit einer gesteigerten Membranproduktion und Reifungsprozessen in Oligodendrozyten assoziiert ist [160]. Die zelluläre Sublokalisierung von Olig1 könnte in diesem Sinne als Marker für Zellaktivität oder Reifungsstadien interpretiert werden, da Olig1 in Oligodendrozyten-Vorläuferzellen im Nukleus anzutreffen ist, während zytoplasmatische Lokalisation eher mit reifen myelinisierenden Zellen assoziiert scheint [143]. (Siehe auch ergänzende Abbildung Seite 15.) Daher wurde in den durchgeführten Untersuchungen, der Sublokalisierung von Olig1 besondere Aufmerksamkeit gewidmet und eine separate Analyse durchgeführt. Im Gegensatz dazu ist Olig2 in allen Regionen des ZNS bei Oligodendrozyten exklusiv nukleär anzutreffen [127]. Allerdings zeigt sich eine vergleichsweise höhere Intensität in Vorläuferzellen der Oligodendrozyten [155; 161]. In der Mehrheit der Zellen im Marklager findet sich schwach nukleäres Olig2 [132]. Es scheint daher für alle Entwicklungsstufen der Oligodendrozyten-Zelllinie erforderlich zu sein.

## 1.7 Gegenstand der vorliegenden Arbeit

Glia-Zellen behalten, im Gegensatz zu den Neuronen, ihre Fähigkeit zur Proliferation in den meisten Hirnregionen postnatal und im Erwachsenen bei [162-164]. Das in früheren Studien nachweisbare Oligodendrozyten-Defizit, sowie die gestörte Konnektivität zwischen den einzelnen Hirnregionen psychiatrischer Patienten, führt zu der Überlegung, dass Veränderungen im Oligodendrozyten-Umsatz, im Sinne einer Störung ihrer Differenzierung, Reifung oder einer vorzeitigen Degeneration, bestehen [31; 32]. Dies resultiert möglicherweise aus einem veränderten Verhalten der Vorläuferzellen. Es wurde angenommen, dass sowohl Olig1 als auch Olig2, als Marker der Oligodendrozyten, während der Entwicklung und im gereiften Hirn bei Patienten, immunhistochemisch nachweisbar veränderte Muster aufweisen könnten [124]. Obwohl Olig1 so bedeutsam für diese Zelllinie zu sein scheint, wurde es in früheren Untersuchungen meist nicht ausreichend bedacht.

Daher sollten in dieser quantitativen post-mortem Studie die Transkriptionsfaktoren Olig1 und Olig2 hinsichtlich ihrer zellulären Expression (numerische Dichte immunpositiver Zellen) untersucht werden. Da sich bei aktivierten Vorläuferzellen Olig1 vornehmlich im Kern nachweisen lässt, wurde eine separate Analyse von nukleär versus zytoplasmatisch exprimiertem Olig1 durchgeführt. Ziel war es, Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen hinsichtlich der Zellfraktion der Vorläuferzellen fest zu stellen.

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass Patienten mit unipolar depressiver Störung, bipolar affektiver Störung und Schizophrenie gemeinsame molekulare Abweichungen zum Gesunden, unter anderem im Zusammenhang mit der Oligodendrozyten- Funktion, zeigen [165]. Alle drei Erkrankungsgruppen sind daher in die Studie einbezogen. Die Untersuchung von Olig1 und Olig2, als Marker der Oligodendrozyten, könnte weiteren Aufschluss über die Pathogenese dieser psychiatrischen Erkrankungen liefern.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Material**

#### **2.1.1 Charakteristika des untersuchten Kollektives**

Alle in dieser Studie verwendeten Hirne entstammen der Magdeburger Hirnbank von Prof. Dr. med. B. Bogerts. Die Untersuchungen fanden nach den Maßgaben der Deklaration von Helsinki und mit Genehmigung der hiesigen Ethikkommission statt. Eine schriftliche Einverständniserklärung des Hirnspenders bzw. eines befugten Angehörigen oder rechtlichen Vertreters liegt jeweils vor. Die diagnostische Klassifizierung erfolgte nach DSM- IV-Kriterien (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, Version IV) durch 2 erfahrene Psychiater (Johann Steiner und Hendrik Bielau) unter Berücksichtigung aller vorhandenen Informationen aus Patientenakten sowie mittels strukturierter Interviews mit den behandelnden Ärzten und Angehörigen [166]. Insgesamt wurden 46 Hirne untersucht, wovon 22 von männlichen und 24 von weiblichen Spendern stammen (demografische Daten siehe Tab. 3 und 4). Von 17 depressiven Patienten (Durchschnittsalter 51 Jahre; 6 Männer und 11 Frauen) erhielten 9 die Diagnose unipolar depressive Störung und 8 wurden als bipolar affektiv klassifiziert. Zusätzlich wurden 13 Schizophrenie-Gehirne (Durchschnittsalter 54 Jahre; 8 Männer und 5 Frauen) sowie 16 Hirne von psychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (Durchschnittsalter 55 Jahre; 8 Männer und 8 Frauen) untersucht. Die Fälle wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht und Autolysezeit aufeinander abgestimmt (für Details siehe Tab. 3 und 4). Die Spender kamen aus Deutschland, Polen sowie Ungarn und verstarben im Zeitraum von 1985 bis 2002. Die Autolysezeit des Hirngewebes vor der Fixierung betrug durchschnittlich 41,52 h bei einem mittleren Hirngewicht von 1339,36 g. Die unterschiedliche Schrumpfung der Hirne während der Verarbeitung wurde durch Berechnung und Zuweisung eines gruppenspezifischen mittleren Schrumpfungsfaktors berücksichtigt (Tab. 5 und Abb.3). Hierzu wurden die linearen Abstände zwischen identischen anatomischen Stellen (z.B. Gyrus temporalis superior links und rechts) auf der 1:1-Fotografie des Gehirns vor Paraffineinbettung sowie entsprechende Abstände auf dem später gefärbten Paraffinschnitt gemessen und ins Verhältnis gesetzt (linearer Schrumpfungsfaktor). Dieser ergab in der 3. Potenz den Volumenschrumpfungsfaktor. Die mittlere Fixationszeit in Tagen lag bei 440,93 wobei es eine breite Spannweite von 212,86 Tagen bei einigen Proben schizophrener Patienten, bis zu 928,75 Tagen in der bipolaren Gruppe gab.

**Tabelle 3: Demografische Daten der Patienten**

Fallnr.	Diagnose (DSM-IV)	Geschlecht	Alter (Jahre)	Autolysezeit (h)	Todesursache
1	Depression, UDS	w	39	48	Suizid durch Intoxikation
2	Depression, UDS	w	46	48	Suizid durch Strangulation
3	Depression, UDS	w	53	48	Suizid durch Erhängen
4	Depression, UDS	w	26	24	Suizid durch Sprung aus großer Höhe
5	Depression, UDS	w	63	24	Lungenembolie
6	Depression, UDS	w	61	70	Herzversagen
7	Depression, UDS	m	35	24	Suizid durch Schnittwunde (A. radialis)
8	Depression, UDS	m	36	48	Suizid durch Erhängen
9	Depression, UDS	w	62	24	Suizid durch Erhängen
10	Depression, BAS	w	62	72	Lungenembolie
11	Depression, BAS	w	60	24	Pneumonie
12	Depression, BAS	m	39	24	Lungenembolie
13	Depression, BAS	w	59	72	Suizid durch Intoxikation
14	Depression, BAS	m	39	56	Myokardinfarkt
15	Depression, BAS	m	69	48	Lungenembolie
16	Depression, BAS	w	65	52	Herzversagen
17	Depression, BAS	m	57	48	Suizid durch Strangulation
	Depression (Arithm. Mittelwert $\pm$ SD)	11w/ 6m	51 $\pm$ 13	44 $\pm$ 18	
	UDS (Arithm. Mittelwert $\pm$ SD)	7w/ 2m	47 $\pm$ 14	40 $\pm$ 17	
	BAS (Arithm. Mittelwert $\pm$ SD)	4w/ 4m	56 $\pm$ 11	50 $\pm$ 18	
18	Schizophrenie	m	47	24	Suizid durch Strangulation
19	Schizophrenie	m	65	66	Herzversagen
20	Schizophrenie	w	63	72	Suizid durch Erhängen
21	Schizophrenie	w	67	24	Herzversagen
22	Schizophrenie	w	55	48	Suizid durch Intoxikation
23	Schizophrenie	w	64	12	Lungenembolie
24	Schizophrenie	m	61	24	Herzversagen
25	Schizophrenie	m	45	72	Tracheobronchitis
26	Schizophrenie	w	40	48	Ileus
27	Schizophrenie	m	46	48	Lungenembolie
28	Schizophrenie	m	51	48	Ileus
29	Schizophrenie	m	48	48	Akutes respiratorisches Versagen
30	Schizophrenie	m	54	48	Pneumonie
	SZ (Arithm. Mittelwert $\pm$ SD)	5w/ 8m	54 $\pm$ 9	45 $\pm$ 19	

*Anmerkungen zu Tab.3: Depression (n=17), Schizophrenie (n=13)*

*Abk.: Arithm arithmetischer, BAS Bipolar affektive Störung, Fallnr Fallnummer, h Stunde, m männlich, n Anzahl, SD Standard Abweichung, SZ Schizophrenie, UDS Unipolar depressive Störung, w weiblich*

**Tabelle 4: Demografische Daten der gesunden Vergleichshirne sowie Matching**

Fallnr.	Diagnose (DSM-IV)	Geschlecht	Alter (Jahre)	Autolysezeit (h)	Todesursache
31	Kontrolle	m	47	24	Myokardinfarkt
32	Kontrolle	m	56	30	Herzversagen
33	Kontrolle	w	72	24	Pneumonie, Ileus
34	Kontrolle	w	64	24	Peritonitis
35	Kontrolle	w	33	72	Arterielle Embolie
36	Kontrolle	m	51	24	Lungenembolie
37	Kontrolle	m	64	36	Rupturiertes Aortenaneurisma
38	Kontrolle	w	48	26	Lungenembolie
39	Kontrolle	m	48	72	Myokardinfarkt
40	Kontrolle	w	30	48	Lungenembolie
41	Kontrolle	w	64	26	Myokardinfarkt
42	Kontrolle	m	63	48	Herzversagen (nach Herzoperation)
43	Kontrolle	m	61	24	Myokardinfarkt
44	Kontrolle	w	64	48	Pneumonie
45	Kontrolle	w	64	24	Gastrointestinale Blutung
46	Kontrolle	m	54	24	Lungenembolie
	Kontrolle (Arithm. Mittelwert $\pm$ SD)	8w/ 8m	55 $\pm$ 12	36 $\pm$ 17	
	Statistik ( <i>P</i> - Wert)	0.353 <sup>a</sup>	0.596 <sup>b</sup>	0.299 <sup>b</sup>	Kontrolle vs. Depression vs. Schizophrenie
	Statistik ( <i>P</i> - Wert)	0.335 <sup>a</sup>	0.272 <sup>b</sup>	0.301 <sup>b</sup>	Kontrolle vs. UDS vs. BAS vs. SZ

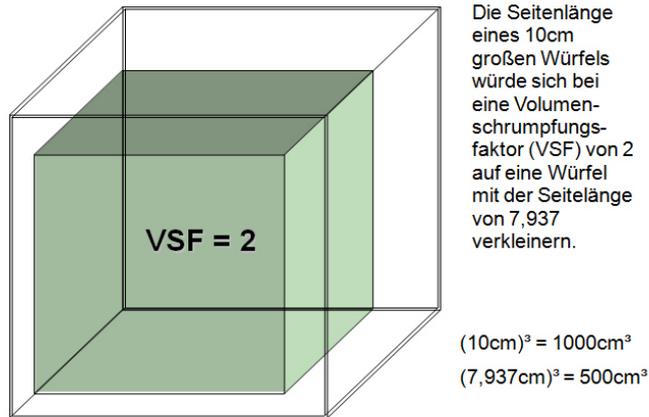
*Anmerkungen zu Tab.4: Gesunde Vergleichshirne- Kontrollen (n= 16)*

*Abk.: Arithm arithmetischer, BAS Bipolar affektive Störung, Fallnr Fallnummer, h Stunde, m männlich, n Anzahl, P-Wert Probability-value / Signifikanzwert, SD Standard Abweichung, SZ Schizophrenie, UDS Unipolar depressive Störung, w weiblich*

<sup>a</sup> Chi-Quadrat Test, <sup>b</sup> ANOVA.

**Tabelle 5: Mittlerer Schrumpfungsfaktor (SF) der Diagnosegruppen**

Diagnosegruppe	Anzahl (n)	SF
Depression, UDS	9	2,33778
Depression, BAS	8	2,32376
Schizophrenie	13	2,12600
Kontrolle	16	2,14143



**Abbildung 3: Volumenschrumpfungsfaktor**

*Anmerkung zu Abb.3: Nutzung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dipl.-Ing. H. Dobrowolny*

Eine statistisch signifikant abweichende Fixationszeit wurde nur für das Kollektiv der bipolaren Patienten festgestellt. Bei der folgenden Korrelationsanalyse zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss der Fixationszeit auf die Zelldichte. Die mittlere Krankheitszeit über alle Hirne dieser Studie beträgt 10,48 Jahre. Die Patienten im schizophrenen Kollektiv wiesen Krankheitszeiten von bis zu 36 Jahren auf. Auf der anderen Seite lässt sich bei vielen Patienten aus dem depressiven Formenkreis eine sehr geringe Krankheitsdauer eruieren. Die mittlere Krankheitszeit bei den unipolar-depressiven Patienten liegt in unserem Patientengut bei nur 4,25 Jahren. In diesem Kollektiv findet sich allerdings ebenso eine erhöhte Suizidrate (Tab.6) vor allem zeitnah zum Erkrankungsbeginn. Hirne von Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf Demenz, neurologische Erkrankungen oder schweren Traumata, die eventuell Einfluss auf die Hirnsubstanz haben könnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen, ebenso wie Fälle mit neuropathologischen Veränderungen durch neurodegenerative Erkrankungen, Tumoren, und entzündliche, vaskuläre, oder traumatische Prozesse.

**Tabelle 6: Suizidhäufigkeit in den Subgruppen**

	UDS	BAS	SZ	Gesamt
Kein Suizid	2	6	10	18
Suizid	7	2	3	12
Gesamt	9	8	13	46

Mit Hilfe der vorhandenen klinischen Akten konnte die mittlere Tagesdosis psychotroper Medikation während der letzten 90 Lebenstage evaluiert werden [167-169] (siehe Tab.7). Da die Hirnbank bereits vor 25 Jahren eingerichtet wurde, erhielten die Patienten vornehmlich trizyklische Antidepressiva (anstatt selektiver Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) bzw. typische Neuroleptika. Zur Berücksichtigung von Medikationseffekten wurde für die statistische Analyse die antidepressive Medikation in Amitriptylin-Äquivalente, die antipsychotische Medikation in Chlorpromazin-Äquivalente, und die Benzodiazepin-Medikation in Diazepam-Äquivalente umgerechnet [170].

**Tabelle 7: Mittlere Tagesdosis psychotroper Medikamente der letzten 90 Lebenstage**

Fallnr.	Antidepressiva (Amitriptylin- Äquivalent, mg)	Neuroleptika (Chlorpromazin- Äquivalent, mg)	Benzodiazepine (Diazepam- Äquivalent, mg)	Carbamazepin (mg)	Lithium (mg)
1	93	0	3	0	560
2	124	109	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	50	0	0	0	0
6	30	111	16	0	0
7	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
9	59	495	0	0	0
10	0	110	18	0	0
11	52	109	11	0	0
12	0	280	0	0	0
13	112	0	10	600	0
14	0	221	1	0	740
15	0	0	7	0	0
16	93	117	4	0	0
17	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
18	0	231	20	0	0
19	0	306	0	0	0
20	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
21	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
22	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
23	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
24	0	900	0	0	0
25	0	158	0	0	0
26	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
27	13	502	4	0	0
28	0	278	0	0	0
29	0	523	15	0	0
30	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

*Anmerkung zu Tab.7: keiner der Patienten wurde mit Valproat oder Lamotrigin behandelt; Abk.: k.A. keine Angaben möglich, Fallnr. Fallnummer, mg Milligramm*

## 2.1.2 Chemikalien und Reagenzien

Formaldehyd 37%	CG Chemikalien, Laatzen, Deutschland
Ethanol 96% und 99,9%	Berkel AHK, Berlin, Deutschland
Chloroform	Merck, Darmstadt, Deutschland
Paraplast/ Shandon Histoplast	Thermo Fisher Scientific, Dreieich, Deutschland
Xylol	Chemie-Vertrieb Magdeburg, Schönebeck, Deutschland
Kresylviolett (Acetat)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Ethansäure 99-100%	J.T. Baker- Avantor Performance Materials, Deventer, Niederlande
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30%	Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland
Normalserum Ziege, G9023	Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Deutschland
Streptavidin-Biotin-Peroxidase-Komplex, (RPN 1051V)	Amersham Biosciences, Little Chalford, Großbritannien
Diaminobenzidin	Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland
Ammoniumnickelsulfat	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
EUKIT	O.Kindler GmbH, Freiburg, Deutschland
Zitronensäure- Monohydrat 210,14 g/mol	Merck, Darmstadt, Deutschland
Tri-Natriumcitrat-Dihydrat 294,10 g/mol	Merck, Darmstadt, Deutschland
Natrium-Chlorid 58,44 g/mol	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Di-Natriumhydrogenphosphat- Dihydrat 177,99 g/mol	Merck, Darmstadt, Deutschland
Natriumdihydrogenphosphat- Monohydrat 137,99 g/mol	Merck, Darmstadt, Deutschland
Phosphate buffered saline powder pH 7,4	Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Deutschland
Ethansäure-Alkohol-Lösung:	1988 ml Ethanol 96% 12 ml Ethansäure 99-100%
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 1,5 %:	1900 ml PBS 0,1M 100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30%
Citrat-Puffer 10 mM, pH 6:	190 ml Lösung A (2,101 g Zitronensäure- Monohydrat in 1l Aqua dest.) 810 ml Lösung B (2,941 g Tri- Natriumcitrat- Dihydrat in 1l Aqua dest.)
PBS 0,1M: (Waschpuffer für Hirnschnitte)	80 ml Base (8,5 NaCl + 18g Di- Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat in 1l Aqua dest.) 12 ml Säure (8,5 NaCl + 13,8g Natriumdihydrogenphosphat- Monohydrat in 1l Aqua dest.) 908 ml Aqua dest.
PBS 0,01M: (Antikörperverdünnung und DAB-Färbung)	1 Päckchen „Phosphate buffered saline powder“ 1l Aqua dest.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Aufbereitung des Hirngewebes**

