

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. Helmut Beckmann

**Die Konzentration von
Cu/Zn- und Mn-Superoxiddismutase
in humanem Hirngewebe von Patienten mit
Schizophrenie beziehungsweise unipolarer Depression**

Eine post mortem Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Dorothea Thiemeyer
aus Stuttgart

Würzburg, April 2006

Referent: Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Peter Riederer

Koreferent: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

Dekan: Prof. Dr. med. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2006

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Schizophrenie	1
1.1.1 Definition und geschichtlicher Überblick	1
1.1.2 Klinik und Verlauf	1
1.1.3 Epidemiologie und perinatale Phänomene	2
1.1.4 Neurobiologie	3
1.1.5 Die Radikaltheorie der Schizophrenie	7
1.2 Affektive Störungen	12
1.2.1 Definition und geschichtlicher Überblick	12
1.2.2 Klinik und Verlauf	12
1.2.3 Epidemiologie	13
1.2.4 Neurobiologie	13
1.2.5 Die Radikaltheorie der affektiven Störungen	17
1.3 Die Radikaltheorie	20
1.3.1 Freie Radikale – eine Definition	20
1.3.2 Sauerstoffradikale und ihre Entstehungsmechanismen	20
1.3.3 Stickstoffmonoxid	23
1.3.4 Übergangsmetalle	23
1.3.5 Antioxidative Verteidigungssysteme	23
1.3.6 Toxizität freier Radikale	26
1.3.7 Oxidativer Streß und das zentrale Nervensystem	27
1.4 Fragestellung	28
2. MATERIAL UND METHODEN	29
2.1 Material	29
2.1.1 Gewebe	29
2.1.2 Chemikalien	30
2.1.3 Geräte	31

2.2 Methode	31
2.2.1 Herstellung des Gewebehomogenats	31
2.2.2 Proteinbestimmung im Gewebehomogenat	32
2.2.3 Messung der Kupfer/Zink-Superoxiddismutase	32
2.2.4 Messung der Mangan-Superoxiddismutase	33
2.2.5 Datenauswertung	34
3. ERGEBNISSE	36
3.1 Cu/Zn-SOD- und Mn-SOD-Konzentrationen bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen	36
3.1.1 Vergleich der Cu/Zn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Schizophrenie mit der Kontrollgruppe	36
3.1.2 Vergleich der Mn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Schizophrenie mit der Kontrollgruppe	37
3.1.3 Vergleich der Cu/Zn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Depression mit der Kontrollgruppe	38
3.1.4 Vergleich der Mn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Depression mit der Kontrollgruppe	40
3.1.5 Vergleich der Cu/Zn-SOD-Konzentration der beiden Indexgruppen Depression und Schizophrenie	40
3.1.6 Vergleich der Mn-SOD-Konzentration der beiden Indexgruppen Depression und Schizophrenie	42
3.2 Unabhängige Einflußfaktoren	43
3.2.1 Korrelationen	43
3.2.2 Neuroleptikatherapie	44
3.2.3 Medikation mit Antidepressiva	44
4. DISKUSSION	45
4.1 Superoxiddismutase-Konzentrationen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen	45

4.2 Superoxiddismutase-Konzentrationen bei Patienten mit Depressionen	50
4.3 Superoxiddismutase-Konzentrationen im Vergleich der beiden Erkrankungsgruppen miteinander	55
4.4 Unabhängige Einflußfaktoren	57
4.5 Therapeutischer Ausblick	60
4.6 Methodenkritik	62
5. ZUSAMMENFASSUNG	63
LITERATURVERZEICHNIS	66
ANHANG	96

1. Einleitung

1.1 Schizophrenie

1.1.1 Definition und geschichtlicher Überblick

„Die schizophrenen Störungen sind durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affektivität gekennzeichnet. Die Klarheit des Bewußtseins und die intellektuelle Fähigkeit sind in der Regel nicht beeinträchtigt. Im Laufe der Zeit können sich gewisse kognitive Defizite entwickeln.“ (WHO, 1992)

1898 wurde von Emil Kraepelin dieses Krankheitsbild unter dem Krankheitsbegriff „Dementia praecox“ [vorzeitiger degenerativer dementieller Prozeß] zusammengefaßt. 1911 prägte der Schweizer Psychiater Eugen Bleuler den Begriff „Schizophrenie“ („Spaltungsirresein“, „schizo“ = ich spalte, „phren“ = Geist). Einen Versuch, die Diagnostik der Erkrankung zu operationalisieren, stellte die von Kurt Schneider 1967 vorgenommene Einteilung in Symptome ersten und zweiten Ranges dar. Daran orientiert sich das heute gebräuchliche Diagnosesystem der *International Classification of Disease* (ICD-10, WHO, 1992) ebenso wie die Klassifikation in „positive“ und „negative“ Symptome (Jackson, 1889; Andreasen, 1982; Zubin, 1985). Dem steht die Aufteilung von Karl Leonhard (1964) gegenüber, der die endogenen Psychosen in sechs nosologische Hauptgruppen unterteilt.

1.1.2 Klinik und Verlauf

Die schizophrenen Erkrankungen zeigen ein heterogenes Erscheinungsbild. Dies würdigte E. Bleuler, indem er von der „Gruppe der Schizophrenien“ sprach (Bleuler, 1979).

Akustische Halluzinationen, wahnhaftes Denken und Erleben, Ich-Störungen und Störungen des Denkens können als „Positivsymptome“ zusammengefaßt werden (McGlashan und Fenton, 1992). Dem stehen Symptome gegenüber, die eher auf Verhaltensdefizite hinweisen und deshalb unter dem Begriff der Minussymptomatik subsumiert werden. Dazu gehört u. a. Entschluß- und Antriebslosigkeit, sozialer Rückzug und Affektarmut (Andreasen, 1982). Die ICD-10 unterteilt in den „paranoid-

halluzinatorischen“ Typ, den „hebephrenen“ Typ, den „katatonen“ Typ, den „Residualtyp“ und die „Schizophrenia simplex“ (WHO, 1992).

61% der Schizophrenien können ein akutes/perakutes Einsetzen der psychotischen Erstmanifestation in den ersten Tagen zeigen. Im Gesamtverlauf betrachtet verlaufen zwei Drittel wellenförmig zur Remission oder schubweise zu meist leichten Residuen und ein Drittel einfach gradlinig progredient zu meist stärkeren Defektsyndromen (Huber et al., 1979; Jablensky et al., 1992). Sowohl im akuten als auch im Residualzustand ist ein erhöhtes Suizidrisiko verzeichnet worden (Mortensen and Juel, 1993).

Seit 1952 scheint sich zwar durch gezielte antipsychotische Pharmakotherapie die Gesamtprognose der Schizophrenie entschieden verbessert zu haben, jedoch vernehmen immer noch mehr als 50% der Erkrankungen einen ungünstigen Verlauf mit Rezidiven und Residualsymptomatik (McGlashan, 1988; Marneros et al., 1991).

Andere Klassifikationssysteme wie z. B. die von Karl Leonhard, der innerhalb der Schizophrenien ätiologisch unterschiedliche Formen sieht, beobachten einen schleichend progredienten Verlauf für die systematischen und einen remittierend oder periodischen Verlauf für die unsystematischen Schizophrenien (Leonhard, 1957).

1.1.3 Epidemiologie und perinatale Phänomene

Die Prävalenz der Schizophrenien liegt bei 0,5% bis 1% und die Inzidenz bei 0,05% bis 0,1%. Die Prävalenz unterscheidet sich in verschiedenen Ländern trotz unterschiedlichem sozialem und kulturellem Hintergrund nur unwesentlich (Häfner, 1993; Rey and Thurn, 1994).

Frauen und Männer erkranken gleich häufig an Schizophrenie. Das Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei ca. 25 Jahren und bei Männern bei ca. 20 Jahren. Einzelne Subtypen weisen jedoch unterschiedliche Erstmanifestationsalter auf. Der Häufigkeitsgipfel des paranoid-halluzinatorischen Typs liegt beispielsweise im vierten Lebensjahrzehnt, der des hebephrenen Typs im Jugendalter (Häfner et al., 1991; Riecher et al., 1991).

In der Diskussion um die Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie werden sowohl genetische Vulnerabilitätsfaktoren als auch umweltbedingte Einflüsse intrauterin und perinatal (z. B. Geburtskomplikationen) genannt (McDonald et al., 2000; Boog et al.,

2003). Intrauterine Schädigungen können z. B. Infektionen und Noxen sein, die Fehlentwicklungen bestimmter Gehirnregionen hervorrufen können (Kendell et al. 1990; Beckmann und Jakob, 1994; Battle et al., 1999). Diese Einflüsse lassen sich bestimmten Untergruppen der Schizophrenie (nach Leonhard klassifiziert) zuordnen. So wurden bei Müttern von Patienten mit einer systematischen Schizophrenie signifikant häufiger Schwangerschaftsinfektionen im zweiten Trimenon und Geburtskomplikationen festgestellt als bei Müttern von Patienten mit einer unsystematischen, eher genetisch determinierten Schizophrenie (Franzek und Beckmann, 1993; Stöber et al., 1994).

Desweiteren findet sich eine Häufung der Geburten von schizophrenen Patienten in den Winter- und Frühjahrsmonaten (Pulver et al., 1983; Sham, 1992; Davies et al., 2003a). Diese Häufung an Geburten zeigt sich wiederum v. a. in der Gruppe der systemischen Schizophrenien (Beckmann und Franzek, 1992). Der vierte und fünfte Entwicklungsmonat der Fetalperiode dieser Patienten lag somit in der zu Viruserkrankungen prädisponierenden kalten Jahreszeit. Im Gegensatz dazu wurde bei der Gruppe der unsystematischen Schizophrenien in diesen Monaten ein Geburtendefizit beobachtet (Franzek und Beckmann, 1993, 1996; Stöber et al., 1994). Bei Embryonen mit hohem genetischen Risiko für Schizophrenien sind Fehlgeburt und Totgeburt besonders häufig, wenn zusätzliche schädigende Umwelteinflüsse auf die „vulnerablen“ Föten in der kritischen Zeit der Gestation einwirken (Franzek und Beckmann, 1996).

1.1.4 Neurobiologie

1.1.4.1 Genetische Einflüsse

Im multifaktoriellen Entstehungsmodell vermutet man heute eine polygene Erbanlage mit unvollständiger Penetranz. Die Hinweise auf eine genetische Grundlage basieren auf Familien-, Zwillings- und Adoptivstudien (Propping, 1989; Holzmann u. Matthyse, 1990; Gottesmann, 1993; Häfner et al., 1995).

Die Morbidität für eine Erkrankung in betroffenen Familien liegt deutlich höher als in der Durchschnittsbevölkerung. Angehörige ersten Grades haben ein Risiko von etwa 10%, ebenfalls an einer Schizophrenie zu erkranken. Das Risiko sinkt bei Angehörigen

zweiten Grades auf 5%. Sind beide Elternteile erkrankt, erhöht sich das Risiko auf 40% für die Kinder (Propping, 1989; Holzmann u. Matthyse, 1990; Gottesmann, 1993).

Zwillingsstudien zeigen eine viermal höhere Konkordanzziffer eineiiger Zwillinge gegenüber zweieiigen Zwillingen. Andererseits zeigt die nicht seltene Diskordanz bei eineiigen Zwillingen, daß somatische, psychische und soziale Faktoren eine Rolle für die Manifestation der Erkrankung spielen (Häfner et al., 1995).

Adoptivstudien zeigen, daß das Erkrankungsrisiko für adoptierte Kinder, die von schizophrenen Eltern stammen, größer ist als für adoptierte Kinder, die bei schizophrenen Adoptiveltern leben (Kendler und Gruenberg 1984; Häfner, 1993; Gottesmann, 1993).

Verschiedene Genloci auf unterschiedlichen Chromosomen (5, 6, 9, 11, 15, 18, 19, 21, X) werden in der Literatur diskutiert (Sherrington et al., 1988; Crow et al., 1989; Kandel et al., 1991; Kendler und Diehl, 1993; Goodman, 1994; Freedman et al., 1997; Straub et al., 1997; DeLisi, 2000; Stöber et al., 2000).

In Zwillingsstudien läßt sich für unsystematische Schizophrenien (Klassifikation nach Leonhard) eine signifikant höhere genetische Determination feststellen als für systematische Schizophrenien (Franzek und Beckmann, 1998).

Der Einfluß hereditärer Faktoren bei den unsystematischen Schizophrenien konnte am Beispiel der periodischen Katatonie mittels einer genomweiten Kopplungsanalyse bestätigt werden (Stöber et al., 1995, 2000, 2002).

1.1.4.2 Morphologische Veränderungen

Post mortem Studien beschreiben Gehirne mit geringerem Gewicht und schwach angelegtem Frontalcortex bei Schizophrenen (Beckmann et al., 1994). Histologisch sind Zellausfälle im mediodorsalen Thalamuskern nachgewiesen (Treff WM, 1971; Bogerts et al, 1985; Pakkenberg, 1990). In der parahippocampalen Regio entorhinalis und weiteren zentralen limbischen Strukturen sowie in dem Frontallappen zeigen sich zytoarchitektonische Veränderungen wie z. B. Parenchymverlust, pathologische Zellanordnungen oder verminderte Nervenzellanzahl, die auf eine neuronale Migrationsstörung hinweisen könnten (Jakob und Beckmann, 1986; Falkai et al., 1988; Senitz et al., 1991; Akbarian et al., 1993a). Morphologische Veränderungen in *post*

mortem Studien werden u.a. im Hippocampus (Kovelman u. Scheibel, 1984; Bogerts et al., 1990; Conrad et al., 1991) und im Gyrus cinguli beschrieben (Benes et al., 1985).

