

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte (Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Heinz)

**Pathogenetische Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen:
Von der Neuropathologie zum Neuroimaging**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach
Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Peter Kalus

geboren am 31. Januar 1963 in Bottrop/Westfalen

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

eingereicht am: 7. Dezember 2005

Gutachter:

1. Prof. Dr. Peter Falkai, Homburg/Saar

2. Prof. Dr. Hans Förstl, München

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	3
2. Originalarbeiten	7
2.1 Alzheimer's disease: areal and laminar pathology in the occipital isocortex	7
2.2 Cortical layer I changes in schizophrenia: a marker for impaired brain development?	8
2.3 Inhibitory cartridge synapses in the anterior cingulate cortex of schizophrenics	9
2.4 The dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons in schizophrenic patients	10
2.5 Cell-type specific alterations of cortical interneurons in schizophrenic patients	11
2.6 Volumetry and diffusion tensor imaging of hippocampal subregions in schizophrenia	12
2.7 New evidence for involvement of the entorhinal region in schizophrenia: a combined MRI volumetric and DTI study	13
2.8 The amygdala in schizophrenia: a trimodal MRI study	14
2.9 Differentiating hippocampal subregions by means of quantitative magnetization transfer and relaxometry: preliminary results	15
2.10 Examining the gateway to the limbic system with diffusion tensor imaging: the perforant pathway in dementia	16
3. Diskussion	17
4. Zusammenfassung	26
5. Literatur	28
6. Danksagung	31
7. Eidesstattliche Erklärung	32

4. Zusammenfassung

Die pathophysiologischen Grundlagen der wichtigsten psychiatrischen Krankheiten sind trotz ihrer bereits über hundertjährigen Forschungsgeschichte bis heute nicht suffizient aufgeklärt. Insbesondere sind viele der mit den traditionellen neuropathologischen Methoden bei psychiatrischen Erkrankungen erhobenen hirnstrukturellen Befunde noch immer umstritten.

In den im ersten Teil dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen wurden neue Techniken zum Nachweis histopathologischer Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz und der Schizophrenie entwickelt. Bei der Alzheimer-Demenz konnte mit Hilfe von selektiven Silberimprägnationsmethoden zur Darstellung der intraneuronalen und extracellulären pathologischen Proteinablagerungen eine areal-, schicht- und zelltypspezifische Pathoarchitektur verschiedener corticaler Regionen gezeigt werden. Bei der Schizophrenie ermöglichte die Anwendung spezieller immunocytochemischer Methoden und der Golgi-Technik zur Darstellung insbesondere der dendritischen Faserfortsätze von Nervenzellen den Nachweis charakteristischer Veränderungen von Interneuronen und Pyramidenzellen. Die Befunde unterstützen die Entwicklungsstörungshypothese zur Pathogenese der Schizophrenie.

Viele der methodenimmanenten Nachteile neuropathologischer Untersuchungen können durch den Einsatz neuer struktureller MRI-Methoden kompensiert werden. Im zweiten Teil der in dieser Arbeit vorgestellten Studien wurden daher die klinische Anwendbarkeit, die diagnostische Aussagekraft und die pathophysiologischen Implikationen von MRI-Volumetrie, Diffusion Tensor Imaging (DTI) und Magnetisierungstransfer (MTI) für die Schizophrenie und die Alzheimer-Demenz untersucht. Schizophrene Patienten zeigten signifikant veränderte Werte der DTI- und MTI-Parameter in verschiedenen limbischen Arealen, während sich deren volumetrische Daten im Vergleich mit Kontrollprobanden nicht unterschieden. Damit scheinen die Modalitäten DTI und MTI hinsichtlich ihrer diagnostischen Sensitivität der MRI-Volumetrie überlegen zu sein. Bei Patienten mit dementiellen Frühstadien waren die DTI-Werte in mediotemporalen Hirnregionen diagnostisch aussagekräftiger als volumetrische Daten. DTI hat somit das Potential zu einem wichtigen diagnostischen Instrument zur Detektion früher und möglicherweise sogar präklinischer Stadien der Alzheimer-Demenz.

Der in früheren Jahren weitgehend der Neuropathologie vorbehaltene Nachweis hirnstruktureller Veränderungen bei psychiatrischen Erkrankungen wird dank der neuen strukturellen MRI-Techniken zunehmend mit Hilfe der *in vivo* anwendbaren Neuroimaging-Methoden möglich. Die vorgestellten Befunde machen deutlich, dass in der psychiatrischen Forschung in naher Zukunft mit einem weiteren Zusammenwachsen dieser beiden Forschungsbereiche und dadurch mit weiteren Fortschritten bei der Aufklärung der komplexen Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen wie der Schizophrenie und der Alzheimer-Demenz zu rechnen ist.

6. Danksagung

Herrn Professor Dr. H. Braak, Institut für Klinische Neuroanatomie der Universität Frankfurt am Main, danke ich sehr herzlich für die engagierte Betreuung meiner Untersuchungen zur Alzheimer-Demenz und für die exzellente Einführung in das faszinierende Gebiet der Neuropathologie der degenerativen Hirnerkrankungen.

Herrn Professor Dr. H. Beckmann, Direktor der Universitäts-Nervenlinik Würzburg, bin ich zu Dank verpflichtet für seinen vielfachen Beistand bei der Durchführung der neuropathologischen Studien zur Schizophrenie. Weiterer Dank geht an Herrn Dr. D. Senitz, Neurobiologisches Labor der Universitäts-Nervenlinik Würzburg, für seine stets hilfsbereite Beratung beim histologischen Teil meiner Arbeiten.

Herrn Dr. W. Zuschratter, Leibniz Institut für Neurobiologie, Leipzig, danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit bei der Entwicklung der computergestützten Auswertungsmethoden für histologische Präparate.

Herrn Professor Dr. W. K. Strik, Direktor der Psychiatrischen Universitätsklinik Bern, und den Oberärzten und Assistenten seiner Klinik danke ich für die Mithilfe bei der Patientenrekrutierung und beim klinischen Teil der MRI-Untersuchungen.

Herrn Professor Dr. G. Schroth, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Universität Bern, bin ich zu Dank verpflichtet für die grosszügige Unterstützung bei der Durchführung meiner Forschungsvorhaben und die vorzügliche Beratung in allen neuroradiologischen Fragen.

Herrn Diplom-Physiker C. Kiefer, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Universität Bern, danke ich für zahlreiche fruchtbare kritische Diskussionen im Zusammenhang mit den MRI-Protokollen sowie für die kompetente Hilfe bei der Auswertung der MRI-Daten.

Herrn Professor Dr. A. Heinz, Direktor der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité, Campus Mitte, danke ich sehr herzlich für seine Förderung und Unterstützung bei der Durchführung meiner neuen MRI-Projekte.

7. Eidesstattliche Erklärung

nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 5. Dezember 2005

(Dr. Peter Kalus)