Die post- mortem entnommen Hirne wurden von einem erfahrenen Pathologen (u.a. Prof. Dr. C. Mawrin, Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Magdeburg) untersucht um die oben beschriebenen neuropathologische Veränderungen auszuschließen. Zusätzlich wurden die Hirne gewogen, vermessen, das Volumen bestimmt und zur vollständigen Dokumentation fotografiert. Anschließend erfolgte die Fixierung der Hirne über einen Zeitraum von 3 Monaten in Formaldehydlösung (pH 7.0, 15- 20° C). Nach Separation von Hirnstamm und Kleinhirn, wurden die Hemisphären durch koronar geführte Schnitte in 3 bi-hemisphärische Blöcke aufgeteilt. Der „Frontalblock“ besteht dabei aus dem Frontallappen bis zum Genu des Corpus callosum. Teile des Frontal- sowie Temporal-und Parietallappen sowie das Zwischenhirn und Teile des Mittelhirns bilden entlang des Corpus callosum den „Mittelblock“, von dem der Okzipitallappen als „hinterer“ Block abgetrennt ist. Es erfolgte eine erneute Fotodokumentation. Im nächsten Schritt wurden die Proben über Nacht gewässert, um folgend in einer von 50% auf 100% ansteigenden Ethanolreihe über insgesamt 8 Wochen entwässert zu werden. Danach wurde das Material für 7 Tage in Chloroform eingelegt, mit täglichem Wechsel dieses Intermediums. Schließlich erfolgte die Härtung und Einbettung der Gewebeblöcke mit Paraplast über einen Zeitraum von 4 Wochen. Die Hirnblöcke konnten nunmehr durch serielle koronare Schnittführung mittels eines Mikrotoms (Polycut- S, Reichert-Jung, Nußloch, Deutschland) in jeweils 20 µm dicke Schnitte unterteilt und auf Objektträger übertragen werden. Die exakte Schnittdicke (SnDicke) konnte mittels eines Mikrokators, als Teil des Leica DM RB Mikroskops (Leica, Gießen, Deutschland) bestimmt werden und betrug letztlich 18,7 +/- 1,1 µm. Dabei wurde die Änderung in der z-Achse zwischen Fokussierung der oberen sowie unteren Oberfläche des Schnittes gemessen.

### **2.2.2 Färbemethoden**

#### **2.2.2.1 Nissl-Färbung**

Für die Färbungen wurden die Hirnschnitte vorbehandelt. Zur Deparaffinisierung erfolgt eine Behandlung mit Xylol (2 x 10 min). Abschließend durchwanderten die Schnitte eine

absteigende Ethanolreihe (100% - 96% - 80% - 70% - 50%, jeweils für 5 min) und zweimalige Spülung mit Aqua dest. (Aqua destillata) (2 x 5 min). Dann wurden die Objektträger in Kresylviolett geschwenkt und erneut mit Aqua dest. gespült (2 x 5 min). Die Stärke der Färbereaktion wurde durch Zugabe von Ethansäure-Alkohol-Lösung gesteuert und das optimale Farb-Ergebnis dabei mikroskopisch kontrolliert. Nach nochmaligem Spülen mit Aqua dest. (2 x 5 min) durchliefen die gefärbten Schnitte eine ansteigende Ethanolreihe (96% - 2 x 100%, jeweils 5 min) und konnten, nach 2 x 10-minütiger Behandlung mit Xylol, eingedeckt werden.

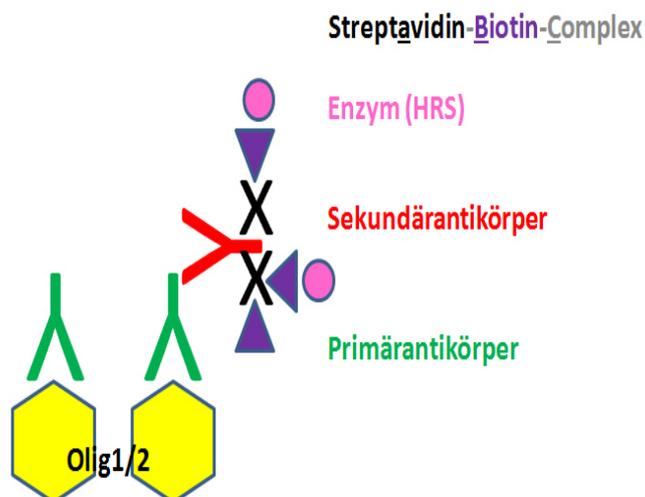
### **2.2.2.2 Immunhistochemie**

Für die immunhistochemischen Färbungen wurden den Nissl gefärbten Schnitten benachbarte Formalin-fixierten Paraffin-Schnitte ausgewählt und vorbereitet (siehe 2.2.2.1). Weiterhin legte man die Schnitte zur Antigen-Demaskierung für 4 Minuten in eine siedende Zitrat-Puffer-Lösung. Anschließend erfolgte eine erneute Spülung mit Aqua dest. (2 x 5 min) und PBS (Phosphatgepufferte Salzlösung, 1 x 5 min). Um die endogene Peroxidase- Aktivität zu unterbinden, wurden die Hirnschnitte mit 1,5 %  $H_2O_2$  (Wasserstoffperoxid) für 10 min behandelt. Danach wurde mit PBS (2 x 5 min) gespült. Um eine unspezifische Bindung des Ziel-Antikörpers vorzubeugen, wurden durch Inkubation mit Normalserum über 60 min, die nicht-spezifischen Bindungsstellen blockiert. Anschließend wiederholte man das Waschen mit PBS (2 x 5 min). Schließlich wurde der primäre Antikörper (Tab.8) appliziert und der Schnitt so für 72 h bei 4°C inkubiert. Danach wurde erneut mit PBS gespült (2 x 5 min), um nicht gebundene Antikörper zu entfernen und eine starke Hintergrundfärbung zu verhindern. Bei der verwendeten ABC-Methode (Avidin- Biotin- Komplexmethode) (Abb.4) fungierte der nun zugefügte Sekundär-Antikörper (Tab.8) als Brückenantikörper. Nach einer zweistündigen Inkubationszeit (bei Raumtemperatur) erfolgte die Markierung mit der Streptavidin- Biotin Technik (Einwirkzeit 1 h bei Raumtemperatur; Verdünnung 1:100). Dabei bindet bakterielles Avidin über bestimmte Bindungsstellen am biotinylierten Sekundärantikörper. Das aufsitzende Markerenzym, die Meerrettichperoxidase (HRS), setzt daraufhin Substrat zum Enzymprodukt um, welches als Farbstoff fungiert. Als Chromogen wurden in diesem Fall 0,025 g 3,3'- Diaminobenzidin (DAB) und 0,5 g Ammoniumnickelsulfat in 25 ml PBS gelöst und mit 0,25 ml einer 1%-igen  $H_2O_2$ -Lösung auf die Schnitte aufgeträufelt. Durch das Hinzufügen von Ammoniumnickelsulfat wird das sichtbare Reaktionsprodukt verstärkt [171].

Nach einer Einwirkzeit von 10 min wurde erneut mit Aqua dest. (2 x 10 min) gespült und die gefärbten Schnitte durchliefen eine aufsteigende Ethanolreihe, wie bereits beschrieben, zum Entwässern, mit abschließendem Bad in Xylol (2 x 10 min). Die nun immunhistochemisch eingefärbten Hirnschnitte wurden mit dem Eindeckmedium EUKIT bei Raumtemperatur luftdicht fixiert und standen der Auswertung zur Verfügung (Abb.5).

**Tabelle 8: Verwendete Primär- und Sekundärantikörper**

Färbung	Primärantikörper	Sekundärantikörper
<b>Olig1</b>	Anti-Olig-1	Anti-Maus
Klonalität	Monoklonal	Monoklonal
Ursprung	Maus	Ziege
Firma	R & D Systems; Abingdon, Großbritannien	GE Healthcare; Freiburg, Deutschland
Verdünnung	1:50	1:100
<b>Olig2</b>	Anti-Olig-2	Anti-Kaninchen
Klonalität	Polyklonal	Polyklonal
Ursprung	Kaninchen	Ziege
Firma	Millipore/ Merck KGaA; Darmstadt, Deutschland	DakoCyomation; Glostrup, Dänemark
Verdünnung	1:150	1:100



**Abbildung 4: Immunhistochemie nach ABC-Methode**



**Abbildung 5: Beispielschnitt nach immunohistochemischer Färbung (Olig1)**

### **2.2.3 Abgrenzung der Hirnregionen**

Für die immunohistochemischen Färbungen wurden Hirnschnitte aus der Ebene ca. 1 cm rostral des Genu des Korpus callosum ausgewählt. In dieser Post-mortem- Studie wurden Untersuchungen im prägenualen anterioren cingulären Cortex (pACC, Brodmann Areal 24/32) und im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC, Brodmann Areal 9), einschließlich einer separaten Analyse des jeweils angrenzenden Marklagers durch geführt. Die Zielregionen (siehe Abb.1) wurden mittels des “Atlas of the Human Brain” von J.K. Mai (2003) identifiziert [172].

### **2.2.4 Zytologische Klassifizierung**

Die eindeutige Klassifizierung der Immun- bzw. Nissl- gefärbten Zellen als Oligodendrozyten wurde nach etablierten zytomorphologischen Kriterien vorgenommen [38; 89]. Oligodendrozyten können dabei als Zellen mit kleinem, rundem oder ovalem, stark angefärbtem Nukleus mit schmalem Zytoplasmasaum identifiziert werden.

### 2.2.5 Quantifizierung

Die spezifischen Regionen wurden mikroskopisch in 400-facher Vergrößerung untersucht. (Olig-1: Olympus BX 60; Olig-2: Olympus BH2; Olympus, Hamburg, Deutschland). Die Auswertung der linken und rechten Hemisphäre erfolgte separat. Alle Analysen wurden blind für die Diagnosen durchgeführt, da die zu untersuchenden Gehirne zuvor nummeriert und kodiert wurden. Olig1- oder Olig2- immunpositive bzw. Nissl- gefärbte Zellen wurden mittels der optischen Dissektor- Methode gezählt. Die Schnittdicke des Materials betrug wie in 2.2.1 beschrieben nach der Verarbeitung  $18,7 \pm 1,1 \mu\text{m}$  (MW  $\pm$  SD). Es wurden zwei optische Ebenen im Objekt genutzt. Der Abstand zwischen den Ebenen betrug  $16 \mu\text{m}$ . Es wurden die Oligodendrozyten ausgewertet, die zwischen den bezeichneten Ebenen fokussiert werden konnten. Mit Hilfe eines Zählgitters ( $250 \mu\text{m} \times 250 \mu\text{m} = 62500 \mu\text{m}^2$ , entspricht der effektiven Boxfläche  $EfBxFl$ ) wurde die Anzahl  $n$  immunpositiver Zellen bestimmt. 20 dieser Zählboxen wurden zufällig in die ausgewählten Regionen positioniert, ausgewertet und der Mittelwert bestimmt. Unter Berücksichtigung der diagnosespezifischen Schrumpfungsfaktoren (VSF), der Schnittdicke ( $SnDicke$ ) sowie der effektiven Boxfläche war es möglich die numerische Dichte der immunpositiven OL für ein bestimmtes Gewebevolumen nach folgender Formel zu errechnen:

$$\text{Numerische Dichte} = \frac{n}{(EfBxFl \cdot SnDicke) \cdot VSF}$$

### 2.2.6 Interraterreliabilität

Die Interraterreliabilität beschreibt die Zuverlässigkeit mit der eine Messung, die mittels identischer Kriterien durch zwei voneinander unabhängige Untersucher durchgeführt wird, übereinstimmende Ergebnisse liefert. Die Interraterkorrelation wurde durch Frau G. Meyer-Lotz an 10 Gehirnen geprüft. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug dabei 0,971 und zeigte somit einen hohen Grad an Übereinstimmung.

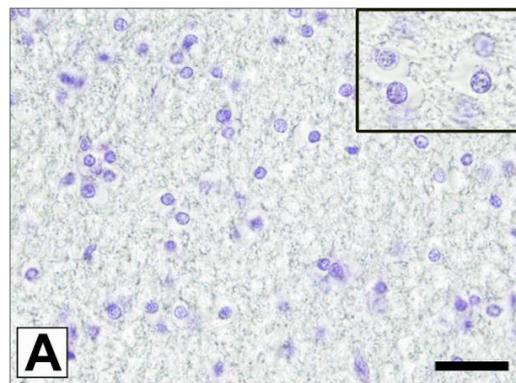
### **2.2.7 Statistische Datenanalyse**

Die statistische Auswertung wurde mittels der SPSS 15.0 Software (Statistical Product and Service Solutions, Chicago, IL, USA) vorgenommen. Die Daten konnten mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests als normal verteilt ermittelt werden. Demographische Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test und Varianzanalyse (ANOVA) verglichen. Die Fälle waren hinsichtlich Alter, Geschlecht und Autolysezeit aufeinander abgestimmt. Parametrische Tests, wie die ANOVA, dienten der Evaluierung der Diagnoseunterschiede, die durch den post-hoc Bonferroni Test spezifiziert wurden. Der Pearson Korrelationskoeffizient und die Kovarianzanalyse dienten zur weiterführenden Untersuchung potentiell beeinflussender Variablen. Statistische Signifikanz wurde definiert mit  $p < 0,05$ ;  $p < 0,10$  wurde als Trend betrachtet.

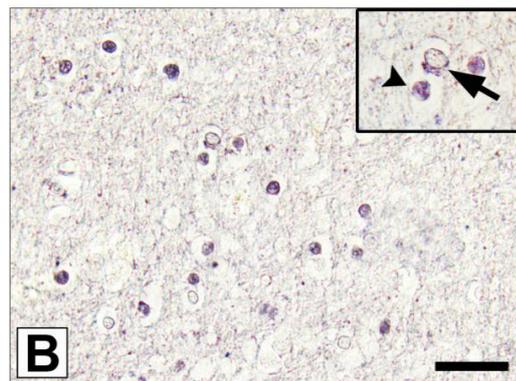
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Qualitative Auswertung

Starke nukleäre (N) und ausgedehnte zytoplasmatische (Z) Olig1- Immunreaktivität wurde in den untersuchten Oligodendrozyten gefunden. Im Gegensatz dazu konnte Olig2 ausschließlich im Zellkern nachgewiesen werden. Zum besseren Vergleich erfolgte die Untersuchung Nissl-gefärbter benachbarter Schnitte der gleichen Hirne (siehe Abb. 6).



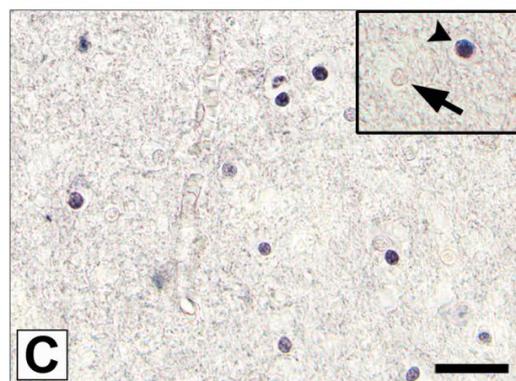
(A) Nissl- Färbung



(B) Immunhistochemie Olig1

Pfeil: zytoplasmatisch Olig1+ OL

Pfeilkopf: nukleär Olig1+ OL



(C) Immunhistochemie Olig2

Pfeil: Olig2- OL

Pfeilkopf: nukleär Olig2+ OL

**Abbildung 6: Oligodendrozyten im Marklager des pACC**

*Anmerkung zu Abb.6: Messbalken großes Bild: 30µm, im kleinen Bildausschnitt 15µm entsprechend; Abk.: OL Oligodendrozyt, + immunhistochemisch positiv, - immunhistochemisch negativ*

## 3.2 Quantitative Auswertung numerischer Zelldichten

### 3.2.1 Olig1

Die statistische Analyse der Zelldichten aller depressiven und schizophrenen Patienten sowie Kontrollen ergab signifikante Diagnoseeffekte im Marklager des prägenualen anterioren zingulären Cortex (pACC) in Olig1-immunhistochemisch gefärbtem Gewebe. Die Gesamtgruppe uni- und bipolar depressiver Patienten zeigte signifikant erhöhte Oligodendrozyten-Zelldichten mit nukleär präsentem Olig1+ im rechten pACC ( $p = 0,047^*$ ) und trendhaft in der linken Hemisphäre ( $p = 0,092$ ). Durch Trennung des depressiven Kollektives in Subdiagnosegruppen, verdeutlichte sich das Ergebnis im pACC rechts ( $p = 0,018^*$ ) sowie links ( $p = 0,008^{**}$ ). Post-hoc Bonferroni Tests der Subgruppen identifizierten erhöhte Zelldichten für UDS- Patienten. Dabei waren nukleäre Olig1+ (Olig1+N) Oligodendrozyten-Zelldichten im linken pACC im Vergleich zu den Kontrollen ( $p = 0,023^*$ ), zur Subgruppe der bipolaren Fälle ( $p = 0,050$ ), und auch zur schizophrene Diagnosegruppe ( $p = 0,010^*$ ) erhöht. Auch im Marklager des rechten pACC fanden sich erhöhte Olig1+N-Zelldichten in der UDS-Subgruppe verglichen mit den Gesunden ( $p = 0,037^*$ ) und den schizophrenen Patienten ( $p = 0,020^*$ ) (Abb. 7A). Es konnten keine Diagnose-abhängigen Unterschiede hinsichtlich Olig1N+-Zelldichten für die kortikalen Anteile der untersuchten Regionen oder im Marklager des DLPFC festgestellt werden. Nukleär versus zytoplasmatisch lokalisiertes Olig1+ wurde separat analysiert und das kalkulierte Verhältnis (Ratio OligN/Z) wurde zusätzlich statistisch ausgewertet. Interessanterweise fand sich auch hier im pACC Marklager beidseits eine erhöhte Olig1N/Z Ratio im UDS- Kollektiv verglichen zur Kontrollgruppe und den Schizophrenen (Abb.7C; links: ANOVA  $p = 0,009^{**}$ , Bonferroni UDS versus Kontrollen  $p = 0,031^*$  und UDS versus SZ  $p = 0,008^{**}$ ; rechts ANOVA  $p = 0,006^{**}$ , Bonferroni UDS versus Kontrollen  $p = 0,023^*$  und UDS versus SZ  $p = 0,005^{**}$ ), sowie auch im rechten Marklager des DLPFC (ANOVA  $p = 0,039^*$ , Bonferroni UDS versus Kontrollen  $p = 0,070$  und UDS versus BAS  $p = 0,096$ ). Hinsichtlich der Dichte zytoplasmatisch positiver Zellen konnten statistisch keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet werden (Abb. 7B).