In der Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen sich Erweiterungen der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels (Jones et al., 1994; Wolkin et al., 1998; McCarley et al., 1999). Signifikante Defizite der grauen Substanz im linken Gyrus temporalis superior, im Gyrus cinguli anterior und Gyrus frontalis medialis sowie in der weißen Substanz des linken Temporallappens bis hin zum Frontallappen sind beschrieben (Breier et al., 1992; Sigmundsson et al., 2001). Desweiteren werden Volumenverminderungen des Thalamus, bestimmter Teile des limbischen Systems (Corpus amygdala, Hippocampus, periventrikuläre Strukturen, Insula) und des Frontalkortex gemessen (Gross et al., 1988; Dauphinais et al., 1990; Huber et al., 1990; Jernigen et al., 1991; Breier et al., 1992; Andreasen et al., 1994; McCarley et al., 1999). Eine Volumenvergrößerung des Striatums in Relation zur Hemisphäre wird festgestellt (Beckmann et al., 1997), und eine Vergrößerung der grauen Substanz, die mit der „Plus-Symptomatik“ korreliert, wird in den Basalganglien gefunden (Sigmundsson et al., 2001). Es wird keine Korrelation von „atrophischen“ Prozessen des limbischen Systems und Krankheitsdauer nachgewiesen. Dies läßt auf ein Strukturdefizit limbischer Strukturen schließen, was schon vor dem Beginn der Krankheit bestanden haben könnte (Golden et al., 1981; Weinberger et al., 1982; Bogerts et al., 1987).

In bildgebenden Verfahren wie *regional cerebral blood flow* (rCBF) und *Single-Photon-Emissions-Computertomographie* (SPECT) zeigt sich eine relative Minderperfusion des frontalen Cortex (Buchsbaum u. Heier, 1983; Andreasen et al., 1992). Dieser Befund wird kontrovers diskutiert (Bermann et al., 1995; Sabri et al., 1997). Von Aktivitätsminderungen im frontalen Kortex bei dieser Untersuchungsart wird v. a. bei Patienten mit „Negativsymptomatik“ berichtet (Weinberger, 1986; Kahn u. Davis, 1995). Es zeigt sich eine negative Korrelation zwischen psychomotorischer Verarmung und zerebralem Blutfluß im vorderen Gyrus cinguli und medialen Frontallappen (Liddle et al., 1992). Diese „Hypofrontalität“ wurde mittels Positronenemissionstomographie (PET) in einigen Studien bestätigt (Bermann et al., 1992; Heiß, 1995; Weinberger et al., 1996; Maurer et al., 2001).

1.1.4.3 Neurotransmitter

Ein biologisches Modell zur Erklärung der Ätiologie schizophrener Psychosen ist das Dopamin-Modell (Carlsson u. Lindqvist, 1963). Das Modell diskutiert zum einen eine Überaktivität zentralnervöser dopaminerger Substanzen im mesolimbischen System, die zur Auslösung psychotischer Symptome führt. Zum anderen kann eine Hypersensibilität von postsynaptischen Dopaminrezeptoren (v. a. des Subtyps D2) eine vermehrte Aktivität des dopaminergen Systems auslösen (Davis et al., 1991; Seemann, 1993).

Als stützende Argumente für die Dopamin-Hypothese werden die klinischen Effekte antipsychotischer Medikamente und ihre relative Fähigkeit, D₂-Rezeptoren zu blockieren (Hales, 1993), die Provokation psychotischer Symptome durch L-DOPA (Davis et al. 1988) und die antipsychotische Wirkung des Reserpins angesehen (Snyder, 1994). Ebenso konnten schizophrenieähnliche Symptome mit Amphetaminen, die die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen, ausgelöst werden (Amphetaminpsychosen) (Griffith et al., 1972).

Die Diskrepanz zwischen Zeitdauer der neuroleptischen Blockade am Rezeptor und dem Wirkungseintritt kann mit der Dopaminhypothese jedoch nicht erklärt werden. Diese Latenz ergibt sich möglicherweise durch den Prozeß langfristiger adaptiver Veränderungen an der Zellmembran (Hales, 1993).

Eine Beteiligung des glutamatergen, cholinergen, serotonergen und gabaergen Systems wird ebenfalls diskutiert, so daß man eine Störung im komplexen System der Neurotransmitterwechselwirkungen annehmen könnte (Kornhuber u. Weller, 1994; Kane et al., 1996; Carlsson, 1998).

Ein Ungleichgewicht zwischen dopaminergen und glutamatergen System könnte z. B. durch ein primäres glutamaterges Defizit mit sekundärer Überfunktion des dopaminergen Systems entstehen (*Imbalancetheorie*). Eine Verringerung glutamaterger Neurone wurde bei vermehrter Atrophie im frontalen Cortex beschrieben (Carlsson, 1998). Ebenso finden sich gelegentlich erhöhte Glutamatrezeptorbindungsdichten in diesem Gebiet von ca. 10% und eine Verminderung der Glutamatkonzentration im Liquor (Carlsson et al, 1990).

1.1.5 Die Radikaltheorie der Schizophrenie

Freie Radikale werden häufig als ein Faktor in der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen wie z. B. M. Alzheimer (Götz et al, 1994; Gsell et al, 1995; Thome et al., 1997b; Retz et al, 1998), M. Parkinson (Götz et al., 1990, 1994; Koutsilieri et al., 2002; Grünblatt et al., 2004) und Amyotrophischer Lateralsklerose (Rosen et al., 1993; Götz et al., 1994) diskutiert.

Da oxidativer Streß multiple Schäden im zentralen Nervensystem (ZNS) verursachen kann, könnten freie Radikale durch Veränderungen der Membraneigenschaften, Störungen der Signaltransduktion und Schädigungen der Rezeptoreigenschaften auch zur Pathogenese der Schizophrenie beitragen (Lohr et al., 1995; Yao, 2001). Derartige Anomalien in Membranstrukturen und -funktionen werden in Neuronen bei Patienten mit schizophrener Psychose in verschiedenen Studien beschrieben (Kovelman und Scheibel, 1984; Horrobin et al., 1991, 1994).

Geht man von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese der Schizophrenie aus, können Studien über die Pathogenese nur Teilaspekte beleuchten und dienen als Bausteine zur Erklärung des komplexen Krankheitsgeschehens.

Das *Vulnerabilitäts-Streß-Modell* (Zubin, 1977) bietet einen Erklärungsansatz für die Entstehung der schizophrenen Psychosen. Genetische oder exogene Faktoren (zerebrale Schäden, Noxen, intrauterine/perinatale Schädigungen, psychosoziale Faktoren etc.) können beispielsweise zu hirnstrukturellen, neurophysiologischen oder biochemischen Veränderungen führen, die im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität zur Manifestation der Erkrankung prädisponieren. Wirken nun zusätzliche Faktoren (z. B. oxidativer Streß) ein, kann es zum Ausbruch der Psychose kommen (Beckmann u. Jakob, 1994; Möller et al., 1997; Bastine et al., 1998). Oxidativer Streß kann somit als ein biologischer Faktor in diesem Modell angesehen werden (Lohr, 1991; Jesberger und Richardson, 1991; McCreadie et al., 1995).

Um die Rolle des oxidativen Stresses in der Pathogenese der Schizophrenien besser zu verstehen, existieren Studien, die oxidativen Streß bei Patienten direkt oder indirekt nachweisen. Die meisten Messungen werden indirekt durch die Messung antioxidativer Enzyme oder Produkte der Lipidperoxidation vorgenommen, in der Annahme, daß

Veränderungen bei diesen oxidativen Streß widerspiegeln (Abdalla et al., 1986; Khan et al., 1997; Yao, 2001).

Eine Messung der Veränderungen aller drei antioxidativ wirksamen Enzyme [Superoxiddismutase (SOD), Glutathion-Peroxidase (GSH-Px) und Katalase (CAT)] in Erythrozyten von Patienten mit chronischer Schizophrenie zeigt eine erhöhte SOD-Aktivität, eine verminderte CAT-Aktivität und keine Veränderung in der GSH-Px-Aktivität im Vergleich zu den Kontrollpersonen (Reddy et al., 1991).

Desweiteren wird eine erhöhte SOD-Aktivität in Erythrozyten, Plasma oder Liquor von schizophrenen Patienten nachgewiesen und als intrinsische Antwort auf die erhöhte Radikalbildung gewertet (Abdalla et al., 1986; Reddy et al., 1991; Khan et al., 1997; Mukherjee et al., 1996; Mahaadik et al., 1996; Herken et al., 2001).

Es werden sowohl eine erhöhte (Khan et al., 1997; Zhou et al., 1999) als auch eine verminderte SOD-Aktivität bei schizophrenen Patienten ohne Neuroleptikamedikation im Rahmen der Erstmanifestation der Erkrankung beschrieben (Mukherjee et al., 1996). In letztgenannter Studie war die Durchschnittserkrankung wesentlich kürzer als in anderen Studien, was die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnte. Eine mögliche Erklärung für eine erhöhte SOD-Konzentration im Verlauf der Erkrankung könnte ein kompensatorischer Anstieg als Reaktion auf erhöhten oxidativen Streß sein (Mukherjee et al., 1996; Yao, 2001).

Studien zur Messung der Glutathion-Peroxidase (GSH-Px) zeigen unterschiedliche Ergebnisse und werden kontrovers diskutiert. So werden bei Patienten mit chronisch verlaufender Schizophrenie unter Neuroleptikatherapie sowie bei weiblichen Patienten mit Schizophrenie ohne Neuroleptikatherapie und bei Kindern mit psychotischen Symptomen eine verminderte GSH-Px-Aktivität festgestellt (Golse et al., 1978; Stoklasova et al., 1986; Abdalla et al., 1986). Im Gegensatz dazu beschreiben Kuloglu et al. 2002 eine erhöhte GSH-Px-Aktivität in Erythrozytenhämolysaten schizophrener Patienten. Die Unterschiede in der Zusammensetzung der Indexgruppen könnte u. a. diese Ergebnisse erklären.

Studien, die nur die CAT-Aktivität gemessen haben, berichten von einer Reduktion der CAT-Aktivität bei Schizophrenen im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Reddy et al., 1991, 1994). Eine erhöhte Anzahl von Lipidperoxidationsprodukten wird bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer ebenso wie bei unmedizierten Schizophrenen

am Beginn der Psychose festgestellt (Peet et al., 1995; McCreadie et al., 1995; Yao, 2001).

In zwei *post mortem* Studien wurde die Aktivität von SOD gemessen. Die eine berichtet von keiner Differenz der SOD-Aktivität zwischen Kontrollen und Schizophrenen, wobei hier nur das Dienzephalon untersucht wurde (Wise et al., 1974), die andere beschreibt eine erhöhte Mn-SOD-Aktivität im Cortex (Loven et al., 1996).

Desweiteren wird der Chromosomenlocus 21q21-q22 (Cu/Zn-SOD-Gen gelegen) sowie Chromosom 6q (Mn-SOD-Gen gelegen) als möglicher Kandidatenlocus für die Prädisposition einer Schizophrenie diskutiert (Goodmann et al., 1994; Edgar et al., 2000).

Es gibt Studien, die die Auswirkungen des oxidativen Stresses mit klinischen Befunden und Untersuchungen korreliert haben. Buckman et al. (1987, 1990) finden die GSH-Px-Aktivität invers korreliert mit der Ausprägung von im CT sichtbaren Gehirnatrophien chronisch Schizophrener. Ein ebenfalls inverses Verhältnis wird für die SOD-Aktivität in Erythrozyten und die Ausprägung sogenannter neurologischer „*soft signs*“ ermittelt (Reddy et al., 1994). Eine positive Korrelation wird zwischen der SOD-Aktivität und SOD-Konzentration im Blut und der Positivsymptomatik festgestellt (Khan et al., 1997; Zhang et al., 2003a). Reduzierte SOD-Aktivität und gestörte prämorbid kognitive Leistungen („*school functioning*“) in unmedizierten Patienten mit Erstmanifestation wurden miteinander assoziiert (Mukherjee et al., 1996) sowie Veränderungen der Lipidperoxidation mit der Schwere der Negativsymptome (Peet et al., 1995; Scheffer, 1995 et al., Yao, 2001).

Es werden bei Schizophrenie-Patienten als Folge des erhöhten oxidativen Stresses und der damit möglicherweise einhergehenden Lipidperoxidation veränderte, mehrfach ungesättigte Fettsäurekonzentrationen (PUFA) gefunden (Ernster et al., 1993). Desweiteren sind mit erhöhter Lipidperoxidation Neurotransmitterstörungen - erhöhte Dopamin-, verringerte GABA-Aufnahmen - assoziiert worden (Rafalowska et al., 1989). Die Schädigung der Membranen durch die Prozesse der Lipidperoxidation mit deletären Auswirkungen auf die Zellintegrität und die membranassoziierten Proteine (Rezeptoren, Enzyme) sowie die Signaltransduktion könnten für die verschiedenen biologischen (z. B. Neurotransmitterwechselwirkungen) und klinischen Veränderungen (z. B.

gestörte Informationsverarbeitung) in der Pathogenese der Schizophrenie mitverantwortlich sein (Mahadik et al., 1996; Yao, 2001).

Mannigfaltige Ursachen können oxidativen Streß bei schizophrenen Patienten hervorrufen wie z. B. genetische Veränderungen in radikalbildenden Strukturen (u.a. Mitochondrien) oder antioxidativen Systemen, Störungen in der oxidativen Phosphorylierung im Gehirn, eine vermehrte Aktivität radikalbildender Zellen des Immunsystems, Exzitotoxizität durch erhöhte Glutamatfreisetzung und auch psychologischer Streß (Scarpellini et al., 1994; Goodman et al., 1994; Beal, 1997; Herdegen, 1997; Halliwell, 1999; Edgar et al., 2000; Maurer et al., 2001; Sirota et al., 2003). Ein hyperdopaminerger Status könnte über den vermehrten Katecholamin-Metabolismus zu verstärkter Radikalbildung führen (Cadet und Lohr, 1989).

Auch Nervenwachstumsfaktoren (NTF) werden in die Pathogenese der Schizophrenie miteinbezogen (Thome et al., 1997; Durany et al., 2001). Diese können u. a. die Bildung der SOD induzieren (Herdegen, 1997). Durch Veränderungen der NTF in Regionen mit erhöhtem oxidativen Streß wäre eine erhöhte SOD-Konzentration als Zeichen erhöhter „Abwehrbereitschaft“ vorstellbar.