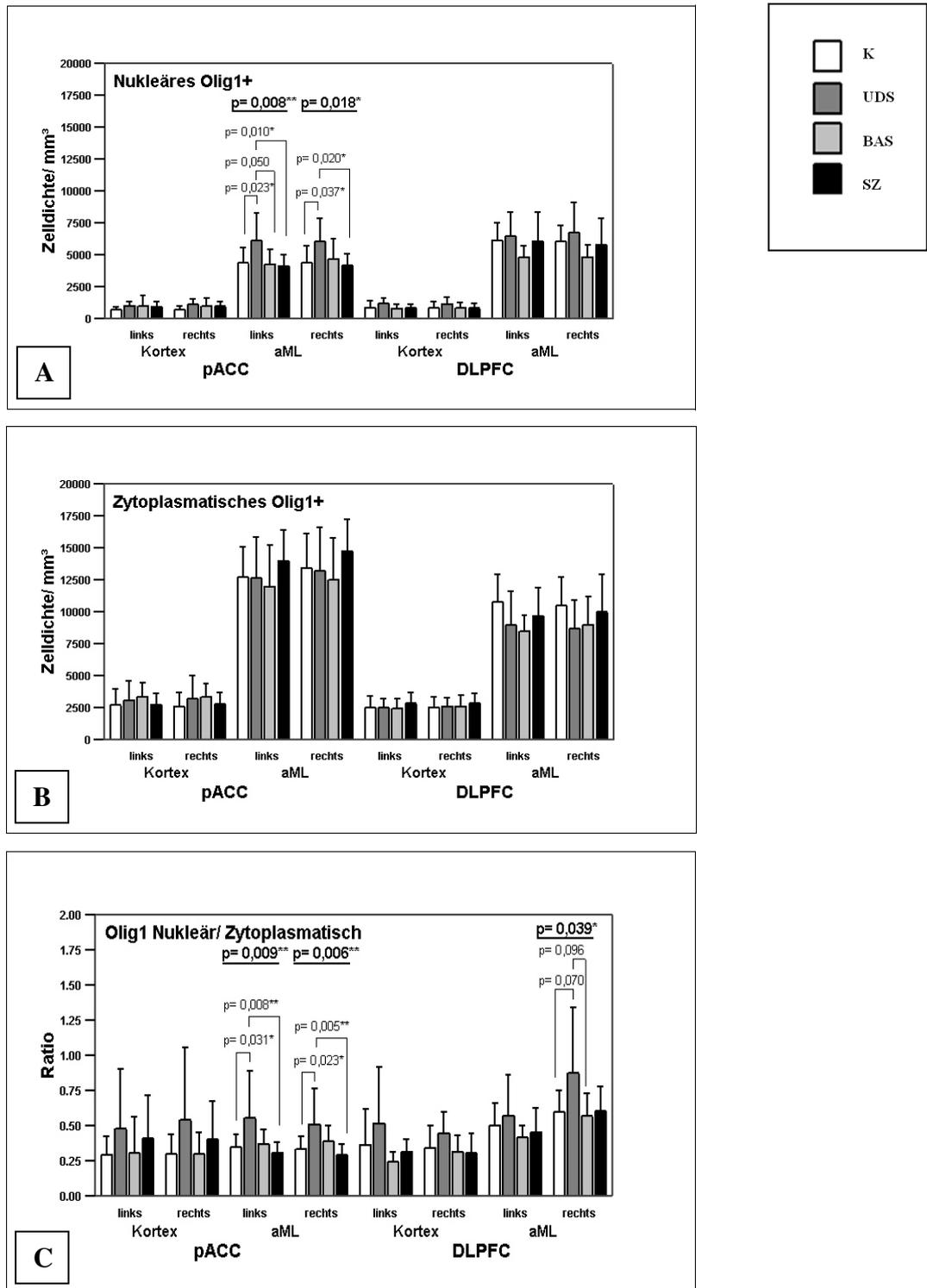


Abbildung 7: Diagramme zur Auswertung der Olig1- Zelldichten

Anmerkung zu Abb.7: Balken und Fehlerbalken entsprechen Mittelwerten und Standardabweichungen

Abk.: aML angrenzendes Marklager, BAS Bipolar affektive Störung; DLPFC dorsolateraler präfrontaler Cortex, K Kontrolle; p Probability-value / Signifikanzwert; pACC prägenualer anteriorer zingulärer Cortex; SZ Schizophrenie; UDS Unipolar depressive Störung; p-Werte aus ANOVA mit dicken Unterstrichen, p-Werte aus Bonferroni post-Hoc Test durch dünne Klammer gekennzeichnet, Signifikanzniveaus: \*  $p < 0,05$  und \*\*  $p < 0,01$

### 3.2.2 Olig2

Die Auswertung der Olig2+ Oligodendrozyten-Dichten erbrachte keine signifikanten Ergebnisse, jedoch zeigte sich auch hier eine trendhafte Erhöhung im beidseitigen Marklager der DLPFCs (Abb.8; rechts: ANOVA  $p = 0,082$ ; links: ANOVA  $p = 0,070$ , Bonferroni UDS versus SZ  $p = 0,068$ ) sowie im linken Cortex (ANOVA  $p = 0,068$ ) der gleichen Region bei UDS-Patienten. Mittelwerte der bipolaren und schizophrenen Gruppen lagen vor allem in den Marklagern vergleichsweise niedriger als bei Kontrollen.

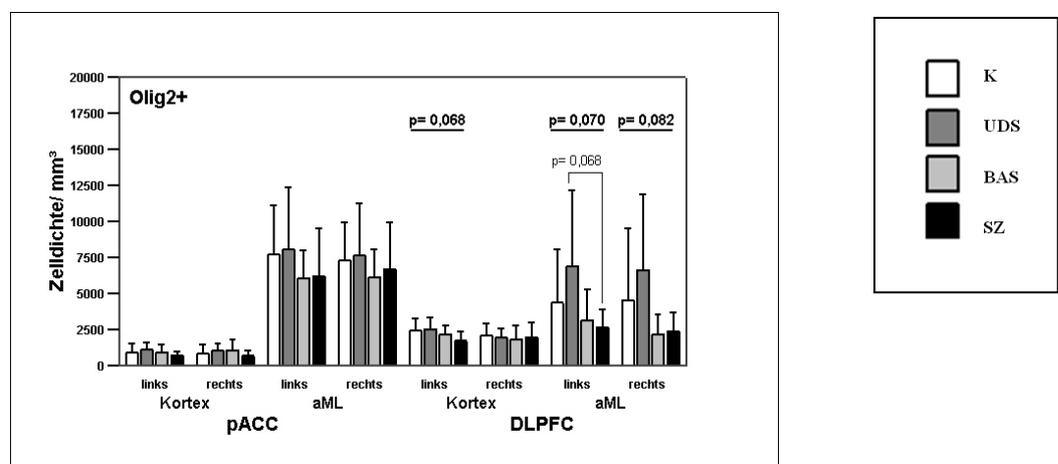
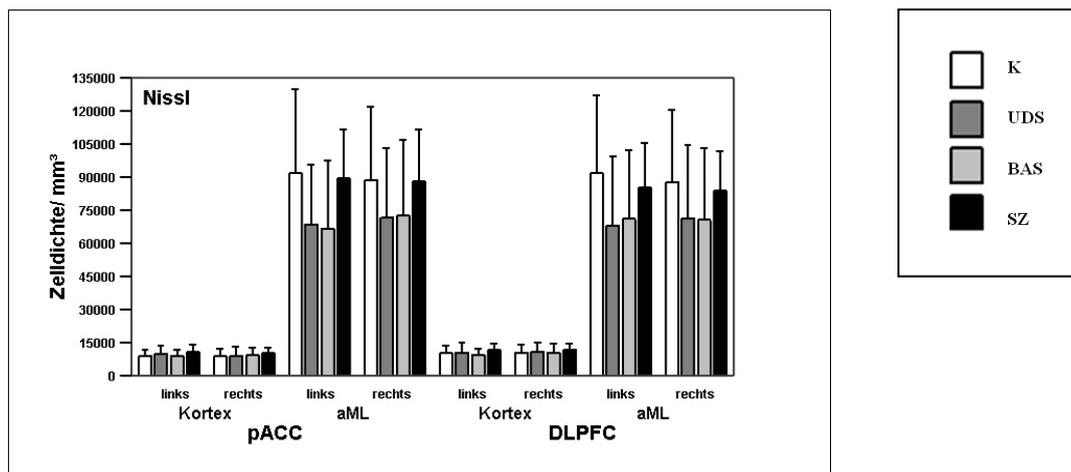


Abbildung 8: Diagramm zur Auswertung der Olig2- Zelldichten

*Anmerkung zu Abb.8: Legende siehe Abb.7*

### 3.2.3 Nissl

In den Nissl-gefärbten Hirnschnitten zeigen unipolare und bipolare Patienten im Marklager beider Zielregionen vergleichsweise niedrigere gemittelte Oligodendrozyten-Gesamt-Zelldichten als die Kontrollen oder schizophrene Patienten. Im Vergleich zu den Kontrollhirnen waren die durchschnittlichen Zelldichten im Marklager von pACC und DLPFC bei UDS um 19-25% erniedrigt. Bei Patienten mit BAS lagen die Abweichungen bei 20-27%. P-Werte in der ANOVA liegen zwar nicht im signifikanten Bereich, aber in der Diagrammübersicht ist der Unterschied deutlich zu erkennen (Abb.9). Bei Hirnen von Schizophrenie-Patienten zeigten sich in den untersuchten Regionen ähnliche numerische Zelldichten wie bei Gesunden.



**Abbildung 9: Diagramm zur Auswertung der Oligodendrozyten-Dichten der Nissl-gefärbten Schnitte**

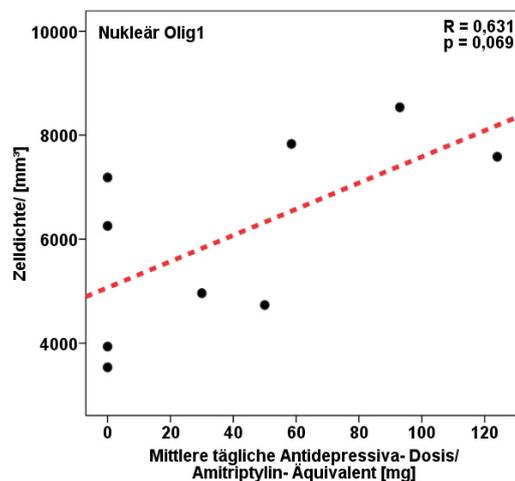
*Anmerkung zu Abb.9: Legende siehe Abb.7*

### 3.2.4 Konfundierende Variablen und Einflussfaktoren

Die angegebenen Diagnose-abhängigen Effekte hinsichtlich der nukleären Olig1-Immunoreaktivität wurden mittels Korrelationsanalysen bezüglich des Einflusses potentiell konfundierender Variablen wie Alter ( $R = -0,090$ ,  $p = 0,670$ ), Geschlecht ( $p = 0,680$ ), Erkrankungsdauer ( $R = 0,291$ ,  $p = 0,447$ ), sowie Autolysezeit ( $R = -0,032$ ,  $p = 0,881$ ) kontrolliert. Durch die Korrelationsanalyse nach Pearson konnte zudem eine Auswirkung der Fixationsdauer auf die signifikanten Ergebnisse im Gyrus cinguli (rechts:  $R = 0,175$ ,  $p = 0,255$ ; links:  $R = 0,076$ ,  $p = 0,625$ ) ausgeschlossen werden. Wir konnten statistisch keinen Hinweis auf Veränderung durch die tägliche Neuroleptika ( $R = 0,252$ ,  $p = 0,512$ )- oder Benzodiazepin ( $R = -0,139$ ,  $p = 0,721$ )- Gabe darstellen. ANCOVA-Berechnung (Analysis of co-variance/ Kovarianzanalyse) unter Berücksichtigung der gemittelten täglichen Antidepressiva-Dosis (Amitriptylin-Äquivalent) ergaben keine Änderung der Signifikanz, aber Olig1+N-Zelldichten tendieren mit größerer Antidepressiva-Dosis bei unipolaren Patienten anzusteigen, so dass ein Medikationseffekt eine Rolle spielen könnte. (Beispielhafte Darstellung der Abhängigkeit Olig1+N Oligodendrozyten-Zelldichten aus dem Marklager des pACC von der Antidepressivadosis während der letzten 90 Lebenstage:  $R = 0,631$  und  $p = 0,069$  in Abb. 10).

Der Einfluss von Medikamenten wird vielfach untersucht und diskutiert. Leider ist bis heute ein eindeutiger Wirkmechanismus der Medikamente an den Gliazellen noch umstritten.

Neuere Daten geben Hinweise darauf, dass Zelldichten nach Neuroleptika-Gabe sogar abnehmen [173]. In diesem Zusammenhang fand sich auch im hier untersuchten Hirnkollektiv eine Abnahme der Nissl-Zelldichte im ML des linken pACC (pACC ML links in Nisslfärbung:  $p = 0,014^*$   $R = -0,855$ ; Zelldichte in Abhängigkeit der Neuroleptikadosis während der letzten 28 Lebenstage). Auf die Darstellungen wird bei fehlendem diagnosespezifischem signifikantem Unterschied in der ANOVA verzichtet. Weiterführende statistische Untersuchungen wurden durchgeführt um eine potentielle Interaktion der unterschiedlichen Medikamentengruppen, die bei UDS appliziert wurden, zu erkennen und einen Einfluss auf die Ergebnisse hinsichtlich des Olig1N+ Verteilungsmusters im pACC auszuschließen. Keine der untersuchten Kombinationen war statistisch signifikant (siehe Tab. 9).



**Abbildung 10: Korrelationsdiagramm Zelldichte/ mittlere tgl. Antidepressiva-Dosis während der letzten 90 Lebenstage bei UDS im pACC ML**

**Tabelle 9: Medikation als konfundierende Variable**

Medikation	Signifikanzniveau (p)
Antidepressivum* Neuroleptikum	0,249
Antidepressivum* Benzodiazepin	0,802
Neuroleptikum* Benzodiazepin	0,665
Antidepressivum* Neuroleptikum* Benzodiazepin	0,732

## 4 Diskussion

### 4.1 Ursachenforschung in der Psychiatrie

Früheren Studien folgend, welche auf eine Pathologie der Oligodendrozyten bei affektiven und schizophrenen Störungen hinweisen (siehe Kapitel 1.4), wurden die Expressionsmuster der wichtigen oligodendrozytären Transkriptionsfaktoren Olig1 und Olig2 immunhistochemisch in zwei für psychiatrische Erkrankungen hoch bedeutsamen Hirnregionen (pACC und DLPFC) mit jeweils angrenzendem Marklager untersucht. Wie durch das entsprechende Verteilungsmuster der Oligodendrozyten zu erwarten war, konzentrierten sich messbare Unterschiede vor allem in der weißen Substanz der Hirnregionen. Bei Patienten mit UDS zeigte sich im angrenzenden Marklager des pACC eine erhöhte Dichte der Oligodendrozyten, deren Nukleus immunhistochemisch mit Olig1 markiert war. Im zytoplasmatischen Verteilungsmuster des Transkriptionsfaktors konnte kein Unterschied gefunden werden. Im Gegensatz dazu fand sich in Nissl-gefärbten Hirnschnitten der Patienten mit affektiven Störungen (UDS+BAS) eine nicht signifikante Reduktion der mittleren Gesamt-Oligodendrozyten-Zelldichten in den Marklagerbereichen der Zielregionen.

Obwohl die unipolar depressive Störung, die bipolar affektive Störung und Schizophrenie phänomenologisch unterschiedliche Erkrankungen sind, findet die Hypothese, dass Veränderungen in der weißen Substanz des Hirngewebes ursächlich an der Pathophysiologie beteiligt ist, nach vielen Jahren intensiver Forschung immer mehr Unterstützung [31]. Neurologische Erkrankungen, bei denen vor allem auch die weiße Substanz betroffen ist, zeigen oftmals ein breites Spektrum an psychiatrischen Symptomen. Demyelinisierende Prozesse, die durch Entzündung, wie bei Multipler Sklerose oder durch metabolische Störungen (wie z.B. Vitamin B12-Mangel oder Metachromatische Leukodystrophie) bedingt sind, können sich im Rahmen psychischer Syndrome aus dem Formenkreis der Depression, der Manie, aber auch durch Schizophrenie-ähnliche Psychosen manifestieren [174-176]. Experimentelle Paradigmen für Multiple Sklerose (MS) demonstrieren einen engen Zusammenhang zwischen Energiemetabolismus, Entzündung und Demyelinisierung sowie Zelltod und Hirnläsionen als Folge der Stressauswirkung auf die OL. Veränderungen oligodendrozytärer Gene werden unter anderem als eine Reaktion auf Stress interpretiert, so dass geschlussfolgert wird, dass experimentelle Modell der MS hilfreich für die Erforschung von UDS, BAS und Schizophrenie sein könnten [123]. Tiermodelle und post-mortem Studien

haben unter anderem bei UDS gezeigt, dass strukturelle Veränderungen aus Atrophie und Verlust von Neuronen und Glia-Zellen resultieren. Depression und stress-assoziierte affektive Störungen werden in diesem Sinne von einigen Forschern als milde neurodegenerative Erkrankungen angesehen [177]. Bedeutsamer ist jedoch, dass die strukturellen Veränderungen, auch wenn eine Reparatur schwierig erscheint, möglicherweise durch Stresseliminierung oder antidepressive Therapie blockierbar oder umkehrbar sind [177-179]. Da es bei den oben genannten Erkrankungen wie der Schizophrenie keine Anzeichen von Gliose gibt, existieren andererseits wissenschaftliche Überlegungen, den Begriff der Neuro-Entwicklungsstörung vorzuziehen [180; 181]. Als Zeitraum der Neuro-Entwicklung wird dabei der Prozess der Hirnentwicklung und Reifung gesehen, der bereits in utero beginnt und sich bis in das 20. Lebensjahr, bzw. temporal sogar ins mittlere Lebensalter erstreckt [182; 183]. Post-mortem Studien bestätigen die Zunahme von Myelin und OL mit dem Alter während der normalen post-adoleszenten Entwicklung und Reifung präfrontaler Assoziationsareale [54]. Dabei geht die Zunahme der weißen Substanz mit der Abnahme grauer Substanz einher [137; 183; 184]. Dies könnte für die normale Funktion des adulten Hirnes kritisch sein [185]. Es gibt Hinweise darauf, dass die Empfindlichkeit von OPCs durch Veränderungen der signalgebenden Umgebung mit zunehmendem Alter, aber möglicherweise auch durch intrinsische Veränderungen alternder Zellen, beeinflusst wird [186; 187]. Schon perinatal und auch postnatal können Hypoxie/ Ischämie, Infektion und Stress auf Hirnreifungsprozesse entscheidend Einfluss nehmen. Besonders OL sind hoch anfällig unter diesen Bedingungen [188; 189]. Wenn die normale Myelinisierung oder Reifung, selbst im Erwachsenenalter, gestört wird, könnte das bezeichnende Auswirkungen auf die Hirnfunktion haben [183; 190]. Bei Schizophrenie scheinen der Alters-abhängige Prozess der Myelinbildung sowie die einhergehende Zunahme der Oligodendrozyten dysreguliert zu sein [191]. Verglichen mit Gesunden wurde ein Fehlen der kompensatorischen Myelin-Vermehrung in der Jugend bei paralleler Volumenreduktion der grauen Substanz festgestellt. Die Progression der Symptome nach Beginn der Erkrankung und die andauernden „degenerativen“ Veränderungen ohne Gliose werden hierauf zurück geführt [192].

Die Ätiologie psychiatrischer Erkrankungen ist sehr vielschichtig. Es ist mehr als wahrscheinlich, dass verschiedenste Faktoren wie genetische und entwicklungsbedingte Hintergründe, sowie die jeweiligen Umweltbedingungen eine Rolle spielen [193; 194]. Eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Stressoren kann zu apoptotischen, dystrophischen und nekrotischen Veränderungen der OL führen [89]. Desweiteren sind Gliazellen und Neurone als komplexes, sensibles Gefüge zu betrachten, wobei Veränderung der einen Seite zu

Funktionsstörungen der anderen führen kann [195]. Die pathophysiologische Vulnerabilität der OL scheint in allen Klassen der psychischen Erkrankungen zu Stress-bedingten Schädigungen zu führen. Das bedeutet möglicherweise auch, dass Veränderungen der OL nicht unbedingt spezifisch für eine Erkrankung sind, sondern einen zellulären Endophänotyp darstellen, der durch verschiedenste ätiologische und pathophysiologische Ereignisse ausgelöst werden kann. In der Nissl-Untersuchung des depressiven Kollektives stellten sich nichtsignifikante Verminderungen der Oligodendrozyten-Zelldichten in den Marklager-Bereichen dar. Die kritische Rolle von Stress, hinsichtlich der Auslösung depressiver Episoden, könnte die deutlicheren kortikolimbischen Muster der OL-Veränderungen bei UDS, wie zum Beispiel auch in dieser Untersuchung darstellbar, begründen [93]. Die immunhistochemischen Experimente dienen dem zusätzlichen Informationsgewinn hinsichtlich einer Charakterisierung pathologischer Veränderungen der Zellen.

## **4.2 Betrachtungen zur unipolar depressiven Störung**

### **4.2.1 Olig1**

Tierexperimente mit Olig1-Knock-out- Mäusen lassen vermuten, dass die Olig1-Funktion vor allem für Reparaturvorgänge an geschädigtem Myelin nötig ist. OPCs werden dabei normal rekrutiert, sind aber nicht in der Lage sich zu differenzieren [143]. Hirnentwicklungsprozessen scheinen jedoch unbeeinflusst zu bleiben, so dass in dieser Periode eine Kompensation angenommen werden kann [127]. Auf molekularer Ebene reguliert Olig1 die Transkription Myelin-spezifischer Gene wie MBP, MAG und PLP1 durch Komplexbildung mit SOX10 und unterdrückt die Expression Astrozyten-assoziiertes Gene wie GFAP (glial fibrillary acidic protein/ Saures Gliafaserprotein) [136; 196]. Die Lokalisation des Olig1-Proteins spielt dabei eine große Rolle und wurde daher in dieser Studie gesondert untersucht. Die subzelluläre Verteilung steht in Zusammenhang mit der OL-Differenzierung und primärer Myelinisierung. Ähnliches wurde auch bei Remyelinisierung in Tiermodellen und bei MS-Läsionen beschrieben [127]. Im Mausmodell wird Olig1 stark im Kern unreifer Zellen detektiert. Der voll ausgereifte Phänotyp, der mit Galc (Galactozerebrosid)/O1 an den Membranausläufern markierbar ist, weist schwache Olig1-Präsenz im Zytoplasma auf. Im normalen humanen adulten Marklager verbleibt es sowohl in OPCs als auch bei OL überwiegend zytoplasmatisch [127]. Obwohl es kontinuierlich vorhanden zu sein scheint, bedeutet der Ausschluss aus dem Zellkern in reifen OL, dass es

dort nicht als Transkriptionsfaktor fungieren kann [127]. Es wird daher angenommen, dass es sich auch im Hirn von Erwachsenen bei Zellen, die durch Olig1 im Kern markiert sind, wahrscheinlich um reaktive undifferenzierte Progenitoren handelt. Diese Vermutung konnte unter anderem durch Doppelmarkierung von nukleärem Olig1 mit NG2+ in OPCs bei erwachsenen Patienten mit MS gezeigt werden. Dabei befindet sich Olig1 im Kern von Zellen, die nach Demyelinisierung auf den Verletzungsreiz reagieren, wird jedoch zytoplasmatisch nachweisbar sobald die Zellen sich differenzieren [143]. In den Läsionsfreien, unauffälligen Anteilen der weißen Substanz ist bei den untersuchten Strukturen der MS- Patienten dagegen vor allem zytoplasmatisches Olig1 beschrieben [127]. Es gibt weiterhin Überlegungen, dass nukleäres Olig1 letztendlich die finale Differenzierung der Vorläufer zu reifen OL behindern könnte, was teilweise als Ursache für die unzureichende Remyelinisierung bei Multipler Sklerose diskutiert wird [127]. Mit Hinblick auf geringe Zelldichten und verminderte funktionelle Konnektivitäten bei psychiatrischen Erkrankungen, könnte man Ähnlichkeiten postulieren. Völliges Fehlen von Olig1 verhindert jedoch auch, dass sich OPCs differenzieren. In dieser Studie konnte erstmals eine Verschiebung des Verhältnisses von Olig1- nukleär versus Olig1- zytoplasmatisch zugunsten des nukleären Anteils beschrieben werden. Wenn Olig1 allerdings nicht als hemmender Faktor sondern als Aktivator fungiert, könnte der erhöhte Anteil nukleär Olig1-markierter Zellen, ebenso ein Hinweis auf Oligodendrozyten-Vorläufer sein, die durch krankheitsbedingte oder therapeutische Veränderungen der Umgebung in einen reaktiven Zustand versetzt wurden und den Pfad der Teilung und Reifung eingeschlagen haben.

#### **4.2.2 Olig2**

Wie anfangs beschrieben, trägt Olig2 nachweislich zur fortlaufenden Oligodendrogenese in der adulten SVZ bei Nagern bei [197]. Auch außerhalb dieser speziellen Zone wird Olig2 im normalen Hirn in den Vorläufern und reifen OL exprimiert [198]. Man vermutet, dass dieser Transkriptionsfaktor multiple Funktionen in der neuronalen und glialen Zelldifferenzierung bei der normalen Entwicklung inne hat [199]. Quantitative Analysen histologischer Schnitte von embryonalen und adulten Mäuse-Gehirnen zeigten, dass 90% der NG2+Zellen in allen untersuchten Subregionen (dorsaler Neocortex, Korpus callosum, SVZ) auch positiv für Olig2 sind. Anders herum exprimierten nur etwa 18% der Gesamt-Olig2-Population auch NG2, obwohl dieser Anteil stark, je nach Region, von 8% in der SVZ bis zu 53% in

Faserverbindungen des Marklagers schwankte [197]. In jüngerer Vergangenheit konnten im erwachsenen menschlichen Hirn Beweise für NG+ und Olig2+Zellen gefunden und eine mitotisch aktive Olig2+Population in Cortex und Marklager im nicht neoplastischem ZNS identifiziert werden [200]. Olig2 scheint bei allen Entwicklungsstadien der OL-Reihe exprimiert zu sein und im Zellkern als Transkriptionsaktivator die Differenzierung und Reifung der OL zu unterstützen [46; 153]. Zeitgleich fungiert es als Inhibitor astrozytärer Gene, wie GFAP [201; 202]. Die nukleäre Retention von Olig2 ist stark mit der Zellspezifizierung verknüpft [203]. Nach Verletzung besteht die Möglichkeit der Transformation der Olig2+ Vorläufer in reaktive Astrozyten, allerdings findet dabei die Translokation des Olig2 vom Kern ins Zytoplasma statt [204]. Eine isolierte zytoplasmatische Expression von Olig2 wurde nicht beschrieben (siehe Limitationen der Studie für detaillierte Information). Nach schädigenden Einflüssen werden OPCs aktiviert und die Olig2-mRNA-Expression steigt an. Es wird überlegt, ob dieser Anstieg als kritisches Ereignis für die Umwandlung aus dem ruhenden Phänotyp im Normalgewebe in einen Zustand, in dem diese Zellen auf Umgebungsreize reagieren, anzusehen ist. Danach ist es ihnen möglich, sich schnell zu teilen, zu migrieren sowie sich schließlich zu myelinisierenden OL zu differenzieren [143]. Reaktive Vorläuferzellen, die auf Stimuli reagieren, konnten nachweislich anhand erhöhter Olig2-Expression identifiziert werden [205]. Speziell diese Zellen wurden in dieser Studie evaluiert. Ein erhöhte Fraktion stark Olig2+ Oligodendrozyten v.a. im angrenzenden dorsolateralen präfrontalen Marklager könnte somit als Hinweis auf Region- spezifische, direkte Umgebungsveränderungen bei UDS gewertet werden, die es notwendig machen, dass diese OPCs dementsprechend aktiviert werden und Differenzierungs- und Reifungsprozesse unterstützen. Alternativ könnten kompensatorische Vorgänge diskutiert werden, da Patienten mit UDS speziell im Marklager dieser Region einen erhöhten Aktivierungsgrad zeigen, um bestehende Defizite möglicherweise aus zu gleichen [117; 118]. Dabei stellt sich jedoch die Frage, ob die Oligodendrozyten-Vorläufer eine homogene Population darstellen, die einen ähnlichen Phänotyp und Empfindlichkeit auf Umweltsignale zeigen, oder ob unterschiedliche Typen von OPCs koexistieren bzw. spezifisch für eine bestimmte Region auftreten. In Kultur wurden durch Marker wie O4 und A2B5 möglicherweise verschiedene Populationen von adulten OPCs identifiziert, die unterschiedlich auf verschiedene Wachstumsfaktoren reagierten [206]. Weiterführende post-mortem Untersuchungen mit Doppelmarkierungen der Vorläuferzellen im menschlichen Gehirn könnten zukünftig weiteren Aufschluss liefern.

### 4.2.3 Erörterung krankheitsrelevanter und kompensatorischer Veränderungen

Das Untersuchungsergebnis einer erhöhten Fraktion nukleär Olig1-positiver Zellen in der unipolaren Patienten-Untergruppe kann einen größeren Teil aktivierter unreifer Zellen der Oligodendrocyten-Reihe bedeuten. Verschiedene Erklärungen lassen sich diskutieren:

Die verbliebenen OPCs im adulten Marklager haben als Reservoir mit dem Potential zur Selbsterneuerung, Differenzierung und Remyelinisierung des ZNS beizutragen, viel Aufmerksamkeit erregt [139; 207]. In Läsionen wurden sich teilende und migrierende OPCs gefunden, die aus dem umgebenden gesunden Gewebe rekrutiert werden und dann zu Myelinscheiden- bildenden OL differenzieren und reifen [197]. Der Nachweis, dass sich auch im adulten ZNS OPCs kontinuierlich zu myelinisierenden OL differenzieren, lässt den Schluss zu, dass die Gliogenese beim Erwachsenen in Cortex und Marklager essentiell für den normalen Zellumsatz und die Hirnfunktion ist [60; 139]. OPCs sind in der Lage auf lokale Veränderungen und Signale zu reagieren und stellen eine Quelle zur Bildung neuer OL für eine Remyelinisierung nach Schädigung dar [208]. Ein Versagen der endogenen Remyelinisierungsversuche könnte durch Inhibierung der Differenzierung und Reifung adulter OPCs bedingt sein. Auch wenn zum Beispiel diese OPCs in betroffenen ZNS Regionen vorhanden sind und Kontakt zu Axonen aufbauen, kann die Differenzierung gestört sein [209-211]. Diese Überlegungen beziehen sich zwar auf demyelinisierende Läsionen im ZNS und speziell Multiple Sklerose, könnten jedoch die beobachteten Abweichungen der OL-Dichten, Dicke der Myelinscheiden und Expression Myelin-assoziiierter Gene erklären, die bei Patienten mit affektiven Störungen und Schizophrenie beschrieben sind [92]. Störungen der Myelinisierung im adulten Hirn scheinen Umgebungsbedingungen zu verursachen, die denen im unreifen Hirn nicht unähnlich sind und eine nukleäre Lokalisation von Olig1 erlauben. Man kann vermuten, dass die kritische Phase seiner Aktivität während der OL-Differenzierung vor der Translokation ins Zytoplasma stattfindet. Es kann geschlussfolgert werden, dass Olig1 für die OL Differenzierung sowie Remyelinisierung im Zusammenhang mit Schädigungen im Marklager nötig ist [127].

Wenn die beschriebenen Defizite der Gesamtdichten der OL aus vermehrter Degeneration resultieren, dann könnte eine erhöhte Olig1-Immunreaktivität im Zellkern einen Regenerationsversuch darstellen, um die verminderte OL-Gesamtanzahl (siehe Nisslfärbung 3.2.3) durch gesteigerte Gliogenese zu kompensieren. Dieser Versuch könnte möglicherweise durch andere Faktoren inhibiert werden [72].

Es ist andererseits möglich, dass der oben beschriebene normale Zellumsatz gestört ist und die Vorläuferzellen arretieren. Die normalen Abläufe der Differenzierung und Reifung wären dabei behindert. Daraus resultieren das messbare Zelldefizit und eine erhöhte Vorläuferfraktion. In jüngerer Vergangenheit gab es entsprechende Hinweise auf eine Unterbrechung im Differenzierungsprozess und/ oder Schädigung durch Exzitotoxizität [212].

Eine Vermehrung stark Olig2-positiver Zellen, welche als OPC-Fraktion anzusehen sind, könnte in beiden Theorien möglich sein.

Im Tiermodell (Ratte) zur Depression zeigte sich jedoch, dass erhöhte Glukokortikoid-Konzentrationen und wiederholter Stress die Proliferationsrate der Oligodendrozyten-Vorläuferzellen eher vermindern [213] und zu Dendriten-Atrophie und erniedrigten Gliazell-Zählungen führen [213; 214]. Daher erscheint der Kompensationsversuch, gegebenenfalls unter Therapie, wahrscheinlicher als ein krankheitsspezifischer Prozess. Dies gilt besonders im Licht der folgenden Betrachtungen hinsichtlich der Medikation.