Zellschäden als Folge von beispielsweise perinatalen Schäden, Traumata, Infektionen und Ischämien führen über unterschiedliche Prozesse (erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration, Aktivierung radikalbildender Cyclooxygenase und Xanthinoxidase, Einwanderung radikalbildender Phagozyten, erhöhte Prostaglandinsynthese, bakterielle Superoxidbildung, Nekrosen und inflammatorische Reaktionen) zu oxidativem Streß (Halliwell, 1999; Neumar, 2000).

Ob oxidativer Streß als primäres oder sekundäres Ereignis in die Pathogenese der Schizophrenie einwirkt, muß in weiteren Studien geklärt werden (die sogenannte „Henne-oder-Ei-Frage“) (Lohr, 1991; Jenkins, 1999).

Zusammenfassend finden sich in der Literatur Hinweise für erhöhten oxidativen Streß bei Patienten mit schizophrenen Psychosen.

In folgender Abbildung ist dargestellt, wie durch das Vulnerabilitäts-Streß-Modell oxidativer Streß mit der Pathogenese der Schizophrenie in Einklang zu bringen wäre.

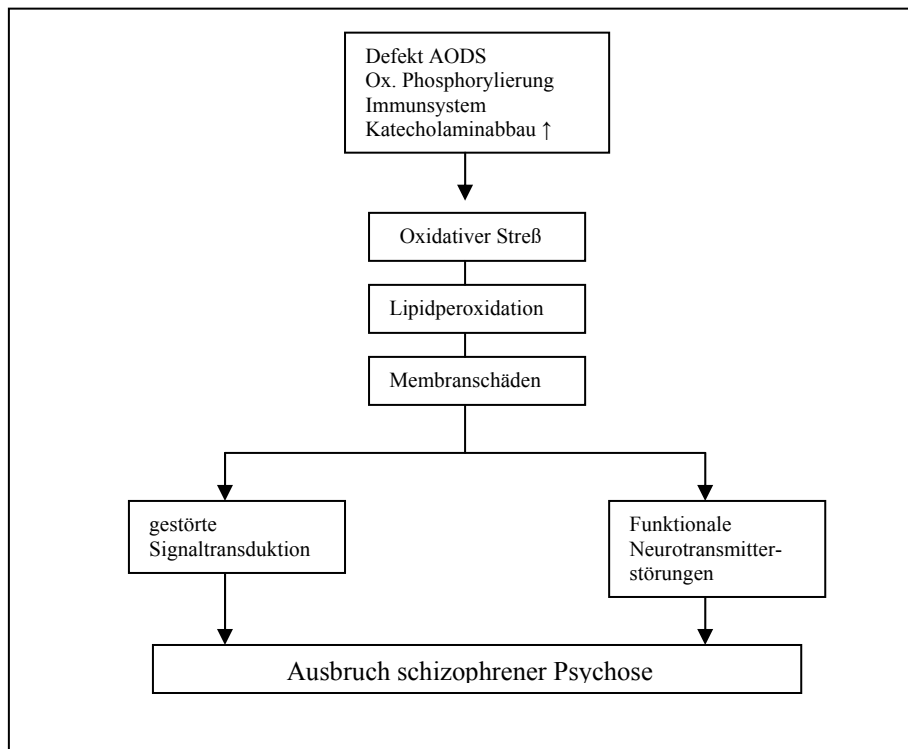


Abb. 1: Radikaltheorie der Schizophrenie

Defekte im *antioxidative defense system* (AODS), Störungen der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien, Aktivierung des Immunsystems und ein erhöhter Katecholaminmetabolismus sind Quellen oxidativen Stresses. Dieser verursacht durch die Lipidperoxidation Zellmembranschäden. Die dadurch gestörte Signaltransduktion sowie funktionale Neurotransmitterstörungen könnten im Sinne des Vulnerabilitäts-Streß-Modells zum Ausbruch der Psychose beitragen.

1.2 Affektive Störungen

1.2.1 Definition und geschichtlicher Überblick

„Bei diesen Störungen bestehen die Hauptsymptome in einer Veränderung der Stimmung oder der Affektivität, meist zur Depression hin, mit oder ohne begleitende Angst, oder zur gehobenen Stimmung. Dieser Stimmungswechsel wird meist von einer Veränderung des allgemeinen Aktivitätsniveau begleitet“ (WHO, 1992).

Der Begriff der *Depression* („deprimere“ = herunter-, niederdrücken) tauchte im 19. Jahrhundert auf und wurde zuerst als Oberbegriff für psychische Unterfunktionen verwendet. 1913 gliedete Kraepelin die Arten der Melancholie als „depressive Zustände“ in das „manisch-depressives Irresein“ ein, welches er als Krankheitskategorie eingeführt hatte. Karl Leonhard (1957) grenzte die manisch-depressiven Erkrankungen von den unipolaren und monopolaren affektiven Psychosen ab. Genetische Befunde und klinische Verlaufsuntersuchungen belegten diese Unterscheidung (Angst, 1966; Perris, 1966).

Die ICD-10 (WHO, 1992) unterteilt die affektiven Störungen in die manische Episode (F30), depressive Episode (F32), die bipolar affektive Störung (F31), rezidivierende depressive Störung (F33) und anhaltende affektive Störung (F34) mit Zylothymia und Dysthymia. Der Begriff *major depressive disorder* (MDD, DSM IV, Washington DC, 1994) umfaßt die schwere depressive Episode (F32.2, F32.3) und die rezidivierende schwere depressive Störung (F33.2, F33.3).

1.2.2 Klinik und Verlauf

Die affektiven Psychosen nehmen zu ca. 60% einen unipolar depressiven, zu 5% einen unipolar manischen und zu 35% einen bipolaren Verlauf (Angst, 1980; Hautzinger et al., 1994).

Die depressive Verstimmung kann von einer Denkhemmung, einer psychomotorischen Hemmung, einer Ermattung, einer vegetativen Störung und in einzelnen Fällen von inhaltlichen Denkstörungen und Wahrnehmungsstörungen begleitet sein.

Die Manie ist charakterisiert durch gegensätzliche Symptome wie manische „Gereiztheit“, Enthemmung des Denkens, Erregung der Psychomotorik und wahnhaftes Erleben.

In der Regel wird mehr als eine Phase im Laufe der Erkrankung durchgemacht. Diese Phasen heilen gewöhnlich komplett aus, wobei es auch viele Ausnahmen (z. B. asthenische Residualsyndrome, Chronifizierung, rapid-cycling) gibt (Angst, 1980; Maj et al., 1992; Angst et al., 1996).

Depressive Phasen überwiegen meist, und die Phasenzahl ist bei bipolaren Verläufen fast doppelt so hoch wie bei monopularen (Faedda et al., 1993; Krüger et al., 1996). Die Dauer einer Phase schwankt zwischen drei Tagen und zehn Jahren, wobei im Mittel die Dauer bei einem halben bis einem Jahr liegt (Angst, 1980). Einige Krankheitsverläufe lassen eine jahreszeitliche Häufung (Frühjahr/Herbst) erkennen (Rosenthal et al., 1984). Die Suizidrate bei Patienten mit affektiven Störungen ist 30- bis 50-mal höher als in der Normalbevölkerung (Krupinski et al., 1998).

1.2.3 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz unipolarer Depressionen liegt bei ca. 17% (Maier et al., 1996). Bipolare Verläufe haben eine Lebenszeitprävalenz von ca. 3,1% (Angst et al., 1995).

Das Erkrankungsalter der unipolaren Verläufe liegt meist im dritten und vierten Lebensjahrzehnt mit einem zweiten Manifestationsgipfel im fünften und sechsten Lebensjahrzehnt (Angst, 1980; Harrington et al., 1993). Patienten mit bipolaren Verläufen erkranken dagegen in der Regel etwas früher mit durchschnittlich 35 Jahren (Angst, 1980). Frauen erkranken fast doppelt so häufig an unipolaren Depressionen wie Männer. Hingegen liegt bei den bipolaren Verläufen ein ausgewogenes Verhältnis vor (Angst et al., 1995; Maier et al., 1996).

1.2.4 Neurobiologie

1.2.4.1 Genetische Einflüsse

Wie auch bei den schizophrenen Erkrankungen ist eine genetische Disposition durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien am besten empirisch belegt (Propping,

1989; Tsuang et al., 1990; Mendlewicz et al., 1993; Merinkangas et al., 1995). Studien lassen das Vorliegen eines polygenen Erbgangs mit verminderter Penetranz vermuten. Das Risiko eines Kindes, ebenfalls an einer affektiven Psychose zu erkranken, liegt bei einem kranken Elternteil bei 15%. Sind beide Elternteile erkrankt, erhöht sich das Risiko auf 30% (Merinkangas et al., 1995). Zwillingsuntersuchungen zeigten eine Konkordanzrate von 70% für eineiige Zwillinge (50% bei monopolarer Verlauf und 80% bei bipolarem Verlauf) und 20% für zweieiige Zwillinge (McGuffin et al., 1996). Die höhere Konkordanzrate bei bipolaren Verläufen bei einiigen Zwillingen deutet auf eine stärkere genetische Disposition hin (McGuffin et al., 1996; Kieseppa et al., 2004). Potentielle genetische Marker werden v. a. auf den Chromosomen 4, 5, 11, 18, 21 diskutiert (Propping, 1989; Coon et al., 1996; Souery et al., 1997). Das erhöhte Morbiditätsrisiko von Frauen gegenüber Männern könnte auf einen geschlechtsspezifischen Vulnerabilitätsfaktor hinweisen, so daß eine x-chromosomale Beteiligung ebenso wie der Einfluß von Geschlechtshormonen diskutiert werden (Gershon, 1996; Huttner et al., 2003).

1.2.4.2 Morphologische Veränderungen

Bei der Suche nach morphologischen Besonderheiten bei Patienten mit affektiven Störungen sind die Befunde zu uneinheitlich, um damit ein bestimmtes morphologisches Substrat der Erkrankung zuzuordnen.

In bildgebenden Verfahren (CT und MRT) wird von einer Verkleinerung des Cerebellums, einer Vergrößerung der Hypophyse, Volumenverlusten im Hippocampus sowie von einer diffusen Hirnatrophie berichtet (Altshuler et al., 1991; Cohen et al., 1992; Escalona et al., 1993; Elkis et al., 1995; Soares et al., 1997; Sheline et al., 2000). Desweiteren findet sich eine Vermehrung der weißen Substanz bei bipolaren Verläufen und älteren Patienten mit unipolaren Verläufen sowie eine Erweiterung des dritten Ventrikels bei bipolaren Verläufen (Dewan et al., 1988; Krishnan et al., 1993; Soares et al., 1997). Eine Verkleinerung des Frontallappens und der Basalganglien bei unipolaren Verläufen werden ebenfalls diskutiert (Dewan et al., 1988; Dolan et al., 1990; Krishnan et al., 1993; Dupont et al., 1995; Soares et al., 1997).

Bei Patienten mit bipolaren Störungen finden sich in *post mortem* Studien ähnliche zytoarchitektonische Veränderungen in der Regio entorhinalis und in der Insula wie bei

Patienten mit Schizophrenie, so daß auch hier pränatale Migrationsstörungen vorliegen könnten (Beckmann et al., 1991). Desweiteren zeigt sich eine Reduktion der Neuronendichte im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Bei Patienten mit *major depressive disorder* (MDD) findet sich zusätzlich eine Reduktion der Gliazelldichte in dieser Region (Cotter et al., 2002).

Chronischer psychosozialer Streß induziert Veränderungen in der Morphologie der hippocampalen Pyramidenzellen, greift in die Neurogenese des Hippocampus ein und verändert möglicherweise die Expression von Glukokortikoid-, Serotonin- und Noradrenalinrezeptoren im Gehirn (Sheline, 2000; Fuchs et al., 2001; Lee et al. 2002). Desweiteren finden sich in *post mortem* Untersuchungen von Patienten mit *major depressive disorder* (MDD) streßvermittelte Zellverluste und Zellatrophien im präfrontalen Cortex, der durch Projektionsfasern in enger Verbindung mit dem Hippocampus steht (Rajkowska, 2000a+b).

Verschiedene Studien mit funktioneller Bildgebung (*SPECT*, *PET*) diskutieren wiederholt eine frontale Minderaktivität bei Depressionen und eine veränderte Aktivität limbischer Strukturen (Inselregion und Gyrus cinguli), wobei hier bei unipolar depressiven Patienten von einem Hypometabolismus und bei bipolar depressiven Patienten von einem Hypermetabolismus berichtet wird (Ebert et al., 1996; Mayberg et al., 1999).

1.2.4.3 Neurotransmitter

Als Belege für die Monoaminhypothese galt zunächst die depressionsauslösende Wirkung des Reserpins und die stimmungsaufhellende Wirkung der MAO-Hemmer und Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (Schildkraut, 1965).

Gleichermaßen übereinstimmend verringerte Konzentrationen von Serotonin und seinen Metaboliten finden sich in Liquor, Plasma und Hirngewebe (Birkmayer et al. 1972; Anderson, 1990; Maes et al., 1995b; Arranz et al., 1997), wobei diese Befunde in anderen Studien infrage gestellt werden (Koslow et al., 1983).

Die Befunde zu verringerten Konzentrationen von Noradrenalin und seinen Metaboliten in Liquor, Urin und Plasma sind uneinheitlich (Green et al., 1995; Arranz et al., 1997). Birkmayer et al. beschreibt verminderte Dopaminkonzentrationen im Striatum sowie niedrige Noradrenalinkonzentrationen im Nucleus ruber (Birkmayer et al, 1975). Die

meisten Studien werden an Patienten mit unipolarer Depression oder während der depressiven Phase bei bipolaren Verläufen vorgenommen, so daß Befunde über manische Episoden vergleichsweise selten sind. Unklar bleibt, ob es sich um einen „Mangel“ in Form von mangelnder Verfügbarkeit der Transmitter im synaptischen Spalt aufgrund präsynaptischer Störungen handelt, oder um Veränderungen an der postsynaptischen Zelle mit der Folge einer gestörten Signaltransduktion (Baraban et al., 1995). Es könnten Störungen der Transmittersynthese, der Transmitterspeicherung, der Transmitterfreisetzung, der Transmitterinaktivierung oder der Rezeptorempfindlichkeit vorliegen. Gerade die beobachtete Wirkungslatenz der trizyklischen Antidepressiva und die *Down-Regulation* der β -Rezeptoren gaben Anstöße zu einer Modifizierung der Monoaminmangelhypothese. Somit werden die pathologischen Veränderungen mehr auf Ebene der Rezeptoren und der Signaltransduktion vermutet (*Dysregulationsmodell*, Siever et al., 1985).