#### **4.2.4 Einfluss der Medikation**

Ein therapeutischer Effekt ist ebenfalls möglich. Die Korrelation der Olig1N+- Zelldichten mit der Antidepressiva-Dosis ist zwar schwach (siehe Abb.10), aber es wurde bereits in den 1990er Jahren beschrieben, dass OL durch Antidepressiva in ihrer Proliferation angeregt werden können [215]. Weitere Experimente mit Oligodendrozyten- angereicherten Kulturen ließen vermuten, dass Antidepressiva ungeachtet ihrer chemischen Struktur, den Lipid-Metabolismus verändern und den Lipidgehalt erhöhen [216]. Wenn man bedenkt, dass Olig1 als Transkriptionsaktivator wichtiger Struktur- Lipoproteine fungiert, könnte eine Behandlung mit Antidepressiva unabhängig von krankheitsbezogenen Prozessen zur beobachteten erhöhten Olig1 –Expression in den Vorläuferzellen im pACC bei unipolaren Patienten beitragen. Zusätzlich ist zu bemerken, dass OPCs eine Reihe von Neurotransmitter-Rezeptoren, wie 5HT1A und 5HT2A (Serotonin)-, AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure)- NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-, Kainat- Glutamat-, sowie GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure )-A-Rezeptoren, exprimieren [34; 217], so dass sich Variationen im Transmitterhaushalt durch medikamentösen Einfluss auch auf diese Zellen auswirken. Im an diese Studie angeschlossenen Zellkultur-Experiment mit OLN-93 Oligodendrozyten, konnte nach Applikation von 0,8/ 1,3/ 2,2  $\mu$ g/ml Imipramin und Amitriptylin eine zum Teil Dosis-

abhängige Erhöhung des nuklären Anteils und Abnahme der zytoplasmatischen Fraktion Olig1 immungefärbter Zellen nachgewiesen werden. In der Untersuchung zur MBP-Immunreaktivität im pACC konnte unserer Arbeitsgruppe keine Unterschiede zwischen UDS und Kontrollen oder Korrelationen hinsichtlich der subzellulären Verteilung nachweisen. Jedoch zeigte sich auch hier eine trendhafte Korrelation zwischen MBP-Expression und steigender Antidepressiva-Dosis ( $R = 0,641$ ,  $p = 0,063$ ) [218]. Sowohl Stress als auch antidepressive Behandlung beeinflussen die Oligodendrozyten, speziell die proliferative Population der Gliazellen, die durch NG2+ gekennzeichnet ist. Wiederholter Einfluss von Stress resultiert in dendritischer Atrophie und reduzierten Gliazählungen sowie verminderter Proliferation bei Nagetieren [213; 214; 219-221]. Die Anzahl NG2-positiver Zellen wird in mehreren Hirnregionen des Rattenhirnes, einschließlich präfrontalem Cortex, durch chronischen Stress oder Kortikoid-Behandlung reduziert [213]. Dieser suppressive Stress-Effekt konnte durch Behandlung mit dem antidepressiven Medikament Fluoxetin gehemmt werden und die meisten der neu gebildeten Zellen differenzierten zu NG2+ Gliazellen [214]. Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit diesen in vitro Experimenten zu betrachten. Darüber hinaus zeigte sich, dass Fluoxetin-Gabe an schwangere Mäuse, die Expression oligodendroglialer Proteine wie Olig2 in den Embryonen steigerte [222]. Mit Blick auf die Beziehung zwischen NG2 und Olig2 ermöglichen diese Erkenntnisse neue Zusammenhänge zwischen antidepressiver Medikation und den Oligodendrozyten. In der Literatur finden sich mehrfach Hinweise darauf, dass alle Hauptklassen der Antidepressiva die adulte Neurogenese im Hippokampus, sowie Gliogenese (z. B. der OL) im PFC (präfrontalen Cortex) steigern [223; 224]. Andere Ergebnisse im Hippokampus weisen darauf hin, dass antidepressive Behandlung das Wachstum der Dendriten unterstützt und die durch Stress bedingte Atrophie reversibel ist. Die Beweise sind jedoch limitiert [225; 226].

F-MRI-Studien unterstützen unsere Überlegungen. Es wurde unter anderem eine verbesserte Konnektivität zwischen anteriorem Gyrus cinguli und anderen limbischen Regionen nach antidepressiver Behandlung beobachtet [227; 228]. Außerdem konnte an depressiven Patienten nach 8-wöchiger Therapie mit SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) eine erhöhte DLPFC-Aktivität auf angst-bezogene Stimuli nachgewiesen werden, die sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen nicht mehr unterschied [116]. Zusätzlich scheint es möglich zu sein, dass sich durch antidepressive Langzeit-Medikation Volumenveränderungen im ACC bei depressiven Patienten normalisieren [229].

Therapeutische Effekte der Antidepressiva sind erst mit einer Verzögerung von 2-3 Wochen nachweisbar, obwohl biochemische Veränderungen schon Stunden nach der Einnahme/ Gabe

bestehen. Daher wird angenommen, dass für die Langzeit-Effekte dieser Medikamente adaptive Prozesse, einschließlich der Regulierung von Genen, eine Rolle spielen [230; 231]. Andererseits konnte in einer mRNA- Mikroarray-Studie an Ratten und am humanen postmortem Gehirn kein Hinweis auf Antidepressiva-induzierte Veränderungen in Myelin-assoziierten Genen gefunden werden [232; 233]. Zukünftige Experimente bleiben abzuwarten um die eindeutige Wirkweise zu klären.

Es bleibt die Hoffnung auf die Möglichkeit, dass endogene Oligodendrozyten- Vorläufer einen Angriffspunkt für zukünftige Therapien darstellen, die auf die Steigerung der Oligodendrogenese und Remyelinisierung des ZNS bei psychiatrischen Patienten abzielen und zu einem Ausgleich bestehender Defizite führen [234].

### **4.3 Betrachtungen zur bipolaren Störung und Schizophrenie**

#### **4.3.1 Die Ergebnisse im Kontext aktueller Forschung**

Überraschenderweise konnte in den Gruppen der bipolaren und schizophrenen Patienten zu den Kontrollen kein Unterschied hinsichtlich der numerischen Zelldichten Nissl-oder Olig1/2 markierter Oligodendrozyten gefunden werden. Es wäre demnach in Zusammenhang mit anderen Untersuchungen zu überdenken, ob die Pathologie der Oligodendrozyten, für den pACC sowie DLPFC und seine Fasertrakte, bei diesen Erkrankungen tatsächlich eine so große Bedeutung inne hat [53; 83]. Zwar konnten DTI (Diffusions-Tensor-Bildgebungs)-Studien spezifische Veränderungen nachweisen, jedoch waren diese Ergebnisse, durch kleine Untersuchungskollektive und unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Zielregion, uneinheitlich [235].

Olig1 wurde bisher im pACC nicht systematisch bei Patienten mit bipolarer Störung und Schizophrenie untersucht. Studien, die Untersuchungen hinsichtlich Olig2 durchgeführt haben, stützen unsere Ergebnisse. Dabei konnte im pACC via mRNA- Mikroarray und qPCR- Untersuchungen kein Diagnoseeffekt bei SZ fest gestellt werden, wohl aber eine höhere Expression im Marklager im Vergleich zur grauen Substanz [90]. In bereits benannten histologischen Studien konnten unterschiedliche Dichten der Gliazellen für den Cortex des ACC (BA 24) im Vergleich zu Kontrollen, weder für die bipolare noch die schizophrene Gruppe konstant nachgewiesen werden. Auch im zingulären Marklager war durch Segal et al. bei SZ keine Abweichung darstellbar [83]. Dass nun auch immunhistochemisch keine

Abweichung für BAS und SZ, sondern nur im unipolaren Kollektiv beschrieben wird, könnte die Verschiedenheit bzw. Gemeinsamkeiten der einzelnen Erkrankungen unterstreichen.

Im DLPFC fand eine Studie veränderte Expressionsmuster verschiedener OL-Gene wie PLP1, MBP und MOG. Bei SZ waren sowohl Olig1 als auch Olig2 herab reguliert. In der bipolaren Gruppe stellte sich nur Olig2 als erniedrigt heraus [92]. Die Schwierigkeit der Interpretation dieser Ergebnisse im Zusammenhang mit den eigenen Untersuchungen liegt in der unterschiedlichen Materialverarbeitung und Auswahl der Region. Zum einen wurde in oben genanntem Beispiel keine Trennung von weißer und grauer Substanz (GS) vorgenommen. Es wurde vielmehr Hirngewebe untersucht was zu gleichen Teilen aus ML und GS bestand. Zusätzlich wurden frische Gefrierschnitte für die PCR und Mikroarray Analysen verwendet [92]. Im Gegensatz dazu untersuchten Mitkus et al. Genexpressionsmuster der weißen und grauen Substanz des DLPFC separat, ohne auf Hinweise für Unterschiede zwischen Erkrankten (SZ) und Gesunden hinsichtlich der Expression von CNP, MAG und insbesondere OLIG2 zu stoßen. Einige allelische Varianten von CNP und Olig2 wurden allerdings mit erniedrigter Expression dieser Genen bei SZ in Verbindung gebracht, was einen genetischen Einfluss in dieser Erkrankungsgruppe unterstützt [236]. In Anbetracht der oben genannten Studien ermöglicht dies auch die Überlegungen über molekulare Region-spezifische Ähnlichkeiten bipolarer und schizophrener Patienten.

Damit sind die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit hinsichtlich der schizophrenen Patienten im Einklang mit anderen Studien, die in den Zielregionen durchgeführt wurden, zu betrachten.

#### **4.3.2 Einfluss der Medikation**

Eine weitere Problematik stellt der mögliche Einfluss der Medikamentengabe dar. Wie im Ergebnissteil erörtert, ergaben sich Hinweise auf eine Reduktion der Zelldichte (in Nissl-gefärbten Hirnschnitten) im schizophrenen Kollektiv mit steigender Neuroleptikadosis innerhalb des letzten Lebensmonats. Untersuchungen an Affen konnten eine Abnahme von sowohl OL als auch Astrozyten in der parietalen grauen Substanz nach chronischer Neuroleptika- Applikation feststellen. Die Veränderungen der Oligodendrozyten waren jedoch nicht statistisch signifikant und auch in unseren Untersuchungen nicht konstant nachweisbar, so dass eine abschließende Aussage nicht getroffen werden kann [173]. Es gibt jedoch unterstützende Hinweise, dass Haloperidol die Reifung von Oligodendrozyten

behindern könnte [237]. Ein neueres in- vitro- Experiment an oligodendrozytären Vorläuferzellen untersuchte die Effekte von atypischen Neuroleptika sowie Haloperidol und konnte im Gegensatz dazu eine Dosis-abhängige Differenzierung von OPCs zu CNP-positiven OL dokumentieren. Dieser Effekt war zudem an eine erhöhte Olig1 und 2 Expression gekoppelt. Eine Veränderung der Proliferation war nicht nach zu weisen [238]. Andere Experimente an OLN-93 OL zeigten einen protektiven Effekt von Haloperidol und Clozapin unter bestimmten metabolischen Bedingungen, so dass die Abnahme der Zelldichten eher krankheitsbezogen und nicht eine Nebenwirkung der Medikation zu sein scheint [239]. Dies unterstützt u.a. Demyelinisierungsexperimente an Mäusen wonach OL-Regeneration deutlich durch Antipsychotika wie Quetiapin begünstigt wird [240]. Andererseits können Zellkultur- und Tierexperimente nicht direkt auf die in-vivo-Bedingungen der Patienten, z.B. durch unterschiedliche Plasma-Konzentration, Konzentration am Wirkort, Umgebungsbedingungen und Wechselwirkungen, übertragen werden. Experimente an unterschiedlichen Zelllinien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Konzentration und Wirkung von Haloperidol auf die OL-Proliferation [237; 241]. In der bereits erwähnten Studie erhöhte Haloperidol die Expression von Olig2, nicht jedoch Olig1. Zudem könnten Atypika und klassische Antipsychotika unterschiedliche Wirkmechanismen in der Regulation der Olig-Faktoren besitzen [238]. Unsere Studie kann aufgrund der nachgewiesenen Medikamenten-Gabe aus den Patientenakten keine differenzierte Aussage machen, da vor allem Typika appliziert worden sind. Zusätzlich war im schizophrenen Kollektiv die Medikamenten- Gabe in einigen Fällen nur eingeschränkt nachvollziehbar (siehe Limitationen). Wir konnten abschließend keinen konstanten Effekt der Antipsychotika, vor allem jedoch keine Abhängigkeit der Olig-Transkriptionsfaktoren nachweisen. Mit Hinblick auf die Diversität der Studien und auch derer Ergebnisse, bietet die Medikation dennoch potentielle Ansätze für weiterführende Untersuchungen.

#### **4.4 Limitationen der Studie**

Bezüglich der vorliegenden Studie sind folgende Einschränkungen zu bedenken:

Post-mortem Studien geben einen einzigartigen, jedoch limitierten Einblick in die Neurobiologie der psychischen Erkrankungen. Die geringe Fallzahl, teilweise unvollständige Akten im schizophrenen Kollektiv, sowie fehlende Angaben zur Medikation, die über die

letzten Lebensmonate hinaus gehen, erschweren die Arbeit. Zudem war leider keine zuverlässige Information hinsichtlich der Ansprechrate der einzelnen Medikamente oder anderer Therapieformen zu eruieren.

Eine neuere Studie konnte in Tier- und Zellkulturexperimenten nachweisen, dass vor allem phosphoryliertes Olig1 im Zytosol mit der Reifung der OL korreliert [160]. Da nukläres Olig1 scheinbar nicht phosphoryliert vorliegt, glauben wir, dass keine Verfälschung des Ergebnisses durch diesen Faktor vorliegt.

Wie in anderen Studien beschrieben, nehmen wir an, dass stark nukleär vorhandenes Olig2 OL- Vorläuferzellen charakterisiert [155]. Schwach positive Zellen waren schwer von unspezifischer Hintergrundfärbung zu unterscheiden. Daher konnte keine eindeutige separate Analyse dieser Zellen erfolgen. Es kann folgend keine Aussage/ Annahme über eine totale Olig2-positive Fraktion bzw. eine Dichte reifer Zellen, die Olig2 aufweisen, im Vergleich zu den Nissl-Werten getroffen werden. Zusätzlich sollte erwähnt werden, dass es in der Nissl-Färbung schwierig sein kann, unreife OL von kleinen Astrozyten zu unterscheiden und Mikroglia als kleine dunkle reife OL verwechselt werden können.

Die Ergebnisse beziehen sich außerdem auf eine Momentaufnahme zum Zeitpunkt des Todes und können dadurch keine dynamischen pathologischen Prozesse der Oligodendrozyten im Krankheitsverlauf darstellen. Hypothetisch können Gliazellen in vivo unter gewissen Umständen ihren reifen Phänotyp umkehren und proliferieren [69]. Daher könnte die Zellzahl im ZNS während des Lebens zusätzlich fluktuieren. Weitere Proliferations- und Zelltod-assoziierte Marker wären für Einblicke in die dynamischen Veränderungen der OL bei affektiven Störungen und Schizophrenie hilfreich.

In den ML des pACC, in denen Diagnosespezifische Subgruppen-Unterschiede hinsichtlich der nukleär positiven OL gezeigt werden konnten, fanden sich statistische Hinweise auf Abhängigkeit vom Suizid. Kontrollpersonen hatten im Vergleich zu unipolar depressiven Patienten, die Suizid begingen, signifikant verminderte Zelldichten (rechts ANOVA  $p = 0,025^*$ , post-Hoc Tukey-HSD  $0,019^*$ ; links  $p = 0,018^*$ , post-Hoc Tukey-HSD  $0,014^*$ ). Allerdings ist die Verteilung zwischen Suizid versus kein Suizid in den Subgruppen nicht gut durchmischt, so dass der Einfluss des suizidalen Verhaltens nicht eindeutig bestätigt oder ausgeschlossen werden kann und daher der weiteren Forschung ggf. mit Vergrößerung der Stichproben obliegt.

## 5 Zusammenfassung

Störungen der Gliogenese während der embryonalen Entwicklungsperiode oder des adulten Hirnes könnten zur Pathogenese der affektiven Störungen und Schizophrenie beitragen. Olig1 und Olig 2 spielen dabei eine große Rolle für die Zellentwicklung, Reifung, Bildung des Myelins sowie auch möglicherweise notwendige Reparaturvorgänge. Die mehrfach nachgewiesenen Oligodendrozyten-Defizite sowie abweichende Konnektivitäten zwischen bestimmten Hirnregionen, insbesondere bei schizophrenen Psychosen, deuten auf eine Unterbrechung des normalen Oligodendrozyten-Umsatzes, der Spezifizierung oder Reifung dieser Gliazellart hin. Es konnten in den Nissl-gefärbten Hirnschnitten, auch in dieser Studie, im Marklager des pACC und DLPFC, wenn auch nicht signifikant, verminderte mittlere OL-Dichten bei affektiv gestörten Patienten beobachtet werden. Bemerkenswerterweise zeigte sich in Olig1- immunhistochemisch gefärbten Präparaten, speziell bei Patienten mit UDS, im Marklager des pACC eine Erhöhung der nukleären Olig1 Fraktion (ANOVA links  $p = 0,008^{**}$  sowie rechts  $p = 0,018^*$ ) im Vergleich zu Kontrollen (Post-hoc Bonferroni Test links  $p = 0,023^*$  und rechts  $p = 0,037^*$ ), BAS (Post-hoc Bonferroni Test links  $p = 0,050$ , rechts nicht signifikant) und SZ (Post-hoc Bonferroni Test links  $p = 0,010^*$  und rechts  $p = 0,020^*$ ). Dies deutet auf aktivierte, an Remyelinisierungsprozessen beteiligte, Vorläuferzellen hin. Diese Ergebnisse werden im Zusammenhang mit krankheitsspezifischen oder Medikamenten-induzierten Mechanismen diskutiert. Ein Regenerationsversuch, um gestörte Konnektivitäten zwischen pACC und anderen Hirnregionen sowie Gliazell-Defizite zu kompensieren, wäre denkbar. Weiterhin bestünde die Möglichkeit, dass diese Veränderungen durch Antidepressiva oder auch andere psychotrope Medikamente korrigierbar sind bzw. positiv beeinflusst werden. Im Zusammenhang mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen zum MBP könnten Antidepressiva helfen, das bestehende Defizit der Myelinisierung nicht nur durch erhöhte nukleäre Olig1 Expression, sondern ebenfalls durch Induktion der Produktion bestimmter Myelin-Bestandteile wie MBP, auszugleichen. Zusammenfassend deuten die vorliegenden Ergebnisse eine gestörte Dynamik der Oligodendrozyten-Reifung bei unipolar depressiven Patienten an, welche potentiell durch antidepressive Medikation verbessert werden kann.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Hegerl, U., W. Ziegler, V. Henkel, D. Althaus: Das Kompetenznetz Depression, Suizidalität. Depressionen. pp. 111-117. Springer. Berlin 2002.
- 2 World Health Organization: Prevention of mental disorders. Effective interventions and policy options. pp. 39-40. Summary report / a report of the World Health Organization Dept. of Mental Health and Substance Abuse; in collaboration with the Prevention Research Centre of the Universities of Nijmegen and Maastricht. Genf 2004.
- 3 Ustun, T. B., J. L. Ayuso-Mateos, S. Chatterji, C. Mathers, C. J. Murray: Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 184. 386-392 (2004)
- 4 Waraich, P., E. M. Goldner, J. M. Somers, L. Hsu: Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. 49. 124-138 (2004)
- 5 Zimmerman, M., J. B. McGlinchey, D. Young, I. Chelminski: Diagnosing major depressive disorder introduction: an examination of the DSM-IV diagnostic criteria. *The Journal of nervous and mental disease*. 194. 151-154 (2006)
- 6 Harris, E. C., B. Barraclough: Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 170. 205-228 (1997)
- 7 Miles, C. P.: Conditions predisposing to suicide: a review. *The Journal of nervous and mental disease*. 164. 231-246 (1977)
- 8 Robertson, M.: *Depression and Physical Illness*. pp. 3-20. Wiley- Verlag. Chichester 1997.
- 9 Cuijpers, P., A. T. Beekman, C. F. Reynolds: Preventing depression: a global priority. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 307. 1033-1034 (2012)
- 10 Möller, H-J., G. Laux, A. Deister: *Duale Reihe. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. pp. 104-105. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 2013.
- 11 Woods, S. W.: The economic burden of bipolar disease. *The Journal of clinical psychiatry*. 61 Supp 13. 38-41 (2000)
- 12 Jamison, K. R.: *Manic-depressive Illness*. pp. 249-251. Oxford University Press. Oxford 1990.
- 13 Trivedi, M. H., A. J. Rush, S. R. Wisniewski, A. A. Nierenberg, D. Warden, L. Ritz, G. Norquist, R. H. Howland, B. Lebowitz, P. J. McGrath, K. Shores-Wilson, M. M. Biggs, G. K. Balasubramani, M. Fava: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *The American journal of psychiatry*. 163. 28-40 (2006)
- 14 Bleuler, E.: *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Arts & Boeve Verlag. Nijmegen 1911.
- 15 Kluft, R. P.: First-rank symptoms as a diagnostic clue to multiple personality disorder. *The American journal of psychiatry*. 144. 293-298 (1987)
- 16 Harrison, P. J., D. R. Weinberger: Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular psychiatry*. 10. 40-68; image 45 (2005)