Ein gestörtes Gleichgewicht zwischen cholinergem und noradrenergem Transmittersystem wird ebenfalls in Betracht gezogen und damit eine Dysbalance der verschiedenen, komplex interagierenden Neurotransmitter (Birkmayer et al., 1972; Forstl et al., 1994; Janowski et al., 1995).

Störungen im Neurotransmittersystem beeinflussen auch das Hormonsystem, das in die Pathogenese depressiver Störungen miteinbezogen wird. So hemmen noradrenerge und GABAerge Neurone physiologisch z. B. die CRH-Aktivität. Bei fehlender Hemmung kommt es zur vermehrten Kortisolproduktion, welche bei Patienten mit affektiver Störung beobachtet wird (pathologischer Dexamethason-Suppressionstest) (Janowski et al., 1995; Strohle, 2002; Aravat et al., 2002).

Umgekehrt beeinflussen Hormone die verschiedenen Neurotransmittersysteme. Glucocorticoide verändern beispielsweise Anzahl wie Empfindlichkeit von Serotoninrezeptoren (Maes et al., 1995). Schilddrüsenhormone beeinflussen noradrenerge und serotonerge Rezeptoren (Baumgartner, 1993).

Die beschriebenen Störungen im noradrenergen und serotonergen Neurotransmittersystem und ihre Interaktionen mit anderen Systemen bilden einen Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen zur Klärung der Rolle der Neurotransmitter in der multifaktoriellen Ätiopathogenese der affektiven Störungen.

1.2.5 Die Radikaltheorie der affektiven Störungen

Die Ätiopathogenese der affektiven Störungen wird - wie bei den Schizophrenien - als multifaktoriell bedingt angesehen. Im Sinne des *Vulnerabilität-Streß-Modells*, welches zunächst für die Schizophrenie postuliert wurde, könnte eine genetische Disposition für die Erkrankung bestehen. Durch das Einwirken weiterer Faktoren (körperlich, psychosozial, exogen) kann es zur Manifestation der Psychose kommen.

Es gibt wenige Studien, die oxidativen Streß als einen dieser zusätzlichen Faktoren in die Pathogenese der affektiven Störungen einbeziehen. Bei den vorhandenen Studien über oxidativen Streß bei Patienten mit affektiven Störungen handelt es sich vorwiegend um indirekte Messungen.

Veränderte Aktivitäten antioxidativer Enzyme und Produkte der Lipidperoxidation werden als Folge oxidativen Stresses interpretiert (Gutteridge, 1995; Efe et al., 1999; Bilici et al., 2001; Ranjekar et al., 2003; Ozcan et al., 2004).

Eine erhöhte SOD-Aktivität wird in Erythrozyten und Serum bei Patienten mit bipolaren und unipolaren Störungen gemessen (Abdalla et al., 1986; Bilici et al., 2001; Kuloglu et al., 2002; Khanzode et al., 2003). Srivastava et al. (2002) findet keine veränderte SOD-Aktivität in Leukozyten bei Patienten mit *major depression* (MDD), obwohl im Tiermodell (olfactorius-bulbektomierte Ratten) von einer erhöhten Aktivität in neutrophilen Granulozyten berichtet wird (Song et al., 1994).

Die GSH-Px-Aktivität ist trotz niedriger Werte im oben genannten Tierexperiment unverändert in Erythrozyten und in Leukozyten bei Patienten mit affektiven Störungen (Abdalla et al., 1986; Song et al., 1994; Kuloglu et al., 2002; Srivatava et al., 2002). Gleiches gilt für die CAT-Aktivität in Leukozyten bei Patienten mit *major depression* (Song et al., 1994; Srivatava et al., 2002).

Erhöhte Produkte der Lipidperoxidation werden in Erythrozyten von Patienten mit bipolarer und unipolarer Depression gemessen (Bilici et al., 2001; Kuloglu et al., 2002) sowie verminderte Konzentrationen an Omega-3-Fettsäuren in Erythrozytenmembranen depressiver Patienten (Peet et al., 1998; Ranjekar et al., 2003). Bilici et al. (2001) vermuten das Vorliegen eines gestörten antioxidativen Verteidigungssystems bei unipolaren Depressionen, und Messungen im Serum von Patienten mit *major depression* zeigen verringerte Konzentrationen des antioxidativ wirkenden Vitamins E

(Maes et al., 2000). Diese Ergebnisse werden durch die *Rotterdam-Studie* kontrovers diskutiert. Sie erklärt die Beziehung zwischen Vitamin E und depressiven Symptomen der beiden oben genannten Studien mit anderen biologischen Faktoren wie Ernährung, kognitiven und physikalischen Funktionen. Jedoch findet diese Studie auch einen verminderten Prozentsatz an n-3-PUFA sowie ein erhöhtes n-6- zu n-3-PUFA Verhältnis im Blut depressiver Patienten, was auf oxidativen Streß deuten könnte (Tiemeier et al., 2002, 2003).

Studien haben belegt, daß endogene Depressionen mit der Aktivierung immun-inflammatorischer Marker einhergehen können (Maes et al., 1992; Deger et al., 1996). Eine Stimulierung von Immunzellen könnte mit einer Überproduktion freier Radikale zusammenhängen und zu einer erhöhten Lipidperoxidation und Konzentration antioxidativer Enzyme führen (Braga et al., 1995; Whittemore et al., 1995).

Freie Radikale schädigen Membranen und stören deren Funktionen sowie membranassoziierte Proteine wie z. B. Enzyme und Neurotransmitterrezeptoren (Maes et al., 1995a). Die Neurotransmittersysteme stehen in wechselseitiger Abhängigkeit mit anderen Systemen, z. B. dem Hormonsystem. Störungen dieser Systeme durch Veränderungen der Rezeptor- und Membranfunktionen infolge oxidativen Stresses können zu Störungen dieses ganzen komplexen Regelkreises führen (Tsutsumi et al., 1988; Maes et al., 1996; Köhler, 1999; Kuloglu et al., 2002).

Oxidativer Streß könnte durch verschiedene Mechanismen bei Patienten mit affektiven Störungen entstehen. So könnten genetische Veränderungen (z. B. Mutationen) in antioxidativen Systemen, Ischämien, Traumata und Störungen im Katecholaminmetabolismus infrage kommen (Cadet und Lohr, 1989; Tiemeier et al., 2002).

Ebenso könnte psychosozialer Streß oxidativen Streß auslösen (Scarpellini et al., 1994; Hibbeln und Salem, 1995; Halliwell, 1999). So werden beispielsweise morphologische Veränderungen, Schädigungen von Rezeptorfunktionen und Störungen der Transmittersysteme bei Patienten im Zusammenhang mit psychosozialen Streß gefunden (Meltzer, 1990; Fuchs et al., 2001). Desweiteren kann eine Aktivierung von Immunzellen, wie sie bei endogenen Depressionen berichtet wird, mit einer Überproduktion von freien Radikalen einhergehen (Maes et al., 1992; Whittemore et al., 1995; Deger et al., 1996).

Bei den affektiven Störungen ist - wie bei der Schizophrenie - unklar, ob oxidativer Streß eine primäre Ursache oder ein sekundär eingetretenes Ereignis in der Pathogenese darstellt. Da es sich bei beiden um multifaktoriell bedingte Krankheiten handelt, spielen neben dem Faktor oxidativer Streß noch weitere unterschiedliche Faktoren eine Rolle. Erst im Zusammenspiel all dieser Faktoren entstehen die für die einzelnen Erkrankungen typischen Veränderungen.

1.3 Die Radikaltheorie

1.3.1 Freie Radikale – eine Definition

Freie Radikale werden als ein möglicher Faktor in der multifaktoriellen Ätiopathogenese der Schizophrenie und der affektiven Störungen diskutiert (Lohr, 1991; Jesberger und Richardson, 1991; McCreadie et al., 1995; Bilici et al., 2001; Kuloglu et al., 2002; Ozcan et al., 2004).

Freie Radikale sind Intermediärprodukte, die ein oder mehrere ungepaarte Elektronen besitzen und zu eigenständiger, aber kurzlebiger Existenz fähig sind (Halliwell und Gutteridge, 1999). Ein Ungleichgewicht zwischen der Produktion freier Radikale und antioxidativen Prozessen wird als oxidativer Streß bezeichnet. Es kann aus einer vermehrten Produktion freier Radikale oder einem gestörten antioxidativen Verteidigungssystem (AODS) resultieren. Auch ein Ungleichgewicht innerhalb des AODS kann zu oxidativem Streß mit erheblichen Konsequenzen für die Zellintegrität führen (Scott et al., 1987; Groner et al., 1990). Die dadurch verursachten multiplen Schäden im ZNS könnten zur Pathogenese der Schizophrenie und der affektiven Störungen beitragen (Lohr et al., 1995; Yao, 2001; Kuloglu et al., 2002).

1.3.2 Sauerstoffradikale und ihre Entstehungsmechanismen

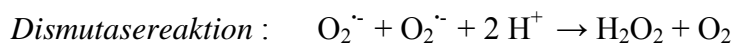
Die meisten toxischen Effekte des O_2 entstehen durch die Bildung von O_2 -Radikalen (Gershman et al., 1954). Durch die Aufnahme eines Elektrons durch O_2 entsteht Superoxid ($O_2^{\cdot -}$), welches nur ein ungepaartes Elektron besitzt und in allen aeroben Zellen gebildet wird (Fridovich, 1978). Eine Hauptquelle der $O_2^{\cdot -}$ -Produktion ist die Elektronentransportkette in den Mitochondrien. Eine verminderte mitochondriale Funktion oder Inhibierung der Atmungskette kann zur vermehrten Bildung freier Radikale führen (Jenkins, 1999; Maurer et al., 2001). Die Cytochromoxidase hält alle intermediär gebildeten Radikale fest gebunden, an anderen Komponenten können Elektronen frei werden und direkt mit O_2 reagieren. Die Rate der Superoxidbildung hängt dabei von der O_2 -Konzentration ab (Fridovich 1978; Halliwell and Gutteridge, 1999).

Weitere Quellen sind der *respiratory burst* in aktivierten Phagozyten (Curnette and Babior, 1987), die Autooxidation von Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin, Dihydroxyphenylalanin (DOPA), Hämproteinen und Thiolverbindungen in Anwesenheit von Übergangsmetallen sowie der durch Calciumeinstrom geförderte Arachidonsäurestoffwechsel *via* aktivierte Phospholipasen und die kalziumvermittelte Aktivierung der Xanthinoxidase und Stickstoffmonoxid-Synthetase (NOS).

Sauerstoffverbrauchende Enzyme wie die Xanthinoxidase, Tryptophandioxygenase und Indolamindioxygenase können ebenfalls zur Radikalbildung beitragen (Cohen, 1988; Herdegen et al., 1997; Halliwell and Gutteridge, 1999). Superoxid ist jedoch auch in die Wachstumsregulation und in intrazelluläre Signalsysteme involviert, erfüllt somit auch physiologische Aufgaben (Cohen, 1983; Allen and Balin, 1989; Halliwell, 1992).

Wasserstoffperoxid

Jedes superoxidbildende System produziert im Rahmen der *Dismutasereaktion* Wasserstoffperoxid, da in wässriger Lösung aus zwei Superoxidradikalen O_2^- und H_2O_2 entsteht.



Desweiteren entsteht H_2O_2 enzymatisch durch die Reaktion der L-Aminosäureoxidase, der Monoaminoxidase und der Harnstoffoxidase (Halliwell and Gutteridge, 1999).

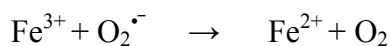
H_2O_2 kann toxisch für das Nervengewebe sein (Colton et al., 1991). Es wird nicht zu den Radikalen gezählt, da es keine ungepaarten Elektronen besitzt, kann aber im Gegensatz zu $O_2^{\cdot-}$ durch Zellmembranen diffundieren und durch Reaktionen mit Übergangsmetallen weitaus schädigendere Substanzen wie z. B. Hydroxylradikale bilden.

Hydroxylradikal

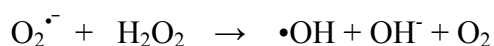
Wasserstoffperoxid vermittelt seine Toxizität oft über die Bildung des wesentlich potenteren $\bullet\text{OH}$, das durch Reaktion mit Übergangsmetallen (z. B. Fe^{2+} , Cu^{2+}) durch die *Fenton-Reaktion* gebildet wird (Halliwell 1990; Aruoma et al., 1991).



Das gebildete Fe^{3+} kann durch Ascorbinsäure oder $\text{O}_2^{\bullet-}$ reduziert werden. Folglich können unter gewissen Umständen diese Substanzen die eisenabhängige Bildung von $\bullet\text{OH}$ aus H_2O_2 beschleunigen (Fridovich, 1989; Halliwell und Gutteridge 1999).



Kombiniert man diese beiden Gleichungen, gelangt man zur Gesamtgleichung, die *eisenabhängige Haber-Weiss-Reaktion* genannt wird:



Weitere Quellen sind der Ethanolmetabolismus, der Peroxidnitritzerfall, Ozon und die Reaktion von $\text{O}_2^{\bullet-}$ mit unterchloriger Säure (HOCl). $\bullet\text{OH}$ ist ein hoch oxidatives, gewebeschädigendes Radikal, das mit fast jedem Molekül der lebenden Zellen schnell reagieren kann (Halliwell, 1992).

1.3.3 Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid-Radikale (NO•) werden von vaskulären Endothelzellen, Phagozyten und der calciumabhängigen neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthetase gebildet (Moncada et al., 1991). NO• kann mit $O_2^{\cdot-}$ reagieren und Peroxynitritanion (ONOO⁻) bilden. Diese Reaktion konkurriert mit der Dismutation von $O_2^{\cdot-}$ durch die Superoxiddismutase.

1.3.4 Übergangsmetalle

Übergangsmetalle wie Eisen, Kupfer, Kobalt spielen eine ambivalente Rolle im Zusammenhang mit freien Radikalen. Auf der einen Seite können sie Radikalen als Katalysatoren zur Bildung hoch reaktiver Radikale (siehe *Fenton-Reaktion*) und zur Beschleunigung der Autooxidation (z. B. bei Katecholaminen) dienen. Auf der anderen Seite sind sie, gebunden an große Eiweißmoleküle, Bestandteil der Superoxiddismutasen, die die freien Radikale beseitigen (Halliwell und Gutteridge, 1999).

1.3.5 Antioxidative Verteidigungssysteme

Das Antioxidative Verteidigungssystem (AODS) besteht einerseits aus Enzymen (z. B. SOD, Katalase, Glutathion-Peroxidase etc.), die katalytisch freie Radikale entfernen und andererseits aus nichtenzymatischen Substanzen, die als „Radikalfänger“ dienen (z. B. Transferrin, Haptoglobin, Glutathion, Bilirubin etc.) (Halliwell and Gutteridge, 1999). Das AODS kann durch die Exposition des Organismus gegenüber freien Radikalen oder über zelluläre Signalmoleküle (Interleukine, Cytokine) aktiviert werden. Neutrophine können vermutlich ebenfalls die Bildung der SOD induzieren (Herdegen, 1997).

Enzymatische Antioxidantien

Mann und Keilin beschrieben 1938 ein Protein aus bovinem Blut, das Kupfer enthielt und Haemocuprein genannt wurde. McCord und Fridovich entdeckten 1969, daß das Erythrozytenprotein in der Lage war, Superoxide katalytisch zu entfernen, d. h. als Superoxiddismutase (SOD) zu fungieren. Dieses Enzym ist spezifisch für die Beseitigung von $O_2^{\cdot-}$, ungewöhnlich stabil und praktisch in allen Eukaryonten vorhanden. Es existieren verschiedene Formen in Zytoplasma, in Mitochondrien und im Extrazellularraum. Die Cu/Zn-SOD befindet sich im Zytoplasma, bestehend aus zwei Untereinheiten (relative Molekülmasse 32.000 Dalton), und die Mn-SOD befindet sich in den Mitochondrien bestehend aus vier Untereinheiten (relative Molekülmasse 40.000 Dalton). Beide Formen katalysieren die Dismutasereaktion der $O_2^{\cdot-}$ unter Bildung von H_2O_2 und O_2 (Fridovich, 1989; Halliwell and Gutteridge, 1999).

Das durch die SOD gebildete H_2O_2 wird von der Katalase (CAT) direkt in H_2O und O_2 umgewandelt. Die Katalase befindet sich in Peroxisomen, Lysosomen und in geringen Mengen in Mitochondrien (Victoria et al., 1984; Götz et al, 1994) und ist daher beim oxidativen Streß im Cytosol und im Kern ineffektiv, wo H_2O_2 in Anwesenheit von Metallen spontan zu $\cdot OH$ reagiert. Zudem finden sich im Gehirn nur geringe Konzentrationen von Katalase (Götz et al., 1994; Halliwell and Gutteridge, 1999).

Dafür schützt an diesen Stellen die cytosolische Glutathion-Peroxidase (GSH-Px), indem sie H_2O_2 und Lipidperoxide mithilfe von Glutathion (GSH) entfernt (Mahadik et al., 1996).

Diese ineinandergreifenden Mechanismen lassen erkennen, daß ein ausgewogenes Verhältnis der verschiedenen Enzyme zueinander für den Schutz vor freien Radikalen von entscheidender Bedeutung ist. Die antioxidativen Enzymkonzentrationen erhöhen sich reaktiv mit steigender Konzentration von Sauerstoff und Sauerstoffradikalen und ermöglichen dadurch der Zelle eine optimale Verteidigung (Fridovich et al., 1995).

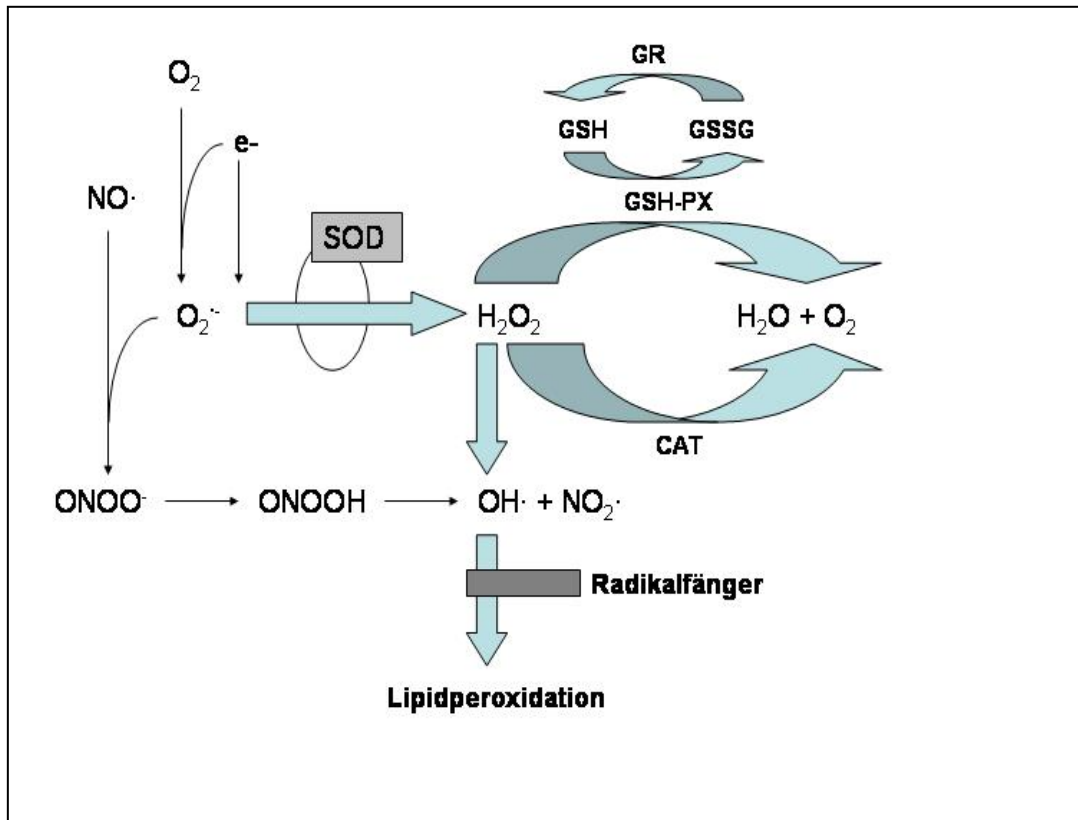


Abb. 2: Freie Radikale und das antioxidative System

SOD= Superoxiddismutase; GSH-PX= Glutathionperoxidase; CAT= Katalase;
 GSH= Glutathion; GSSG= Glutathiondisulfid; GR= Glutathionreduktase;
 H_2O_2 = Wasserstoffperoxid, OH^{\cdot} =Hydroxylradikal; $O_2^{\cdot-}$ = Superoxid; $ONOO^{\cdot}$ =
 Peroxynitritanion; $ONOOH$ = Peroxynitrit-Säure; NO_2^{\cdot} = Nitrit-Radikal; NO^{\cdot} =
 Stickstoffmonoxid-Radikal

Nichtenzymatische Antioxidantien

Vitamin C, Vitamin E, β -Karotin, Glutathion, Bilirubin, Albumin und Harnsäure sind nichtenzymatische Antioxidantien. Sie reagieren mit freien Radikalen und beugen z. B. der Lipidperoxidation vor (Halliwell und Gutteridge, 1999).

Vitamin C fördert die Entgiftung von $\cdot OH$ und $O_2^{\cdot-}$. Harnsäure dient sowohl als Inhibitor der Lipidperoxidation als auch als *scavenger* freier Radikale. Vitamin E ist ein wichtiger Inhibitor der Lipidperoxidation in den Zellmembranen. Es kann durch Vitamin C wieder regeneriert werden, welches neben seinen anti- auch prooxidative Effekte aufweist (*siehe Haber-Weiss-Reaktion*).

1.3.6 Toxizität freier Radikale

Die antioxidative Wirkung der SOD führte zur „Superoxidtheorie der O₂-Toxizität“ welche besagt, daß die Sauerstofftoxizität hauptsächlich über O₂^{•-} vermittelt wird, und die SOD somit ein wichtiges Enzym zur antioxidativen Verteidigung darstellt (Fridovich, 1989).

O₂^{•-} inhibiert Enzyme (z. B. Aconitase, Kreatinkinase) sowie den NADH-Dehydrogenase-Komplex in Mitochondrien (Zhang et al., 1990). Die Rolle der SOD ist demnach bedeutend, da durch die Beseitigung der O₂^{•-} die Reaktionen zur Bildung toxischerer Substanzen verhindert werden (Halliwell und Gutteridge, 1999).

H₂O₂ ist verglichen mit anderen Radikalen reaktionsarm. Es kann als schwaches Oxidationsmittel dienen, durch Zellmembranen dringen und in DNA-Nähe mit Übergangsmetallen das toxische •OH bilden (Halliwell and Aruoma, 1991).

Zusammenfassend ist die Toxizität des Wasserstoffperoxids (H₂O₂) und des Superoxids (O₂^{•-}) größtenteils durch die Reaktion mit Eisen- und Kupferionen zu Hydroxylradikalen (•OH) und anderen reaktiven Substanzen bedingt (Imlay and Linn, 1988; Kyle et al., 1998; Halliwell und Gutteridge, 1999).

Hydroxylradikale können sofort am Ort ihrer Bildung reagieren und verursachen DNA-Strangbrüche sowie chemische Veränderungen der Desoxyribose, der Purin- und Pyrimidinbasen (Cochrane, 1991; Yao, 2001).

Die Membranlipide sind besonders vulnerabel, da durch Abstraktion eines Wasserstoffs von einer vielfach ungesättigten Fettsäure (PUFA) wie Arachidonsäure der Prozeß der Lipidperoxidation gestartet wird. Die so gebildeten Peroxyl-Radikale schädigen Membranproteine (Rezeptoren und Enzyme) und können eine Radikal-Kettenreaktion mit deletären Auswirkungen auf die Fluidität und Permeabilität der Zellmembran in Gang setzen (Halliwell und Gutteridge, 1999).

SH-Gruppen von Proteinen reagieren entweder direkt mit reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) oder sekundär mit Endprodukten der Lipidperoxidation und werden so geschädigt. Dieser Prozeß betrifft die Glutamin-Synthetase, die Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, DNA-Reparaturenzyme, membranassoziierte Enzyme, Neurotransmitterrezeptoren, Signaltransduktionswege und Ca²⁺-enthaltende Enzyme (Oliver et al., 1990; Lohr, 1991; Halliwell und Gutteridge, 1999).

Die Exzitotoxizität von Glutamat wird teilweise durch Bildung freier Radikale vermittelt. Oxidativer Streß verhindert den Glutamat *re-uptake* in die Zellen und fördert die Glutamatfreisetzung (Olney et al., 1989; Halliwell and Gutteridge, 1999). Freie Radikale erhöhen die Ca^{2+} -Konzentration innerhalb der Zelle durch Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren (Glutamat) und Schäden an der Mitochondrienmembran (Olney, 1989; Herdegen, 1997; Halliwell und Gutteridge, 1999). Ca^{2+} aktiviert Nukleasen, Topoisomerasen und Proteasen und führt so zu weiteren Schäden an der DNA und dem Zytoskelett sowie zur erneuten Radikalbildung über Aktivierung der NOS, der Xanthinoxidase oder den Arachidonsäuremetabolismus (Olney et al 1989; Halliwell, 1992).

1.3.7 Oxidativer Streß und das zentrale Nervensystem

Freie Radikale verursachen direkten oder indirekten Schaden an DNA, Proteinen und Membranen. Das Nervensystem ist besonders anfällig für oxidativen Streß, da es einen hohen Sauerstoffbedarf hat und die Membranlipide viele ungesättigte Fettsäuren enthalten (Traystman et al., 1991; Lohr et al., 1995).

Das ZNS enthält viele Katecholamine und eine hohe Konzentration an Vitamin C in der grauen und weißen Substanz sowie wenig CAT und GSH-Px (Cohen, 1983; Spector et al., 1984; Cohen, 1988). Zusätzlich enthält der Liquor wenige Substanzen, die Übergangsmetalle binden wie z. B. Transferrin (Gruener et al., 1991).

1.4 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll zur Beantwortung folgender Fragen beitragen:

1. Gibt es meßbare Konzentrationsunterschiede bei Superoxiddismutasen (Cu/Zn-SOD, Mn-SOD) in *post mortem* Gehirngewebe von schizophrenen Patienten verglichen mit Kontrollpersonen, und läßt sich daraus auf eine Beteiligung von oxidativem Streß in der Pathogenese der Schizophrenie schließen?
2. Zeigen sich Veränderungen der Superoxiddismutase-Konzentrationen in *post mortem* Gehirngewebe von Patienten mit unipolarer Depression, verglichen mit Kontrollpersonen, so daß man eine Beteiligung freier Radikale in der Pathogenese der Depressionen annehmen kann?
3. Unterscheiden sich die Konzentrationen der Superoxiddismutasen in den beiden Gruppen der Psychosen voneinander?
4. Wenn oxidativer Streß eine Rolle in der Pathogenese der Psychosen spielte, welche therapeutischen Möglichkeiten kämen in Frage?