- 17 World Health Organization: Prevention of mental disorders. Effective interventions and policy options. p. 47. Summary report / a report of the World Health Organization Dept. of Mental Health and Substance Abuse; in collaboration with the Prevention Research Centre of the Universities of Nijmegen and Maastricht. Genf 2004.
- 18 Gaebel, W. F., P. Falkai: Zwischen Spezialisierung und Integration - Perspektiven der Psychiatrie und Psychotherapie. pp. 269-271. Springer-Verlag. Wien 1998.
- 19 Ballast, T.: Über-, Unter- und Fehlversorgung bei psychisch Kranken. Psychotherapie Aktuell. 2. 3 (2010)
- 20 Baumann, B., P. Danos, D. Krell, S. Diekmann, A. Leschinger, R. Stauch, C. Wurthmann, H. G. Bernstein, B. Bogerts: Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 11. 71-78 (1999)
- 21 Elkis, H., L. Friedman, P. F. Buckley, H. S. Lee, C. Lys, B. Kaufman, H. Y. Meltzer: Increased prefrontal sulcal prominence in relatively young patients with unipolar major depression. Psychiatry research. 67. 123-134 (1996)
- 22 Lui, S., L.M. Parkes, X. Huang, K.Zou, R.C. Chan, H. Yang, D. Li, H. Tang, T.Zhang, X. Li, Y. Wei, L. Chen, X. Sun, G.J. Kemp, Q.Y. Gong: Depressive disorders: focally altered cerebral perfusion measured with arterial spin-labeling MR imaging. Radiology. 251(2). 476-84 (2009)
- 23 Drevets, W. C., J. L. Price, M. L. Furey: Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. Brain structure & function. 213. 93-118 (2008)
- 24 Bogerts, B., P. Falkai, M. Haupts, B. Greve, S. Ernst, U. Tapernon-Franz, U. Heinzmann: Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. Initial results from a new brain collection. Schizophrenia research. 3. 295-301 (1990)
- 25 Lewis, D. A., T. Hashimoto, D. W. Volk: Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. Nature reviews. Neuroscience. 6. 312-324 (2005)
- 26 Biela, H., J. Steiner, C. Mawrin, K. Trubner, R. Brisch, G. Meyer-Lotz, M. Brodhun, H. Dobrowolny, B. Baumann, T. Gos, H. G. Bernstein, B. Bogerts: Dysregulation of GABAergic neurotransmission in mood disorders: a postmortem study. Annals of the New York Academy of Sciences. 1096. 157-169 (2007)
- 27 Carlsson, A., L. O. Hansson, N. Waters, M. L. Carlsson: Neurotransmitter aberrations in schizophrenia: new perspectives and therapeutic implications. Life sciences. 61. 75-94 (1997)
- 28 Steiner, J., H. G. Bernstein, K. Schiltz, U. J. Muller, S. Westphal, H. A. Drexhage, B. Bogerts: Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: A chicken-egg dilemma. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 48. 287-94 (2014)
- 29 Bogerts, B.: Schizophrenia. Encyclopedia of Neuroscience. pp. 3617-3619. Springer Verlag. Heidelberg 2009.
- 30 Cohen, R. M., W. E. Semple, M. Gross, T. E. Nordahl, A. C. King, D. Pickar, R. M. Post: Evidence for common alterations in cerebral glucose metabolism in major affective disorders and schizophrenia. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2. 241-254 (1989)

- 31 Bernstein, H. G., J. Steiner, B. Bogerts: Glial cells in schizophrenia: pathophysiological significance and possible consequences for therapy. *Expert review of neurotherapeutics*. 9. 1059-1071 (2009)
- 32 Rajkowska, G., J. J. Miguel-Hidalgo: Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS & neurological disorders drug targets*. 6. 219-233 (2007)
- 33 Jahn, O., S. Tenzer, H. B. Werner: Myelin proteomics: molecular anatomy of an insulating sheath. *Molecular neurobiology*. 40. 55-72 (2009)
- 34 Verkhratsky A., A. Butt: *Glial Neurobiology*. pp. 133-138. John Wiley & Sons Inc. Chichester 2007.
- 35 Fawcett, D.: *A textbook of histology*. p. 355. Chapman & Hall. Norwell, Massachusetts, U.S.A. 1994.
- 36 Connor, J. R., S. L. Menzies: Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia*. 17. 83-93 (1996)
- 37 Yokoo, H., S. Nobusawa, H. Takebayashi, K. Ikenaka, K. Isoda, M. Kamiya, A. Sasaki, J. Hirato, Y. Nakazato: Anti-human Olig2 antibody as a useful immunohistochemical marker of normal oligodendrocytes and gliomas. *The American journal of pathology*. 164. 1717-1725 (2004)
- 38 Polak, M., W. Haymaker, J. E. Johnson, F. D'Amelio: Neuroglia and their reactions. *Histology and Histopathology of the Nervous System*. pp. 363-480. Charles C. Thomas Publishing. Springfield 1982.
- 39 Wilkins, A., S. Chandran, A. Compston: A role for oligodendrocyte-derived IGF-1 in trophic support of cortical neurons. *Glia*. 36. 48-57 (2001)
- 40 Bjartmar, C., X. Yin, B. D. Trapp: Axonal pathology in myelin disorders. *Journal of neurocytology*. 28. 383-395 (1999)
- 41 Gallo, V., C. A. Ghiani: Glutamate receptors in glia: new cells, new inputs and new functions. *Trends in pharmacological sciences*. 21. 252-258 (2000)
- 42 Bongarzone, E. R., S. G. Howard, V. Schonmann, A. T. Campagnoni: Identification of the dopamine D3 receptor in oligodendrocyte precursors: potential role in regulating differentiation and myelin formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 18. 5344-5353 (1998)
- 43 Rosin, C., S. Colombo, A. A. Calver, T. E. Bates, S. D. Skaper: Dopamine D2 and D3 receptor agonists limit oligodendrocyte injury caused by glutamate oxidative stress and oxygen/glucose deprivation. *Glia*. 52. 336-343 (2005)
- 44 Nikulina, E. M., J. A. Skrinskaya, D. F. Avgustinovich, N. K. Popova: Dopaminergic brain system in the quaking mutant mouse. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 50. 333-337 (1995)
- 45 Descamps, L., C. Coisne, B. Dehouck, R. Cecchelli, G. Torpier: Protective effect of glial cells against lipopolysaccharide-mediated blood-brain barrier injury. *Glia*. 42. 46-58 (2003)
- 46 Nicolay, D. J., J. R. Doucette, A. J. Nazarali: Transcriptional control of oligodendrogenesis. *Glia*. 55. 1287-1299 (2007)

- 47 Liu, Y., Y. Wu, J. C. Lee, H. Xue, L. H. Pevny, Z. Kaprielian, M. S. Rao: Oligodendrocyte and astrocyte development in rodents: an in situ and immunohistological analysis during embryonic development. *Glia*. 40. 25-43 (2002)
- 48 Stolt, C. C., A. Schlierf, P. Lommes, S. Hillgartner, T. Werner, T. Kosian, E. Sock, N. Kessaris, W. D. Richardson, V. Lefebvre, M. Wegner: SoxD proteins influence multiple stages of oligodendrocyte development and modulate SoxE protein function. *Developmental cell*. 11. 697-709 (2006)
- 49 Timsit, S., S. Martinez, B. Allinquant, F. Peyron, L. Puelles, B. Zalc: Oligodendrocytes originate in a restricted zone of the embryonic ventral neural tube defined by DM-20 mRNA expression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 15. 1012-1024 (1995)
- 50 Menn, B., J. M. Garcia-Verdugo, C. Yaschine, O. Gonzalez-Perez, D. Rowitch, A. Alvarez-Buylla: Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 26. 7907-7918 (2006)
- 51 Ndubaku, U., M. E. de Bellard: Glial cells: old cells with new twists. *Acta histochemica*. 110. 182-195 (2008)
- 52 Butt, A. M., M. Berry: Oligodendrocytes and the control of myelination in vivo: new insights from the rat anterior medullary velum. *Journal of neuroscience research*. 59. 477-488 (2000)
- 53 Stark, A. K., H. B. Uylings, E. Sanz-Arigita, B. Pakkenberg: Glial cell loss in the anterior cingulate cortex, a subregion of the prefrontal cortex, in subjects with schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 161. 882-888 (2004)
- 54 Vostrikov, V. M., N. A. Uranova, D. D. Orlovskaya: Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia research*. 94. 273-280 (2007)
- 55 Marner, L., J. R. Nyengaard, Y. Tang, B. Pakkenberg: Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. *The Journal of comparative neurology*. 462. 144-152 (2003)
- 56 Bartzokis, G.: Neuroglialpharmacology: white matter pathophysiologies and psychiatric treatments. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 16. 2695-2733 (2011)
- 57 Bartzokis, G., D. Sultzer, P. H. Lu, K. H. Nuechterlein, J. Mintz, J. L. Cummings: Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical "disconnection" in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 25. 843-851 (2004)
- 58 Kaifu, T., J. Nakahara, M. Inui, K. Mishima, T. Momiyama, M. Kaji, A. Sugahara, H. Koito, A. Ujike-Asai, A. Nakamura, K. Kanazawa, K. Tan-Takeuchi, K. Iwasaki, W. M. Yokoyama, A. Kudo, M. Fujiwara, H. Asou, T. Takai: Osteopetrosis and thalamic hypomyelination with synaptic degeneration in DAP12-deficient mice. *The Journal of clinical investigation*. 111. 323-332 (2003)
- 59 Nunes, M. C., N. S. Roy, H. M. Keyoung, R. R. Goodman, G. McKhann, L. Jiang, J. Kang, M. Nedergaard, S. A. Goldman: Identification and isolation of multipotential neural progenitor cells from the subcortical white matter of the adult human brain. *Nature medicine*. 9. 439-447 (2003)

- 60 Geha, S., J. Pallud, M. P. Junier, B. Devaux, N. Leonard, F. Chassoux, H. Chneiweiss, C. Daumas-Duport, P. Varlet: NG2+/Olig2+ cells are the major cycle-related cell population of the adult human normal brain. *Brain Pathol.* 20. 399-411 (2010)
- 61 Butts, B. D., C. Houde, H. Mehmet: Maturation-dependent sensitivity of oligodendrocyte lineage cells to apoptosis: implications for normal development and disease. *Cell death and differentiation.* 15. 1178-1186 (2008)
- 62 McTigue, D. M., R. B. Tripathi: The life, death, and replacement of oligodendrocytes in the adult CNS. *Journal of neurochemistry.* 107. 1-19 (2008)
- 63 Bartzokis, G.: Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging.* 25. 5-18; author reply 49-62 (2004)
- 64 Schmitt, A., A. Hasan, O. Gruber, P. Falkai: Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience.* 261 Suppl 2. S150-154 (2011)
- 65 Schnieder, T. P., A. J. Dwork: Searching for neuropathology: gliosis in schizophrenia. *Biological psychiatry.* 69. 134-139 (2011)
- 66 Schroeter, M. L., H. Abdul-Khaliq, J. Sacher, J. Steiner, I. E. Blasig, K. Mueller: Mood disorders are glial disorders: evidence from in vivo studies. *Cardiovascular psychiatry and neurology.* 2010. 780645 (2010)
- 67 Tham, M. W., P. S. Woon, M. Y. Sum, T. S. Lee, K. Sim: White matter abnormalities in major depression: evidence from post-mortem, neuroimaging and genetic studies. *Journal of affective disorders.* 132. 26-36 (2011)
- 68 Chambers, J. S., N. I. Perrone-Bizzozero: Altered myelination of the hippocampal formation in subjects with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurochemical research.* 29. 2293-2302 (2004)
- 69 Ongur, D., W. C. Drevets, J. L. Price: Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 95. 13290-13295 (1998)
- 70 Uranova, N. A., V. M. Vostrikov, D. D. Orlovskaya, V. I. Rachmanova: Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res.* 67. 269-275 (2004)
- 71 Rajkowska, G., J. J. Miguel-Hidalgo: Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 6. 219-233 (2007)
- 72 Uranova, N., D. Orlovskaya, O. Vikhрева, I. Zimina, N. Kolomeets, V. Vostrikov, V. Rachmanova: Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain research bulletin.* 55. 597-610 (2001)
- 73 Rajkowska, G., J. J. Miguel-Hidalgo, J. Wei, G. Dilley, S. D. Pittman, H. Y. Meltzer, J. C. Overholser, B. L. Roth, C. A. Stockmeier: Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological psychiatry.* 45. 1085-1098 (1999)
- 74 Rajkowska, G., L. D. Selemon, P. S. Goldman-Rakic: Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Archives of general psychiatry.* 55. 215-224 (1998)

- 75 Vostrikov, V., N. Uranova: Age-related increase in the number of oligodendrocytes is dysregulated in schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia research and treatment*. 2011. 174689 (2011)
- 76 Goldman-Rakic, P. S., L. D. Selemon: Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 23. 437-458 (1997)
- 77 Regenold, W. T., P. Phatak, C. M. Marano, L. Gearhart, C. H. Viens, K. C. Hisley: Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. *Psychiatry research*. 151. 179-188 (2007)
- 78 Taylor, W. D., J. R. MacFall, M. E. Payne, D. R. McQuoid, J. M. Provenzale, D. C. Steffens, K. R. Krishnan: Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *The American journal of psychiatry*. 161. 1293-1296 (2004)
- 79 Haroutunian, V., P. Katsel, S. Dracheva, D. G. Stewart, K. L. Davis: Variations in oligodendrocyte-related gene expression across multiple cortical regions: implications for the pathophysiology of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 10. 565-573 (2007)
- 80 Cotter, D., D. Mackay, S. Landau, R. Kerwin, I. Everall: Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Archives of general psychiatry*. 58. 545-553 (2001)
- 81 Benes, F. M., S. L. Vincent, M. Todtenkopf: The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biological psychiatry*. 50. 395-406 (2001)
- 82 Chana, G., S. Landau, C. Beasley, I. P. Everall, D. Cotter: 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. *Biological psychiatry*. 53. 1086-1098 (2003)
- 83 Segal, D., C. Schmitz, P. R. Hof: Spatial distribution and density of oligodendrocytes in the cingulum bundle are unaltered in schizophrenia. *Acta neuropathologica*. 117. 385-394 (2009)
- 84 Khundakar, A. A., C. M. Morris, A. E. Oakley, A. J. Thomas: Cellular pathology within the anterior cingulate cortex of patients with late-life depression: a morphometric study. *Psychiatry research*. 194. 184-189 (2011)
- 85 Gittins, R. A., P. J. Harrison: A morphometric study of glia and neurons in the anterior cingulate cortex in mood disorder. *Journal of affective disorders*. 133. 328-332 (2011)
- 86 Rajkowska, G., A. Halaris, L. D. Selemon: Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 49. 741-752 (2001)
- 87 Cotter, D., D. Mackay, G. Chana, C. Beasley, S. Landau, I. P. Everall: Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex*. 12. 386-394 (2002)
- 88 Hof, P. R., V. Haroutunian, V. L. Friedrich, W. Byne, C. Buitron, D. P. Perl, K. L. Davis: Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 53. 1075-1085 (2003)