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Gewebe

Für diese Studie wurden die Gehirne von vornehmlich 13 Kontrollpersonen verwendet. Bei der Untersuchung des Hippocampus und der Substantia innominata wurden aus materialtechnischen Gründen sieben weitere Gehirne von Kontrollpersonen zur Untersuchung hinzugezogen. Bei keinem der 20 Kontrollpersonen fanden sich klinische, makroskopische oder mikroskopische Hinweise auf eine neuropsychiatrische Erkrankung. Die Proben wurden nach ihrem Alter den entsprechenden Indexgruppen Schizophrenie (S) und unipolarer Depression (D) zugeordnet.

13 Gehirne von Patienten mit einer nach ICD-10 diagnostizierten Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis (WHO, 1992; F20. Männer: 4, Frauen: 9, durchschnittliches Alter: 71 ± 4 , Altersspanne: 51 bis 91 Jahre, *post mortem* Zeit: $18,3\pm 4$) und sieben Patienten mit einer nach ICD-10 diagnostizierten unipolaren Depression (WHO, 1992; 5 Patienten mit F33 und zwei mit F43. Männer: 2, Frauen: 5, durchschnittliches Alter: $85,7\pm 1,8$; Altersspanne 79 bis 93, *post mortem* Zeit: $11,79\pm 5$) wurden mit 20 entsprechenden Gehirnen von neuropsychiatrisch unauffälligen Patienten verglichen (Männer: 10, Frauen: 10, durchschnittliches Alter: $73\pm 3,1$; Altersspanne 30 bis 90, *post mortem* Zeit: $27\pm 4,4$).

Elf der 13 schizophrenen Patienten wurden seit längerem mit Neuroleptika behandelt. Ein Patient war starker Raucher, zwei andere konsumierten regelmäßig Alkohol.

Sechs der sieben Patienten mit Depressionen wurden seit längerem mit Psychopharmaka behandelt (drei mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI), einer mit tricyclischen Antidepressiva, einer mit Benzodiazepinen und einer mit einem schwachen Neuroleptikum).

Keine der Kontrollpersonen war langfristig *ante mortem* neuroleptisch behandelt worden. Zwei erhielten kurzfristig vor dem Tod Neuroleptika.

Die Gehirne entstammen der Gehirnbank des Neurochemischen Labors der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Würzburg (Leiter: Prof. Dr. Riederer). Die Gehirne wurden von folgenden Kliniken zur Verfügung gestellt: Neurologische

Abteilung des Klinikums der Stadt Wien/Lainz, Landesnervenklinik Mauer/Amstetten und dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg.

Zur Untersuchung standen Gewebestücke folgender Gehirnareale zur Verfügung: Cortex frontalis, Cortex parietalis, Cortex temporalis, Cortex occipitalis, Putamen, Nucleus caudatus, Hippocampus, Regio entorhinalis, Substantia innominata und Thalamus.

Für alle untersuchten Patienten sind die klinischen und psychopathologischen Daten im Anhang (Tabelle 19) aufgeführt.

2.1.2 Chemikalien

Zur Herstellung des Homogenisationspuffers (pH 7,4) wurden folgende Chemikalien verwendet:

- 5 mM Dinatriumhydrogenphosphat [(Na₂HPO₄), Merck Darmstadt]
- 5 mM Natriumdihydrogenphosphat-MonoHydrat [(NaH₂PO₄), Merck Darmstadt]
- 30 mM Natriumchlorid [(NaCl), Merck Darmstadt]
- 0,1% Tween 20 (SIGMA Deisenhofen)
- Aprotinin 500 000 KIE (Bayer Leverkusen)
- 0,1 N Salzsäure [(HCl), Merck Darmstadt]
- 10 % Natronlauge [(NaOH), Merck Darmstadt]

Zur Bestimmung des Proteingehaltes der Gewebeextrakte wurde mit dem Protein-Assay der Firma SIGMA (P5656) gearbeitet. Der Assay enthielt folgende Substanzen:

- Lowry Reagent modified (Kupfertartrateagenz)
- Protein Standard SIGMA (Rinderserumalbumin BSA Fraktion V Nr.: P7656)
- Folin & Ciocalteu's Phenol reagent (Phenolreagenz)

Zur Messung der Kupfer/Zink-Superoxiddismutase (Cu/Zn-SOD) und der Mangan-Superoxiddismutase (Mn-SOD) wurde mit einem ELISA-System der Firma Immundiagnostik AG (RPJ 301 und 302) gearbeitet. Die darin enthaltenden Substanzen waren:

- Monoklonaler Antikörper gegen Cu/Zn-SOD bzw. Mn-SOD
- Monoklonaler Antikörper gegen Cu/Zn-SOD bzw. Mn-SOD, der chemisch mit Meerrettich-Peroxidase verknüpft ist
- Cu/Zn-SOD bzw. Mn-SOD „Standardlösung“
- O-Phenyldiamin (OPD)
- stabilisiertes Wasserstoffperoxid
- 2 N Schwefelsäure

2.1.3 Geräte

- pH-Meter
- Potter S (1000 min⁻¹) (B.Braun)
- Branson Sonifier 250
- Tischzentrifuge (Hettich Mikro Rapid IK)
- Waage (Mettler PM 300)
- Kühlplatte (Haake F3)
- Vortexer (GLW L46 Hartenstein)
- Photometer MR4000 (Dynatech)
- Mikrotiterplatten (Nunc-Maxi Sorp)

2.2 Methode

2.2.1 Herstellung des Gewebehomogenats

Die Gehirne wurden *post mortem* entnommen und histopathologisch untersucht. Sie wurden nach einer standardisierten Methode präpariert und sofort bei -80°C eingefroren (Gsell et al., 1993).

Zur Herstellung des Gewebehomogenats werden die Gewebestücke stumpf auf Trockeneis bearbeitet, d. h. Blutgefäße, Meningen und noch vorhandene weiße Substanz entfernt.

Die möglichst homogene graue Substanz wird abgewogen und mit Phosphatpuffer im Verhältnis 1:11 verdünnt. Diese Proben werden dann mittels des Potter S unter Kühlung

(4°C) homogenisiert. Das Homogenat wird dann im Ultraschallgerät behandelt (Branson Sonifier 250). Anschließend wird mit 15.000 Umdrehungen pro Minute bei 100 Prozent 30 Minuten zentrifugiert (Tischzentrifuge, Hettich). Der Überstand wird abpipettiert, aliquotiert und sofort bei -80°C eingefroren.

2.2.2 Proteinbestimmung im Gewebehomogenat

Das Prinzip der Proteinbestimmung beruht auf einem Kupferratratreagenz, das mit den Bindungen des Peptides komplexiert und bei Hinzufügen eines Phenolreagenzes einen violetten Farbumschlag zeigt (Lowry et al., 1951). Die Absorption wird mittels eines Photometers bei einer Wellenlänge von 750 nm ermittelt. Die Proteinkonzentration wird dann mithilfe einer Standardkurve berechnet. Es wird eine Doppelbestimmung der Werte durchgeführt. Die Eichkurve wird mit Rinderserumalbumin in Konzentrationen von 50 µg/ml bis 400 µg/ml erstellt. Danach werden 100 µl Lowry Reagent (Kupferratratlösung) pro Vertiefung hinzugefügt. Nach der Inkubationszeit wird das Phenolreagenz hinzugefügt. Der Farbumschlag kann dann mittels des Photometers (Dynatech MR4000) bei einer Wellenlänge von 750 nm detektiert werden.

2.2.3 Messung der Kupfer/Zink-Superoxiddismutase

Die Messung der Cu/Zn-SOD beruht auf dem Prinzip des „*Sandwich-ELISA*“ (Enzyme-Linked-Immuno-Sorption-Assay).

Ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch für die humane Cu/Zn-SOD ist, wurde durch hydrophobe Wechselwirkungen am Plastikmaterial der Mikrotiterplatte gebunden.

Die Standardkurve wird mit humaner Cu/Zn-SOD in Konzentrationen von 1,56 ng/ml bis 100 ng/ml erstellt. Es wird eine Doppelbestimmung durchgeführt.

Die Proben werden auf die mit Antikörpern beschichteten Mikrotiterplatte aufgetragen und im folgenden Inkubationsschritt durch den immobilisierten Antikörper gebunden. Durch das nachfolgende Waschen werden ungebundene Proben-Proteine entfernt.

Nun wird ein zweiter humanspezifischer monoklonaler Cu/Zn-SOD-Antikörper, der chemisch mit einer Peroxidase verbunden ist, hinzugegeben. Dieser zweite Antikörper bindet an ein Epitop des Antigens und vermittelt die Nachweisreaktion.

Nach einem weiteren Waschvorgang, um ungebundenes Antikörper-Enzym-Reagenz zu entfernen, wird eine Substratlösung hinzugegeben, die einen Farbumschlag erzeugt, welcher in Proportion zur gebunden Menge der humanen Cu/Zn-SOD steht.

Nach einer weiteren Inkubationszeit wird die Reaktion durch 2 N Schwefelsäure gestoppt. Die Extinktion wird photometrisch bei 490 nm bestimmt. Die unbekannte Konzentration der humanen Cu/Zn-SOD in den Proben kann durch den Vergleich der optischen Dichte der Proben mit jener der Standardkurve ermittelt werden.

2.2.4 Messung der Mangan-Superoxiddismutase

Die Ermittlung der Konzentration der Mn-SOD im Gewebeextrakt erfolgt nach dem gleichen Prinzip wie die Bestimmung der Cu/Zn-SOD.

Die Mikrotiterplatte ist mit einem für humane Mn-SOD spezifischen Antikörper beschichtet. Die Standardkurve wird mit humaner Mn-SOD in Konzentrationen von 2,5 ng/ml bis 160 ng/ml erstellt. Hier handelt es sich ebenfalls um eine Doppelbestimmung. Die Extinktion wird photometrisch (Dynatech MR4000) bei 490 nm gemessen und die Konzentrationen der Mn-SOD durch den Vergleich der optischen Dichte der Eichkurve mit jener der Proben berechnet.

2.2.5 Datenauswertung

2.2.5.1 Meßkurvenauswertung

Die Extinktion der Proben wird mit dem Photometer (Dynatech MR4000) gemessen und die Enzymkonzentration mittels Standardkurve und gemäß dem Lambert-Beerschen Gesetz errechnet.

$$E = \varepsilon \cdot c \cdot d$$

$$c = E / (\varepsilon \cdot d)$$

ε = molarer Extinktionskoeffizient

d = Schichtdicke der Lösung

c = Konzentration

E = Extinktion

Die photometrisch ermittelten Daten werden anhand der Software BioLinX der Firma Dynatech ausgewertet.

2.2.5.2 Statistik

Die Statistik wird mit dem Graph-Pad-Prism-Programm (Version 3.0) gerechnet. Die Daten sind als Mittelwerte (mean) \pm Standardfehler (SEM) angegeben.

Die einzelnen Stichprobengruppen werden mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben bei parametrischer Verteilung und des Mann-Whitney-U-Tests (MWU) für unabhängige Stichproben bei nicht parametrischer Verteilung statistisch verglichen.

Die Korrelation des Alters und der *post mortem* Zeit als unabhängige Variable mit den abhängigen Variablen (relative Cu/Zn-SOD- bzw. Mn-SOD-Konzentration und die totale Cu/Zn-SOD- bzw. Mn-SOD-Konzentration) wird mittels einer Korrelationsrechnung (Pearson Correlation) geprüft und in die Analyse der Daten miteinbezogen. Bei vorhandener Korrelation werden die Werte rechnerisch korrigiert. Die Statistik wird mit den korrigierten Werten gerechnet.

In der Regio entorhinalis war die Fallzahl für eine Pearson Correlation zu gering. Im t-Test zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in den unabhängigen Variablen Alter ($p = 0,25$) und *post mortem* Zeit ($p = 0,29$) der Kontroll- und Depressionsgruppe.

Ein möglicher Einfluß der Neuroleptikatherapie wird statistisch überprüft. Die Medikation wurde hierfür in Chlorpromazinäquivalente (CPZä) umgerechnet. Die SOD-Werte aus der Schizophreniegruppe in den Regionen mit signifikanten Konzentrationsunterschieden werden in eine Gruppe mit hohen und in eine Gruppe mit niedrigen CPZä unterteilt. Diese beiden Gruppen werden mittels t-Test/MWU verglichen. Wenn die Fallzahl in den einzelnen Gruppe zu gering ist, werden die SOD-Konzentrationen mit den CPZä mittels Korrelation (Pearson- und Spearman-Korrelation) verglichen.

Ein möglicher Einfluß von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) wird in den Regionen mit signifikanten SOD-Konzentrationsunterschieden zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe statistisch mittels t-Test/MWU geprüft. Die SOD-Konzentrationen der Patienten mit SSRI-Medikation werden mit den SOD-Konzentrationen der Patienten ohne SSRI Medikation verglichen.

Die Ergebnisse sind im Anhang aufgeführt (Tabellen 1-18). In der statistischen Auswertung gilt Signifikanz ab dem 95%-Niveau ($p < 0,05 = *$), hohe Signifikanz ab dem 99%-Niveau ($p < 0,01 = **$) und sehr hohe Signifikanz ab dem 99,9% Niveau ($p < 0,001 = ***$).

3. Ergebnisse

3.1 Cu/Zn-SOD- und Mn-SOD-Konzentrationen bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen

Im folgenden werden die Ergebnisse des Vergleichs der Cu/Zn-SOD- und Mn-SOD-Konzentrationen von Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis beziehungsweise mit unipolarer Depression, mit natürlich gealterten Personen dargestellt. Desweiteren werden die einzelnen Erkrankungsformen miteinander verglichen. Die jeweiligen Mittelwerte (M) und Standardfehler (SEM) der relativen und totalen Cu/Zn-SOD-Konzentration der kortikalen und subkortikalen Areale sind in den Tabellen 1-12 im Anhang zu finden.

3.1.1 Vergleich der Cu/Zn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Schizophrenie mit der Kontrollgruppe

Im Cortex frontalis ist die relative Cu/Zn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Schizophrenie statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($M_{S \text{ relativ}} (\pm SEM) = 1,23 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,11$ vs $M_{K \text{ relativ}} (\pm SEM) = 0,87 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,09$. t-Test: $p = 0,02$; MWU-Test: $p = 0,04$).