- 89 Uranova, N. A., V. M. Vostrikov, D. D. Orlovskaya, V. I. Rachmanova: Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophrenia research*. 67. 269-275 (2004)
- 90 McCullumsmith, R. E., D. Gupta, M. Beneyto, E. Kreger, V. Haroutunian, K. L. Davis, J. H. Meador-Woodruff: Expression of transcripts for myelination-related genes in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 90. 15-27 (2007)
- 91 Katsel, P., K. L. Davis, V. Haroutunian: Variations in myelin and oligodendrocyte-related gene expression across multiple brain regions in schizophrenia: a gene ontology study. *Schizophrenia research*. 79. 157-173 (2005)
- 92 Tkachev, D., M. L. Mimmack, M. M. Ryan, M. Wayland, T. Freeman, P. B. Jones, M. Starkey, M. J. Webster, R. H. Yolken, S. Bahn: Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*. 362. 798-805 (2003)
- 93 Edgar, N., E. Sibille: A putative functional role for oligodendrocytes in mood regulation. *Translational psychiatry*. 2. e109 (2012)
- 94 Davidson, R. J., D. Pizzagalli, J. B. Nitschke, K. Putnam: Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual review of psychology*. 53. 545-574 (2002)
- 95 Posner, M. I., S. E. Petersen: The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*. 13. 25-42 (1990)
- 96 Carter, C. S., M. Mintun, T. Nichols, J. D. Cohen: Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O]H<sub>2</sub>O PET study during single-trial Stroop task performance. *The American journal of psychiatry*. 154. 1670-1675 (1997)
- 97 Ebert, D., K. P. Ebmeier: The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biological psychiatry*. 39. 1044-1050 (1996)
- 98 Sigmundsson, T., J. Suckling, M. Maier, S. Williams, E. Bullmore, K. Greenwood, R. Fukuda, M. Ron, B. Toone: Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *The American journal of psychiatry*. 158. 234-243 (2001)
- 99 Steffens, D. C., K. R. Krishnan: Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biological psychiatry*. 43. 705-712 (1998)
- 100 Vogt, B. A., E. A. Nimchinsky, L. J. Vogt, P. R. Hof: Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *The Journal of comparative neurology*. 359. 490-506 (1995)
- 101 Gittins, R., P. J. Harrison: A quantitative morphometric study of the human anterior cingulate cortex. *Brain research*. 1013. 212-222 (2004)
- 102 Bush, G., P. Luu, M. I. Posner: Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*. 4. 215-222 (2000)
- 103 Hercher, C., G. Turecki, N. Mechawar: Through the looking glass: examining neuroanatomical evidence for cellular alterations in major depression. *Journal of psychiatric research*. 43. 947-961 (2009)

- 104 Yu, C., Y. Zhou, Y. Liu, T. Jiang, H. Dong, Y. Zhang, M. Walter: Functional segregation of the human cingulate cortex is confirmed by functional connectivity based neuroanatomical parcellation. *NeuroImage*. 54. 2571-2581 (2011)
- 105 Rogers, R. D., N. Ramnani, C. Mackay, J. L. Wilson, P. Jezzard, C. S. Carter, S. M. Smith: Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biological psychiatry*. 55. 594-602 (2004)
- 106 Walter, M., A. Henning, S. Grimm, R. F. Schulte, J. Beck, U. Dydak, B. Schnepf, H. Boeker, P. Boesiger, G. Northoff: The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. *Archives of general psychiatry*. 66. 478-486 (2009)
- 107 Anand, A., Y. Li, Y. Wang, M. J. Lowe, M. Dzemidzic: Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry research*. 171. 189-198 (2009)
- 108 Mayberg, H. S., S. K. Brannan, R. K. Mahurin, P. A. Jerabek, J. S. Brickman, J. L. Tekell, J. A. Silva, S. McGinnis, T. G. Glass, C. C. Martin, P. T. Fox: Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*. 8. 1057-1061 (1997)
- 109 Pizzagalli, D., R. D. Pascual-Marqui, J. B. Nitschke, T. R. Oakes, C. L. Larson, H. C. Abercrombie, S. M. Schaefer, J. V. Koger, R. M. Benca, R. J. Davidson: Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *The American journal of psychiatry*. 158. 405-415 (2001)
- 110 Davis, K. L., D. G. Stewart, J. I. Friedman, M. Buchsbaum, P. D. Harvey, P. R. Hof, J. Buxbaum, V. Haroutunian: White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Archives of general psychiatry*. 60. 443-456 (2003)
- 111 Mahon, K., K. E. Burdick, P. R. Szeszko: A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 34. 533-554 (2010)
- 112 Tekin, S., J. L. Cummings: Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of psychosomatic research*. 53. 647-654 (2002)
- 113 Bunge, S. A., T. Klingberg, R. B. Jacobsen, J. D. Gabrieli: A resource model of the neural basis of executive working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 97. 3573-3578 (2000)
- 114 Zhang, J. X., H. C. Leung, M. K. Johnson: Frontal activations associated with accessing and evaluating information in working memory: an fMRI study. *NeuroImage*. 20. 1531-1539 (2003)
- 115 Drevets, W. C.: Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological psychiatry*. 48. 813-829 (2000)
- 116 Fales, C. L., D. M. Barch, M. M. Rundle, M. A. Mintun, J. Mathews, A. Z. Snyder, Y. I. Sheline: Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *Journal of affective disorders*. 112. 206-211 (2009)

- 117 Matsuo, K., D. C. Glahn, M. A. Peluso, J. P. Hatch, E. S. Monkul, P. Najt, M. Sanches, F. Zamarripa, J. Li, J. L. Lancaster, P. T. Fox, J. H. Gao, J. C. Soares: Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Molecular psychiatry*. 12. 158-166 (2007)
- 118 Walter, H., R. C. Wolf, M. Spitzer, N. Vasic: Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: an event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. *Journal of affective disorders*. 101. 175-185 (2007)
- 119 Goldman-Rakic, P. S.: Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 6. 348-357 (1994)
- 120 Glahn, D. C., J. D. Ragland, A. Abramoff, J. Barrett, A. R. Laird, C. E. Bearden, D. I. Velligan: Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human brain mapping*. 25. 60-69 (2005)
- 121 Basser, P. J., C. Pierpaoli: Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of magnetic resonance. Series B*. 111. 209-219 (1996)
- 122 Ellison-Wright, I., E. Bullmore: Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 108. 3-10 (2009)
- 123 Konradi, C., S. E. Sullivan, H. B. Clay: Mitochondria, oligodendrocytes and inflammation in bipolar disorder: evidence from transcriptome studies points to intriguing parallels with multiple sclerosis. *Neurobiology of disease*. 45. 37-47 (2012)
- 124 Lu, Q. R., D. Yuk, J. A. Alberta, Z. Zhu, I. Pawlitzky, J. Chan, A. P. McMahon, C. D. Stiles, D. H. Rowitch: Sonic hedgehog--regulated oligodendrocyte lineage genes encoding bHLH proteins in the mammalian central nervous system. *Neuron*. 25. 317-329 (2000)
- 125 Takebayashi, H., S. Yoshida, M. Sugimori, H. Kosako, R. Kominami, M. Nakafuku, Y. Nabeshima: Dynamic expression of basic helix-loop-helix Olig family members: implication of Olig2 in neuron and oligodendrocyte differentiation and identification of a new member, Olig3. *Mechanisms of development*. 99. 143-148 (2000)
- 126 Fu, H., Y. Qi, M. Tan, J. Cai, H. Takebayashi, M. Nakafuku, W. Richardson, M. Qiu: Dual origin of spinal oligodendrocyte progenitors and evidence for the cooperative role of Olig2 and Nkx2.2 in the control of oligodendrocyte differentiation. *Development*. 129. 681-693 (2002)
- 127 Arnett, H. A., S. P. Fancy, J. A. Alberta, C. Zhao, S. R. Plant, S. Kaing, C. S. Raine, D. H. Rowitch, R. J. Franklin, C. D. Stiles: bHLH transcription factor Olig1 is required to repair demyelinated lesions in the CNS. *Science*. 306. 2111-2115 (2004)
- 128 Lu, Q. R., J. K. Park, E. Noll, J. A. Chan, J. Alberta, D. Yuk, M. G. Alzamora, D. N. Louis, C. D. Stiles, D. H. Rowitch, P. M. Black: Oligodendrocyte lineage genes (OLIG) as molecular markers for human glial brain tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 98. 10851-10856 (2001)
- 129 Ligon, K. L., J. A. Alberta, A. T. Kho, J. Weiss, M. R. Kwaan, C. L. Nutt, D. N. Louis, C. D. Stiles, D. H. Rowitch: The oligodendroglial lineage marker OLIG2 is universally expressed in diffuse gliomas. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 63. 499-509 (2004)
- 130 Zhou, Q., S. Wang, D. J. Anderson: Identification of a novel family of oligodendrocyte lineage-specific basic helix-loop-helix transcription factors. *Neuron*. 25. 331-343 (2000)

- 131 Lu, Q. R., T. Sun, Z. Zhu, N. Ma, M. Garcia, C. D. Stiles, D. H. Rowitch: Common developmental requirement for Olig function indicates a motor neuron/oligodendrocyte connection. *Cell*. 109. 75-86 (2002)
- 132 Emery, B.: Regulation of oligodendrocyte differentiation and myelination. *Science*. 330. 779-782 (2010)
- 133 Jakovcevski, I., N. Zecevic: Olig transcription factors are expressed in oligodendrocyte and neuronal cells in human fetal CNS. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 25. 10064-10073 (2005)
- 134 Wegner, M.: A matter of identity: transcriptional control in oligodendrocytes. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 35. 3-12 (2008)
- 135 Lu, Q. R., L. Cai, D. Rowitch, C. L. Cepko, C. D. Stiles: Ectopic expression of Olig1 promotes oligodendrocyte formation and reduces neuronal survival in developing mouse cortex. *Nature neuroscience*. 4. 973-974 (2001)
- 136 Xin, M., T. Yue, Z. Ma, F. F. Wu, A. Gow, Q. R. Lu: Myelinogenesis and axonal recognition by oligodendrocytes in brain are uncoupled in Olig1-null mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 25. 1354-1365 (2005)
- 137 Benes, F. M., M. Turtle, Y. Khan, P. Farol: Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Archives of general psychiatry*. 51. 477-484 (1994)
- 138 Paus, T., A. Zijdenbos, K. Worsley, D. L. Collins, J. Blumenthal, J. N. Giedd, J. L. Rapoport, A. C. Evans: Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science*. 283. 1908-1911 (1999)
- 139 Rivers, L. E., K. M. Young, M. Rizzi, F. Jamen, K. Psachoulia, A. Wade, N. Kessaris, W. D. Richardson: PDGFRA/NG2 glia generate myelinating oligodendrocytes and piriform projection neurons in adult mice. *Nature neuroscience*. 11. 1392-1401 (2008)
- 140 Nishiyama, A., M. Komitova, R. Suzuki, X. Zhu: Polydendrocytes (NG2 cells): multifunctional cells with lineage plasticity. *Nature reviews. Neuroscience*. 10. 9-22 (2009)
- 141 Lytle, J. M., R. Chittajallu, J. R. Wrathall, V. Gallo: NG2 cell response in the CNP-EGFP mouse after contusive spinal cord injury. *Glia*. 57. 270-285 (2009)
- 142 Dimou, L., C. Simon, F. Kirchhoff, H. Takebayashi, M. Gotz: Progeny of Olig2-expressing progenitors in the gray and white matter of the adult mouse cerebral cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 28. 10434-10442 (2008)
- 143 Ligon, K. L., S. P. Fancy, R. J. Franklin, D. H. Rowitch: Olig gene function in CNS development and disease. *Glia*. 54. 1-10 (2006)
- 144 O'Kusky, J., M. Colonnier: Postnatal changes in the number of astrocytes, oligodendrocytes, and microglia in the visual cortex (area 17) of the macaque monkey: a stereological analysis in normal and monocularly deprived animals. *The Journal of comparative neurology*. 210. 307-315 (1982)
- 145 Peters, A., C. Sethares: Oligodendrocytes, their progenitors and other neuroglial cells in the aging primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 14. 995-1007 (2004)

- 146 Peters, A., A. Verderosa, C. Sethares: The neuroglial population in the primary visual cortex of the aging rhesus monkey. *Glia*. 56. 1151-1161 (2008)
- 147 Scholz, J., M. C. Klein, T. E. Behrens, H. Johansen-Berg: Training induces changes in white-matter architecture. *Nature neuroscience*. 12. 1370-1371 (2009)
- 148 Byne, W., A. Tatusov, G. Yiannoulos, G. S. Vong, S. Marcus: Effects of mental illness and aging in two thalamic nuclei. *Schizophrenia research*. 106. 172-181 (2008)
- 149 Aguirre, A., V. Gallo: Postnatal neurogenesis and gliogenesis in the olfactory bulb from NG2-expressing progenitors of the subventricular zone. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 24. 10530-10541 (2004)
- 150 Hack, M. A., M. Sugimori, C. Lundberg, M. Nakafuku, M. Gotz: Regionalization and fate specification in neurospheres: the role of *Olig2* and *Pax6*. *Molecular and cellular neurosciences*. 25. 664-678 (2004)
- 151 Othman, A., D. M. Frim, P. Polak, S. Vujicic, B. G. Arnason, A. I. Boullerne: *Olig1* is expressed in human oligodendrocytes during maturation and regeneration. *Glia*. 59. 914-926 (2011)
- 152 Barley, K., S. Dracheva, W. Byne: Subcortical oligodendrocyte- and astrocyte-associated gene expression in subjects with schizophrenia, major depression and bipolar disorder. *Schizophrenia research*. 112. 54-64 (2009)
- 153 Cheng, X., Y. Wang, Q. He, M. Qiu, S. R. Whittlemore, Q. Cao: Bone morphogenetic protein signaling and *olig1/2* interact to regulate the differentiation and maturation of adult oligodendrocyte precursor cells. *Stem Cells*. 25. 3204-3214 (2007)
- 154 Hall, A., N. A. Giese, W. D. Richardson: Spinal cord oligodendrocytes develop from ventrally derived progenitor cells that express PDGF alpha-receptors. *Development*. 122. 4085-4094 (1996)
- 155 Kuhlmann, T., V. Miron, Q. Cui, C. Wegner, J. Antel, W. Bruck: Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 131. 1749-1758 (2008)
- 156 Pfeiffer, S. E., A. E. Warrington, R. Bansal: The oligodendrocyte and its many cellular processes. *Trends in cell biology*. 3. 191-197 (1993)
- 157 Zhang, S. C.: Defining glial cells during CNS development. *Nature reviews. Neuroscience*. 2. 840-843 (2001)
- 158 Jackman, N., A. Ishii, R. Bansal: Oligodendrocyte development and myelin biogenesis: parsing out the roles of glycosphingolipids. *Physiology (Bethesda)*. 24. 290-297 (2009)
- 159 Peters, A., C. Sethares: Is there remyelination during aging of the primate central nervous system? *The Journal of comparative neurology*. 460. 238-254 (2003)
- 160 Niu, J., F. Mei, L. Wang, S. Liu, Y. Tian, W. Mo, H. Li, Q. R. Lu, L. Xiao: Phosphorylated *olig1* localizes to the cytosol of oligodendrocytes and promotes membrane expansion and maturation. *Glia*. 60. 1427-1436 (2012)
- 161 Kitada, M., D. H. Rowitch: Transcription factor co-expression patterns indicate heterogeneity of oligodendroglial subpopulations in adult spinal cord. *Glia*. 54. 35-46 (2006)

- 162 Gensert, J. M., J. E. Goldman: Heterogeneity of cycling glial progenitors in the adult mammalian cortex and white matter. *Journal of neurobiology*. 48. 75-86 (2001)
- 163 McCarthy, G. F., C. P. Leblond: Radioautographic evidence for slow astrocyte turnover and modest oligodendrocyte production in the corpus callosum of adult mice infused with 3H-thymidine. *The Journal of comparative neurology*. 271. 589-603 (1988)
- 164 Kraus-Ruppert, R., J. Laissue, H. Burki, N. Odartchenko: Proliferation and turnover of glial cells in the forebrain of young adult mice as studied by repeated injections of 3 H-thymidine over a prolonged period of time. *The Journal of comparative neurology*. 148. 211-216 (1973)
- 165 Aston, C., L. Jiang, B. P. Sokolov: Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Molecular psychiatry*. 10. 309-322 (2005)
- 166 American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th revised edition (DSM-IV-TR). American Psychiatric Press. Washington, DC 2000.
- 167 Bollini, P., S. Pampallona, G. Tibaldi, B. Kupelnick, C. Munizza: Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 174. 297-303 (1999)
- 168 Perry, P. J., B. Alexander: Sedative/hypnotic dependence: patient stabilization, tolerance testing, and withdrawal. *Drug intelligence & clinical pharmacy*. 20. 532-537 (1986)
- 169 Rey, M. J., P. Schulz, C. Costa, P. Dick, R. Tissot: Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *International clinical psychopharmacology*. 4. 95-104 (1989)
- 170 Möller, H.-J.: *Psychopharmakotherapie. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Kohlhammer. Stuttgart 2000.
- 171 Hsu, S. M., E. Soban: Color modification of diaminobenzidine (DAB) precipitation by metallic ions and its application for double immunohistochemistry. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 30. 1079-1082 (1982)
- 172 Mai, J. K.: *Atlas of the human brain 2.edn*. Elsevier Science and Technology Books. San Diego 2003.
- 173 Konopaske, G. T., K. A. Dorph-Petersen, R. A. Sweet, J. N. Pierri, W. Zhang, A. R. Sampson, D. A. Lewis: Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biological psychiatry*. 63. 759-765 (2008)
- 174 Feinstein, A.: The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. 49. 157-163 (2004)
- 175 Hyde, T. M., J. C. Ziegler, D. R. Weinberger: Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Archives of neurology*. 49. 401-406 (1992)
- 176 Walterfang, M., S. J. Wood, D. Velakoulis, D. Copolov, C. Pantelis: Diseases of white matter and schizophrenia-like psychosis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 39. 746-756 (2005)

- 177 Banasr, M., J. M. Dwyer, R. S. Duman: Cell atrophy and loss in depression: reversal by antidepressant treatment. *Current opinion in cell biology*. 23. 730-737 (2011)
- 178 Pittenger, C., R. S. Duman: Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 33. 88-109 (2008)
- 179 Krishnan, V., E. J. Nestler: The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 455. 894-902 (2008)
- 180 Weinberger, D. R.: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 44. 660-669 (1987)
- 181 Weinberger, D. R., B. K. Lipska: Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia research*. 16. 87-110 (1995)
- 182 Woods, B. T.: Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *The American journal of psychiatry*. 155. 1661-1670 (1998)
- 183 Bartzokis, G., M. Beckson, P. H. Lu, K. H. Nuechterlein, N. Edwards, J. Mintz: Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*. 58. 461-465 (2001)
- 184 Benes, F. M.: Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. *Schizophrenia bulletin*. 15. 585-593 (1989)
- 185 Fuster, J. M.: Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*. 395. 51-57 (1999)
- 186 Hinks, G. L., R. J. Franklin: Delayed changes in growth factor gene expression during slow remyelination in the CNS of aged rats. *Molecular and cellular neurosciences*. 16. 542-556 (2000)
- 187 Decker, L., N. Picard-Riera, F. Lachapelle, A. Baron-Van Evercooren: Growth factor treatment promotes mobilization of young but not aged adult subventricular zone precursors in response to demyelination. *Journal of neuroscience research*. 69. 763-771 (2002)
- 188 Goldbaum, O., C. Richter-Landsberg: Stress proteins in oligodendrocytes: differential effects of heat shock and oxidative stress. *Journal of neurochemistry*. 78. 1233-1242 (2001)
- 189 Jelinski, S. E., J. Y. Yager, B. H. Juurlink: Preferential injury of oligodendroblasts by a short hypoxic-ischemic insult. *Brain research*. 815. 150-153 (1999)
- 190 Bartzokis, G.: Schizophrenia: breakdown in the well-regulated lifelong process of brain development and maturation. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 27. 672-683 (2002)
- 191 Bartzokis, G., K. H. Nuechterlein, P. H. Lu, M. Gitlin, S. Rogers, J. Mintz: Dysregulated brain development in adult men with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*. 53. 412-421 (2003)
- 192 DeLisi, L. E., M. Sakuma, W. Tew, M. Kushner, A. L. Hoff, R. Grimson: Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry research*. 74. 129-140 (1997)

- 193 Curtis, V. A., J. van Os, R. M. Murray: The Kraepelinian dichotomy: evidence from developmental and neuroimaging studies. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 12. 398-405 (2000)
- 194 Berrettini, W. H.: Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Biological psychiatry*. 48. 531-538 (2000)
- 195 Bogerts, B., J. Hantsch, M. Herzer: A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics. *Biological psychiatry*. 18. 951-969 (1983)
- 196 Li, H., Y. Lu, H. K. Smith, W. D. Richardson: Olig1 and Sox10 interact synergistically to drive myelin basic protein transcription in oligodendrocytes. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 27. 14375-14382 (2007)
- 197 Ligon, K. L., S. Kesari, M. Kitada, T. Sun, H. A. Arnett, J. A. Alberta, D. J. Anderson, C. D. Stiles, D. H. Rowitch: Development of NG2 neural progenitor cells requires Olig gene function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103. 7853-7858 (2006)
- 198 Rowitch, D. H.: Glial specification in the vertebrate neural tube. *Nature reviews. Neuroscience*. 5. 409-419 (2004)
- 199 Marshall, C. A., B. G. Novitsch, J. E. Goldman: Olig2 directs astrocyte and oligodendrocyte formation in postnatal subventricular zone cells. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 25. 7289-7298 (2005)
- 200 Rhee, W., S. Ray, H. Yokoo, M. E. Hoane, C. C. Lee, A. M. Mikheev, P. J. Horner, R. C. Rostomily: Quantitative analysis of mitotic Olig2 cells in adult human brain and gliomas: implications for glioma histogenesis and biology. *Glia*. 57. 510-523 (2009)
- 201 Zhou, Q., D. J. Anderson: The bHLH transcription factors OLIG2 and OLIG1 couple neuronal and glial subtype specification. *Cell*. 109. 61-73 (2002)
- 202 Fukuda, S., T. Kondo, H. Takebayashi, T. Taga: Negative regulatory effect of an oligodendrocytic bHLH factor OLIG2 on the astrocytic differentiation pathway. *Cell death and differentiation*. 11. 196-202 (2004)
- 203 Zhao, J. W., R. Raha-Chowdhury, J. W. Fawcett, C. Watts: Astrocytes and oligodendrocytes can be generated from NG2+ progenitors after acute brain injury: intracellular localization of oligodendrocyte transcription factor 2 is associated with their fate choice. *The European journal of neuroscience*. 29. 1853-1869 (2009)
- 204 Cassiani-Ingoni, R., T. Coksaygan, H. Xue, S. A. Reichert-Scriver, H. Wiendl, M. S. Rao, T. Magnus: Cytoplasmic translocation of Olig2 in adult glial progenitors marks the generation of reactive astrocytes following autoimmune inflammation. *Experimental neurology*. 201. 349-358 (2006)
- 205 Fancy, S. P., C. Zhao, R. J. Franklin: Increased expression of Nkx2.2 and Olig2 identifies reactive oligodendrocyte progenitor cells responding to demyelination in the adult CNS. *Molecular and cellular neurosciences*. 27. 247-254 (2004)
- 206 Mason, J. L., J. E. Goldman: A2B5+ and O4+ Cycling progenitors in the adult forebrain white matter respond differentially to PDGF-AA, FGF-2, and IGF-1. *Molecular and cellular neurosciences*. 20. 30-42 (2002)

- 207 Gensert, J. M., J. E. Goldman: Endogenous progenitors remyelinate demyelinated axons in the adult CNS. *Neuron*. 19. 197-203 (1997)
- 208 Di Bello, I. C., M. R. Dawson, J. M. Levine, R. Reynolds: Generation of oligodendroglial progenitors in acute inflammatory demyelinating lesions of the rat brain stem is associated with demyelination rather than inflammation. *Journal of neurocytology*. 28. 365-381 (1999)
- 209 Chang, A., A. Nishiyama, J. Peterson, J. Prineas, B. D. Trapp: NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells in adult human brain and multiple sclerosis lesions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 20. 6404-6412 (2000)
- 210 Wolswijk, G.: Oligodendrocyte precursor cells in the demyelinated multiple sclerosis spinal cord. *Brain : a journal of neurology*. 125. 338-349 (2002)
- 211 Talbott, J. F., D. N. Loy, Y. Liu, M. S. Qiu, M. B. Bunge, M. S. Rao, S. R. Whitemore: Endogenous Nkx2.2+/Olig2+ oligodendrocyte precursor cells fail to remyelinate the demyelinated adult rat spinal cord in the absence of astrocytes. *Experimental neurology*. 192. 11-24 (2005)
- 212 Sokolov, B. P.: Oligodendroglial abnormalities in schizophrenia, mood disorders and substance abuse. Comorbidity, shared traits, or molecular phenocopies? *Int J Neuropsychopharmacol*. 10. 547-555 (2007)
- 213 Banasr, M., G. W. Valentine, X. Y. Li, S. L. Gourley, J. R. Taylor, R. S. Duman: Chronic unpredictable stress decreases cell proliferation in the cerebral cortex of the adult rat. *Biological psychiatry*. 62. 496-504 (2007)
- 214 Czeh, B., J. I. Muller-Keuker, R. Rygula, N. Abumaria, C. Hiemke, E. Domenici, E. Fuchs: Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 32. 1490-1503 (2007)
- 215 Grundt, I. K., H. Nyland: Activation of cultured glial cells by amitriptyline and platelet activating factor. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*. 8. 1015-1020 (1994)
- 216 Bal-Klara, A.: Effects of some antidepressant drugs on the activity of glial cell enzymes in culture. *European journal of pharmacology*. 161. 231-235 (1989)
- 217 Steiner, J., Z. Sarnyai, S. Westphal, T. Gos, H. G. Bernstein, B. Bogerts, G. Keilhoff: Protective effects of haloperidol and clozapine on energy-deprived OLN-93 oligodendrocytes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 261(7). 477-82 (2011)
- 218 Mosebach, J., G. Keilhoff, T. Gos, K. Schiltz, L. Schoeneck, H. Dobrowolny, C. Mawrin, S. Muller, M. L. Schroeter, H. G. Bernstein, B. Bogerts, J. Steiner: Increased nuclear Olig1-expression in the pregenual anterior cingulate white matter of patients with major depression: A regenerative attempt to compensate oligodendrocyte loss? *Journal of psychiatric research*. 47. 1069-1079 (2013)
- 219 McEwen, B. S., A. M. Magarinos: Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Human psychopharmacology*. 16. S7-S19 (2001)
- 220 Wellman, C. L.: Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. *Journal of neurobiology*. 49. 245-253 (2001)

- 221 Conrad, C. D., J. E. LeDoux, A. M. Magarinos, B. S. McEwen: Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behavioral neuroscience*. 113. 902-913 (1999)
- 222 Kusakawa, S., K. Nakamura, Y. Miyamoto, A. Sanbe, T. Torii, J. Yamauchi, A. Tanoue: Fluoxetine promotes gliogenesis during neural differentiation in mouse embryonic stem cells. *Journal of neuroscience research*. 88. 3479-3487 (2010)
- 223 Banasr, M., R. S. Duman: Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS & neurological disorders drug targets*. 6. 311-320 (2007)
- 224 Duman, R. S., L. M. Monteggia: A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*. 59. 1116-1127 (2006)
- 225 Chen, F., T. M. Madsen, G. Wegener, J. R. Nyengaard: Imipramine treatment increases the number of hippocampal synapses and neurons in a genetic animal model of depression. *Hippocampus*. 20. 1376-1384 (2010)
- 226 Watanabe, Y., E. Gould, D. C. Daniels, H. Cameron, B. S. McEwen: Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *European journal of pharmacology*. 222. 157-162 (1992)
- 227 Anand, A., Y. Li, Y. Wang, J. Wu, S. Gao, L. Bukhari, V. P. Mathews, A. Kalnin, M. J. Lowe: Antidepressant effect on connectivity of the mood-regulating circuit: an FMRI study. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 30. 1334-1344 (2005)
- 228 Anand, A., Y. Li, Y. Wang, J. Wu, S. Gao, L. Bukhari, V. P. Mathews, A. Kalnin, M. J. Lowe: Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biological psychiatry*. 57. 1079-1088 (2005)
- 229 Yucel, K., M. C. McKinnon, R. Chahal, V. H. Taylor, K. Macdonald, R. Joffe, G. M. MacQueen: Anterior cingulate volumes in never-treated patients with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 33. 3157-3163 (2008)
- 230 Coyle, J. T., R. S. Duman: Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron*. 38. 157-160 (2003)
- 231 Nestler, E. J., M. Barrot, R. J. DiLeone, A. J. Eisch, S. J. Gold, L. M. Monteggia: Neurobiology of depression. *Neuron*. 34. 13-25 (2002)
- 232 Wong, M. L., F. O'Kirwan, J. P. Hannestad, K. J. Irizarry, D. Elashoff, J. Licinio: St John's wort and imipramine-induced gene expression profiles identify cellular functions relevant to antidepressant action and novel pharmacogenetic candidates for the phenotype of antidepressant treatment response. *Molecular psychiatry*. 9. 237-251 (2004)
- 233 Iwamoto, K., C. Kakiuchi, M. Bundo, K. Ikeda, T. Kato: Molecular characterization of bipolar disorder by comparing gene expression profiles of postmortem brains of major mental disorders. *Molecular psychiatry*. 9. 406-416 (2004)
- 234 Watanabe, M., Y. Toyama, A. Nishiyama: Differentiation of proliferated NG2-positive glial progenitor cells in a remyelinating lesion. *Journal of neuroscience research*. 69. 826-836 (2002)

- 235 Hoistad, M., D. Segal, N. Takahashi, T. Sakurai, J. D. Buxbaum, P. R. Hof: Linking white and grey matter in schizophrenia: oligodendrocyte and neuron pathology in the prefrontal cortex. *Frontiers in neuroanatomy*. 3. 9 (2009)
- 236 Mitkus, S. N., T. M. Hyde, R. Vakkalanka, B. Kolachana, D. R. Weinberger, J. E. Kleinman, B. K. Lipska: Expression of oligodendrocyte-associated genes in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 98. 129-138 (2008)
- 237 Niu, J., F. Mei, N. Li, H. Wang, X. Li, J. Kong, L. Xiao: Haloperidol promotes proliferation but inhibits differentiation in rat oligodendrocyte progenitor cell cultures. *Biochemistry and cell biology*. 88. 611-620 (2010)
- 238 Fang, F., H. Zhang, Y. Zhang, H. Xu, Q. Huang, A. Adilijiang, J. Wang, Z. Zhang, D. Zhang, Q. Tan, J. He, L. Kong, Y. Liu, X. M. Li: Antipsychotics promote the differentiation of oligodendrocyte progenitor cells by regulating oligodendrocyte lineage transcription factors 1 and 2. *Life sciences*. 93. 429-434 (2013)
- 239 Steiner, J., Z. Sarnyai, S. Westphal, T. Gos, H. G. Bernstein, B. Bogerts, G. Keilhoff: Protective effects of haloperidol and clozapine on energy-deprived OLN-93 oligodendrocytes. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 261. 477-482 (2011)
- 240 Zhang, Y., H. Zhang, L. Wang, W. Jiang, H. Xu, L. Xiao, X. Bi, J. Wang, S. Zhu, R. Zhang, J. He, Q. Tan, D. Zhang, J. Kong, X. M. Li: Quetiapine enhances oligodendrocyte regeneration and myelin repair after cuprizone-induced demyelination. *Schizophrenia research*. 138. 8-17 (2012)
- 241 Kimoto, S., A. Okuda, M. Toritsuka, T. Yamauchi, M. Makinodan, H. Okuda, K. Tatsumi, Y. Nakamura, A. Wanaka, T. Kishimoto: Olanzapine stimulates proliferation but inhibits differentiation in rat oligodendrocyte precursor cell cultures. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 35. 1950-1956 (2011)

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr.med. Johann Steiner für die Überlassung des sehr interessanten Themas, die hervorragende Betreuung, die Motivation, sowie für die Korrektur und die konstruktiven Anmerkungen bei der Erstellung dieser Dissertationsschrift und allen wissenschaftlichen Veröffentlichung.

Ich danke Herrn Prof. Dr.med. B. Bogerts für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie anfertigen zu können, sowie für die Hilfestellung bei der Bearbeitung der Thematik.

Desweiteren danke ich den Herren Professoren für die Unterstützung bei der Realisierung des Doktorandenstipendiums sowie meiner Kongressteilnahmen, insbesondere beim CINP in Stockholm.

Bei Herrn Prof. Dr. H.G. Bernstein möchte ich mich für die freundliche Aufnahme in das Labor-Team und die zahlreichen hilfreichen Diskussionen bedanken.

Mein Dank gilt insbesondere auch Frau Jerzykiewicz, Frau Paelchen und Frau Dipl. Ing. Stauch für die Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der immunhistochemischen Färbungen, sowie Frau Meyer-Lotz für die Unterstützung bei der Auswahl und Auswertung der Hirnschnitte. Herrn Dipl-Ing. Henrik Dobrowolny danke ich für sein Engagement bei der Datenauswertung. Ein großes Dankeschön gilt Frau Susan Müller, die mir bei vielen praktischen Fragestellungen der Auswertung eine große Stütze war. Dem gesamten Team des Labors für Experimentelle Psychiatrie möchte ich für das freundschaftliche Arbeitsklima und die auerordentliche Hilfsbereitschaft herzlich danken.

Im Übrigen bedanke ich mich bei allen Beteiligten der medizinischen Fakultät, für die Förderung meiner Forschungsarbeit mittels Doktorandenstipendium im Rahmen der Leistungsorientierten Mittelvergabe.

Meinen besonderen Dank möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder aussprechen, die mich in meinen Vorhaben immer unterstützt und bestärkt haben. Ich danke insbesondere meinem Freund Stephan Bernhardt für die Durchsicht dieser Arbeit und den Rückhalt in jeder Lebenslage, sowie meiner Staatsexamen-Lerngruppe Steffi, Tina und Til für die Motivation über die vielen Jahre.

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Erhöhte Zelldichten Olig1-immunpositiver Oligodendrozyten im Marklager des anterioren Gyrius cinguli bei unipolar depressiver Störung“

in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr.med. J. Steiner und Herrn Prof. Dr.med. B. Bogerts

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Heidelberg, den 06.06.2014



---

Jennifer Mosebach

## **Darstellung des Bildungsweges**

### **Persönliche Daten**

---

Name	Jennifer Mosebach
Adresse	Im Weiher 91 69121 Heidelberg
Geburtsdatum	28.01.1986 (28)
Geburtsort	Magdeburg
Familienstand	ledig, keine Kinder

### **Akademische und schulische Ausbildung**

---

01/2012 - 09/2012	Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Magdeburg mit Stipendium des Referates für Forschung
10/2005 - 11/2011	Medizinstudium, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
08/2002 - 06/2003	Auslandsaufenthalt an der Preston Highschool, USA
1992 – 2005	Grundschule und Gymnasien in Magdeburg

### **Berufserfahrung und Praktika**

---

Seit 10/2013	Assistenzärztin der Abteilung Radiologie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) Heidelberg
10/2012 – 09/2013	Assistenzärztin der Medizinischen Klinik I für Gastroenterologie, Nephrologie und Angiologie, Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Halle/Saale
2010 – 2011	Praktisches Jahr: Universitätsklinikum Magdeburg (Anästhesiologie und Intensivtherapie), Harzklinikum Wernigerode- Blankenburg (Innere Medizin), Hospital Regional Concepción, Chile mit DAAD- ISAP- Stipendium (Chirurgie)

## Veröffentlichungen und wissenschaftliche Leistungen

### **Publikation**

**Mosebach J**, Keilhoff G, Gos T, Schiltz K, Schoeneck L, Dobrowolny H, Mawrin C, Müller S, Schroeter ML, Bernstein HG, Bogerts B, Steiner J. Increased nuclear Olig1-expression in the pregenual anterior cingulate white matter of patients with major depression: a regenerative attempt to compensate oligodendrocyte loss? J Psychiatr Res. 2013 Aug; 47 (8): 1069-79.

### **Posterbeiträge**

Vorstellung der Forschungsergebnisse während der Mitteldeutschen Psychiatrietage 09/2011 sowie beim CINP (International College of Neuropsychopharmacology)-Kongress 06/2012 in Stockholm:

**Mosebach J**, Meyer-Lotz G, Dobrowolny H, Bogerts B, Steiner J. Vermehrung Olig1-immunpositiver Oligodendrozyten im Marklager des anterioren Gyrus cinguli bei Unipolarer Depression. Abstractband zu den Mitteldeutschen Psychiatrietagen 2011:S.78.

**Mosebach J**, Meyer-Lotz G, Dobrowolny H, Bernstein H-G, Bogerts B, Steiner J. Olig 1-immunoreactive oligodendrocytes are elevated in the white matter of the anterior cingulate gyrus in patients with major depressions. Programmband 28. CINP World Congress of Neuropsychopharmacology 2012: S.97.

Heidelberg, den 06.06.2014



---

Jennifer Mosebach