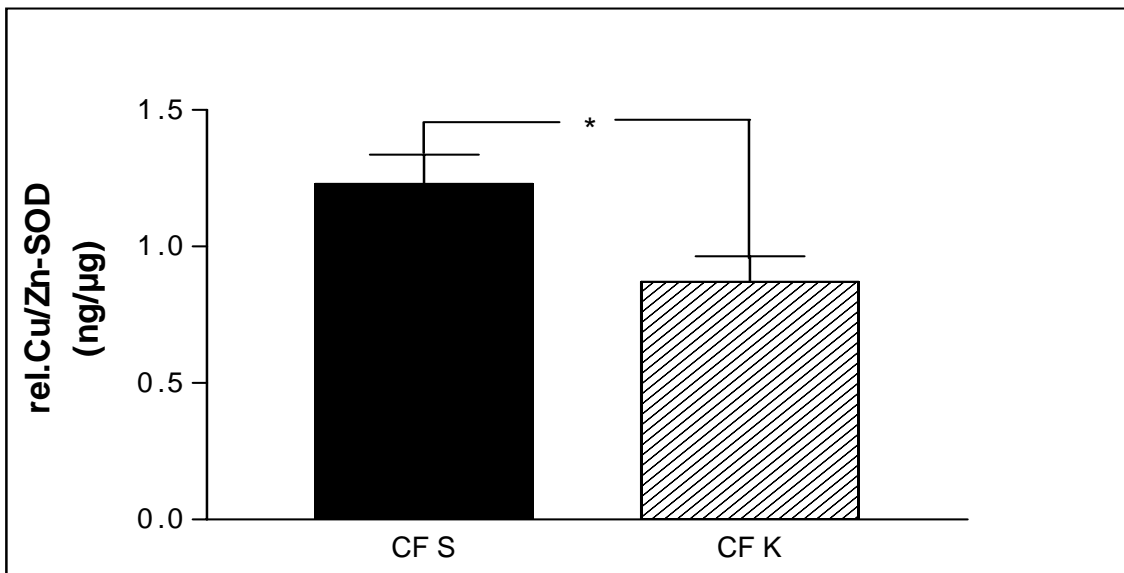


Abb. 3: Relative Cu/Zn-SOD-Konzentration $M (\pm SEM$ in $\text{ng}/\mu\text{g}$) der Indexgruppe Schizophrenie (S) und der Kontrollgruppe (K) im Cortex frontalis (CF) ($p < 0,05 = *$)

Die relative und totale Cu/Zn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Schizophrenie in den übrigen Arealen unterscheidet sich nicht statistisch signifikant von der Konzentration der Kontrollgruppe.

3.1.2 Vergleich der Mn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Schizophrenie mit der Kontrollgruppe

Im Bereich der Substantia innominata ist die relative Mn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Schizophrenie statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Substantia innominata: $M_{S \text{ relativ}} (\pm SEM) = 4,64 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 1,07$ vs $M_{K \text{ relativ}} (\pm SEM) = 1,54 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,27$. t-Test: $p = 0,02$; MWU-Test: $p = 0,016$).

In den anderen gemessenen Arealen finden sich keine statistisch signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen der Indexgruppe und der Kontrollgruppe.

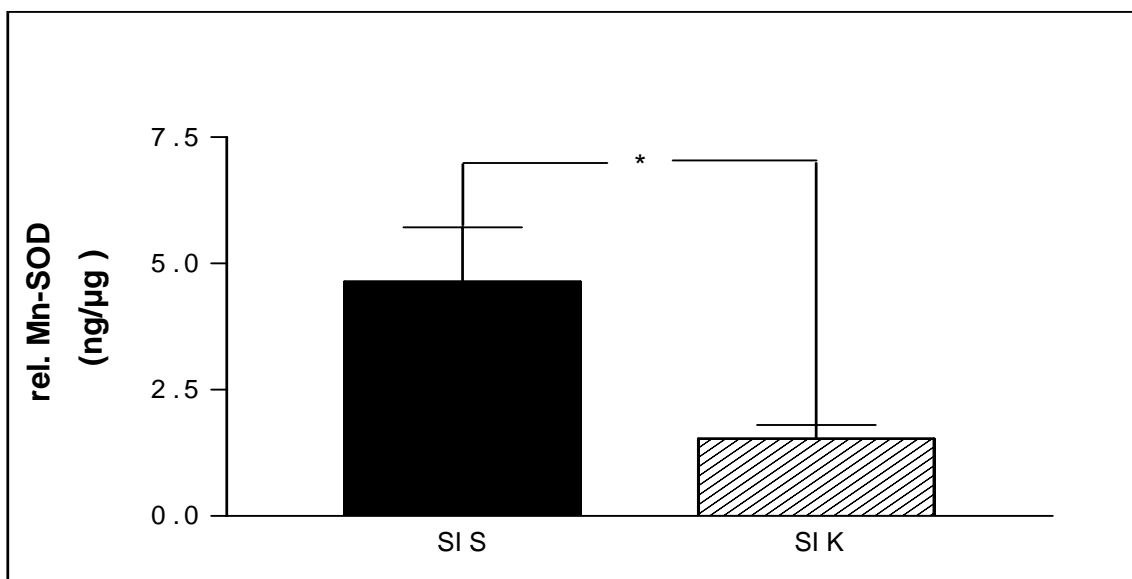


Abb. 4: Relative Mn-SOD-Konzentration $M (\pm SEM)$ in $\text{ng}/\mu\text{g}$ der Indexgruppe Schizophrenie (S) und der Kontrollgruppe (K) in der Substantia innominata (SI) ($p < 0,05 = *$)

3.1.3 Vergleich der Cu/Zn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Depression mit der Kontrollgruppe

Im Cortex frontalis ist die relative Cu/Zn-SOD-Konzentration in der Indexgruppe Depression vergleichsweise hoch signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($M_{D \text{ relativ}} (\pm \text{SEM}) = 1,61 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,1$ vs $M_{K \text{ relativ}} (\pm \text{SEM}) = 0,87 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,09$. t-Test: $p_D = 0,0002$; MWU-Test: $p_D = 0,0008$).

Im Nucleus caudatus ist, verglichen mit der Kontrollgruppe, die relative Cu/Zn-SOD-Konzentration der Indexgruppe im t-Test statistisch signifikant niedriger, nicht jedoch im MWU-Test ($M_{D \text{ relativ}} (\pm \text{SEM}) = 2,56 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,46$ vs $M_{K \text{ relativ}} (\pm \text{SEM}) = 3,77 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,27$. t-Test: $p_D = 0,04$; MWU-Test: $p_D = 0,07$).

Im Hippocampus ist die totale Cu/Zn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Depression statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($M_{D \text{ total}} (\pm \text{SEM}) = 125,4 \mu\text{g}/\text{g} \pm 11,6$ vs $M_{K \text{ total}} (\pm \text{SEM}) = 94,66 \mu\text{g}/\text{g} \pm 5,79$. t-Test: $p_D = 0,03$; MWU-Test: $p_D = 0,04$).

In der Substantia innominata ist die totale Cu/Zn-SOD-Konzentration der Indexgruppe statistisch signifikant höher im MWU-Test als in der Kontrollgruppe ($M_{D \text{ total}} (\pm \text{SEM}) = 109,1 \mu\text{g}/\text{g} \pm 11,86$ vs $M_{K \text{ total}} (\pm \text{SEM}) = 65,09 \mu\text{g}/\text{g} \pm 16,45$. t-Test: $p_D = 0,06$; MWU-Test: $p_D = 0,04$).

In den übrigen kortikalen und subkortikalen Arealen sind keine statistisch signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen der Indexgruppe und der Kontrollgruppe zu finden.

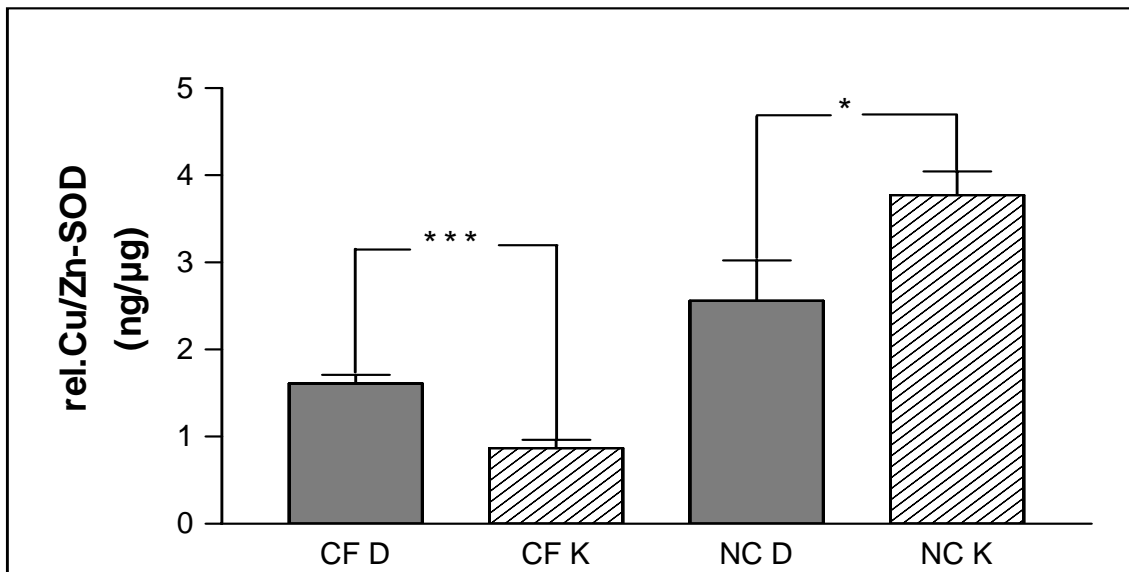


Abb. 5: Relative Cu/Zn-SOD Konzentration $M (\pm SEM$ in $ng/\mu g$) der Indexgruppe Depression (D) und der Kontrollgruppe (K) im Cortex frontalis (CF) und im Nucleus caudatus (NC) ($p < 0,05 = *$; $p < 0,001 = ***$)

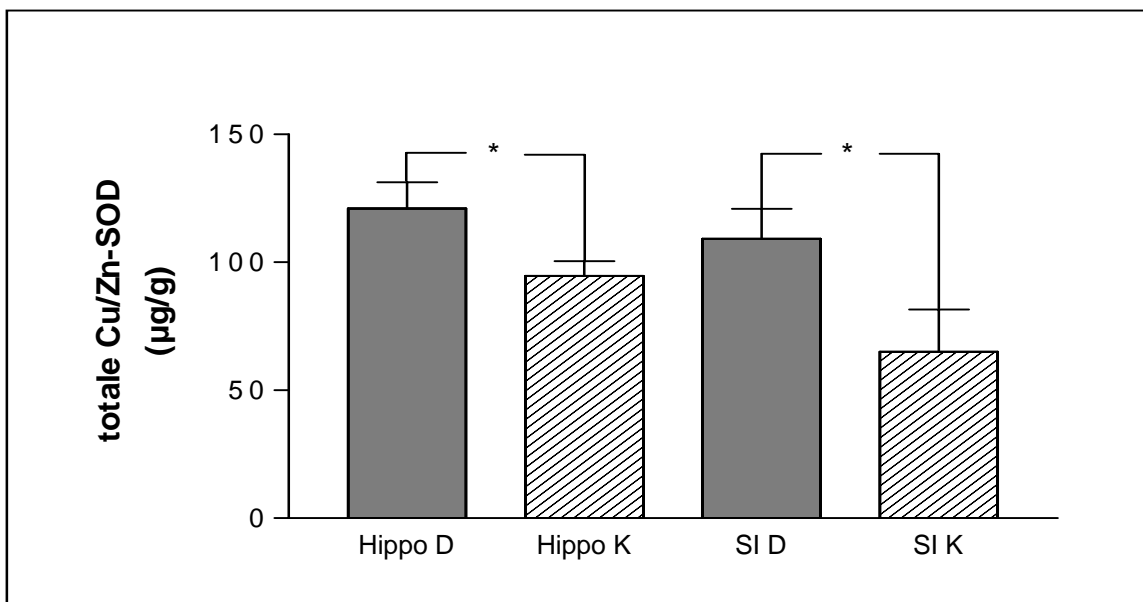


Abb. 6: Totale Cu/Zn-SOD-Konzentration $M (\pm SEM$ in $\mu g/g$) der Indexgruppe Depression (D) und der Kontrollgruppe (K) im Hippocampus (Hippo) und in der Substantia innominata (SI) ($p < 0,05 = *$)

3.1.4 Vergleich der Mn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Depression mit der Kontrollgruppe

Die relative und totale Mn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Depression in den gemessenen kortikalen und subkortikalen Regionen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant von den Konzentrationen der Kontrollgruppe.

3.1.5 Vergleich der Cu/Zn-SOD-Konzentration der beiden Indexgruppen Depression und Schizophrenie

Im Cortex frontalis ist die relative Cu/Zn-SOD-Konzentration in der Indexgruppe Depression statistisch signifikant höher als in der Indexgruppe Schizophrenie ($M_{D \text{ relativ}} (\pm \text{SEM}) = 1,61 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,1$ vs $M_{S \text{ relativ}} (\pm \text{SEM}) = 1,23 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,11$. t-Test: $p = 0,03$; MWU-Test: $p = 0,03$).

Im Nucleus caudatus ist die relative Cu/Zn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Depression statistisch signifikant niedriger im MWU-Test als in der Indexgruppe Schizophrenie ($M_{D \text{ relativ}} (\pm \text{SEM}) = 2,56 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,46$ vs $M_{S \text{ relativ}} (\pm \text{SEM}) = 4,14 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,62$. t-Test: $p = 0,06$; MWU-Test: $p = 0,048$).

Die totale Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Depression ist in der Substantia innominata stark signifikant höher als in der Indexgruppe Schizophrenie (Substantia innominata: $M_{D \text{ total}} (\pm \text{SEM}) = 109,1 \mu\text{g}/\text{g} \pm 11,86$ vs $M_{S \text{ total}} (\pm \text{SEM}) = 61,76 \mu\text{g}/\text{g} \pm 5,24$. t-Test: $p = 0,008$; MWU-Test: $p = 0,004$).

In den übrigen kortikalen und subkortikalen Arealen sind keine statistisch signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen den beiden Indexgruppen zu finden.

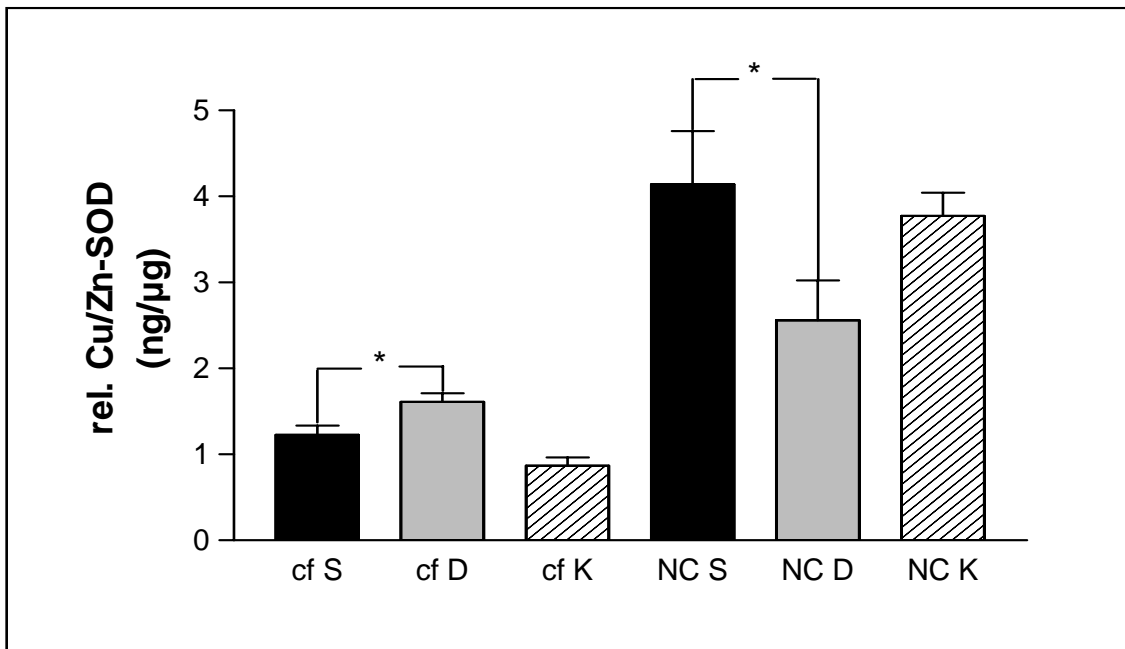


Abb. 7: Relative Cu/Zn-SOD-Konzentration $M (\pm SEM$ in $ng/\mu g$) der Indexgruppe Depression (D) und Schizophrenie (S) im Cortex frontalis (CF) und Nucleus caudatus (NC) ($p < 0,05 = *$). Kontrollen (K)

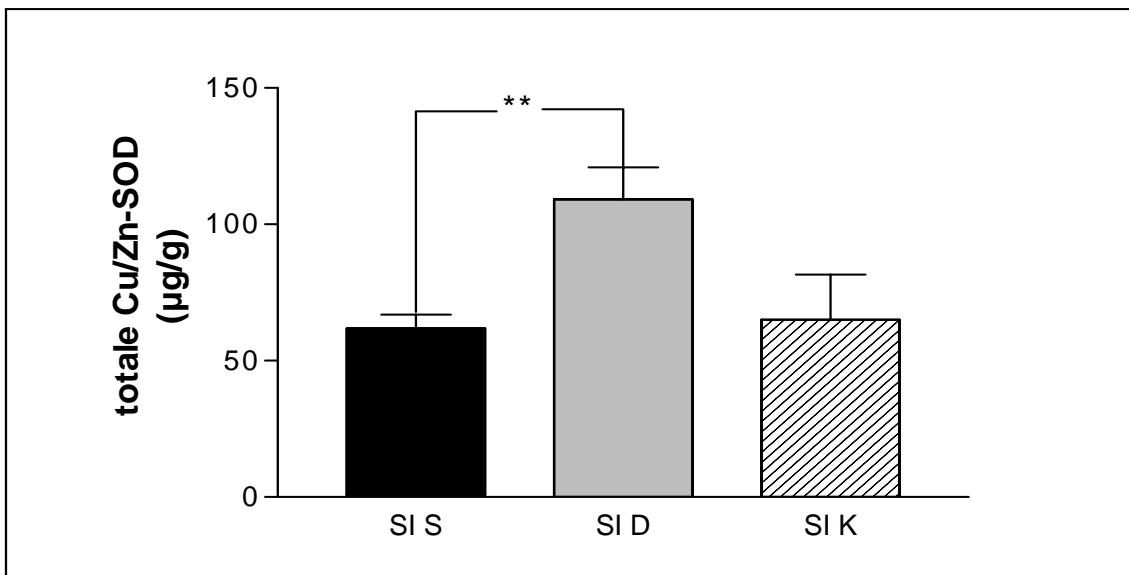


Abb. 8: Totale Cu/Zn-SOD-Konzentration $M (\pm SEM$ in $\mu g/g$) der Indexgruppe Depression (D) und Schizophrenie (S) in der Substantia innominata (SI) ($p < 0,01 = **$). Kontrollen (K)

3.1.6 Vergleich der Mn-SOD-Konzentration der beiden Indexgruppen Depression und Schizophrenie

Die relative Mn-SOD-Konzentration im Nucleus caudatus und in der Substantia innominata sind in der Indexgruppe Depression statistisch stark signifikant niedriger als in der Indexgruppe Schizophrenie (Nucleus caudatus: $M_{D \text{ relativ}} (\pm SEM) = 1,7 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,12$ vs $M_{S \text{ relativ}} (\pm SEM) = 2,27 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,08$. t-Test: $p = 0,005$; MWU-Test: $p = 0,02$. Substantia innominata: $M_{D \text{ relativ}} (\pm SEM) = 1,19 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 0,24$ vs $M_{S \text{ relativ}} (\pm SEM) = 4,64 \text{ ng}/\mu\text{g} \pm 1,07$. t-Test: $p = 0,007$; MWU-Test: $p = 0,004$).

In den übrigen kortikalen und subkortikalen Arealen sind keine statistisch signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen den beiden Indexgruppen zu finden.

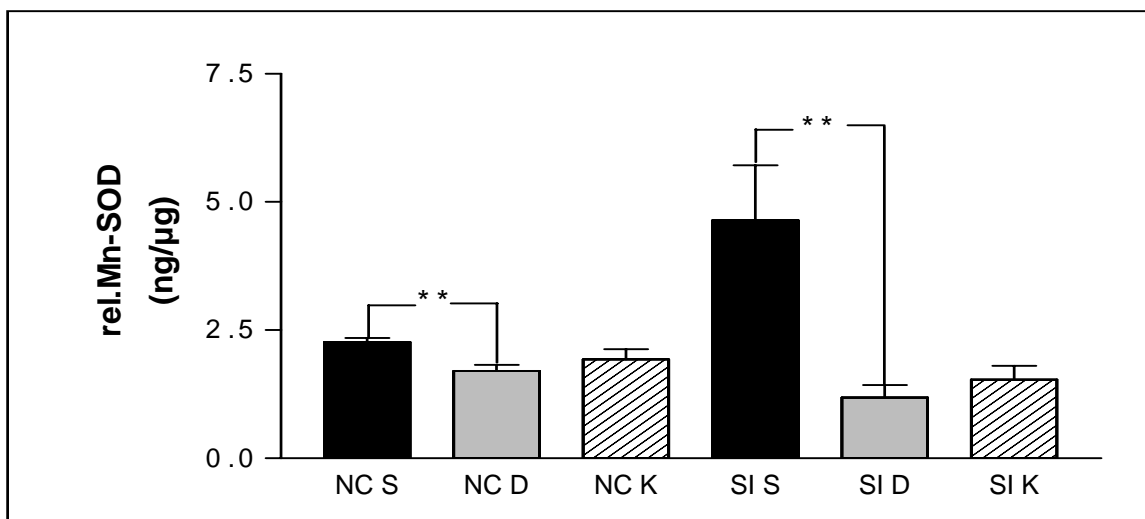


Abb. 9: Relative Mn-SOD-Konzentration $M (\pm SEM)$ in $\text{ng}/\mu\text{g}$ der Indexgruppe Depressionen (D) und Schizophrenie (S) im Nucleus caudatus (NC) und in der Substantia innominata (SI) ($p < 0,01 = **$). Kontrollen (K)

3.2 Unabhängige Einflußfaktoren

3.2.1 Korrelationen

Berechnet wird die Korrelation zwischen der abhängigen Variabel Cu/Zn-SOD- bzw. Mn-SOD-Konzentration und der unabhängigen Variabel Alter bzw. *post mortem* Zeit. Durch rechnerische Korrektur der betroffenen abhängigen Variablen kann der korrelierende Einfluß der unabhängigen Variablen aus der statistischen Berechnung der Werte entfernt werden. Der Pearson Korrelationskoeffizient und der p-Wert der einzelnen Regionen sind in den Tabellen 13-16 im Anhang aufgeführt.

3.2.1.1 Korrelationen der Cu/Zn-SOD- und Mn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit dem Alter

Die relative und die totale Mn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Depression korreliert signifikant positiv mit dem Alter im Nucleus caudatus ($p_{\text{relativ}} = 0,02$; $p_{\text{total}} = 0,04$).

3.2.1.2 Korrelationen der Cu/Zn-SOD- und Mn-SOD-Konzentrationen der Kontrollgruppe mit dem Alter

Die relative Cu/Zn-SOD-Konzentration im Cortex occipitalis korreliert signifikant positiv mit dem Alter in der Kontrollgruppe ($p = 0,02$).

3.2.1.3 Korrelationen der Cu/Zn-SOD- und Mn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit der *post mortem* Zeit

Im Bereich des Cortex frontalis korreliert die relative Cu/Zn-SOD-Konzentration der Erkrankungsgruppe Depression signifikant positiv mit der *post mortem* Zeit dieser Gruppe ($p = 0,04$). Im t-Test zeigt sich jedoch zwischen der *post mortem* Zeit der Depressionsgruppe und der *post mortem* Zeit der Kontrollgruppe keine statistische Signifikanz ($p = 0,16$).

Es findet sich eine hoch signifikant ($p = 0,007$) positive Korrelation der relativen Cu/Zn-SOD-Konzentration der Erkrankungsgruppe Depression hinsichtlich der *post mortem* Zeit im Cortex temporalis.

Im Hippocampus korreliert die relative Cu/Zn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Depression signifikant ($p = 0,01$) mit der *post mortem* Zeit.

3.2.1.4 Korrelation der Cu/Zn-SOD- und Mn-SOD-Konzentrationen der Kontrollgruppe mit der *post mortem* Zeit

Die relative Mn-SOD-Konzentration der Kontrollgruppe korreliert signifikant negativ ($p = 0,03$) mit der *post mortem* Zeit dieser Gruppe im Bereich des Thalamus.

3.2.2 Neuroleptikatherapie

In den Regionen mit signifikanten SOD-Konzentrationsunterschieden zwischen Schizophreniegruppe und Kontrollgruppe wird der Einfluß der Neuroleptikatherapie statistisch überprüft. Es ergaben sich keinerlei Signifikanzen.

Die Ergebnisse des t-Test/MWU bzw. der Korrelationsrechnungen sind im Anhang in Tabelle 17 aufgeführt.

3.2.3 Medikation mit Antidepressiva

In den Regionen mit signifikanten SOD-Konzentrationsunterschieden zwischen Depressionsgruppe und Kontrollgruppe wird der Einfluß der SSRI statistisch überprüft. Es ergaben sich keinerlei Signifikanzen.

Die Ergebnisse des t-Test/MWU bzw. der Korrelationsrechnungen sind im Anhang in Tabelle 18 aufgeführt.

4. Diskussion

4.1 Superoxiddismutase-Konzentrationen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen

Die Ergebnisse zeigen eine Veränderung der Superoxiddismutasekonzentration in *post mortem* Gehirnen von Patienten mit schizophrenen Psychosen. Es zeigt sich im Cortex frontalis eine signifikante Erhöhungen der relativen Cu/Zn-SOD-Konzentration in den Gehirnen schizophrener Patienten im Vergleich zu unauffälligen Kontrollen.

Im Rahmen unterschiedlicher Studien sind verschiedene Veränderungen im Frontalcortex Schizophrener beschrieben worden, die darauf hindeuten, daß diese Region eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen könnte. So sind Läsionen des präfrontalen und orbitofrontalen Cortex für Störungen des zeitlichen Ablaufs von Verhaltenweisen verantwortlich gemacht worden (Birbaumer et al., 1996). Defizite der grauen Substanz im medialen frontalen Gyrus und in der weißen Substanz ausgehend vom Temporallappen sind in der Magnetresonanztomographie (MRT) bei schizophrenen Patienten festgestellt worden (Sigmundsson et al., 2001). Lageveränderungen von Zellen im präfrontalen Cortex (Akbarian et al., 1993) und Strukturanomalien in der frontobasalen Orbitalregion werden bei dieser Patientengruppe ebenfalls beschrieben (Senitz und Winkelmann, 1991).

Eine Studie, welche die Aktivität der SOD in *post mortem* Gehirnen schizophrener Patienten untersuchte, fand eine erhöhte Mn-SOD-Aktivität und keinerlei Aktivitätsveränderungen der Cu/Zn-SOD im Frontalcortex (Loven et al., 1996). Eine Aktivitätserhöhung der Mn-SOD könnte - bei gleichbleibender Konzentration - ein Reaktionsmechanismus auf freie Radikale sein. Ebenso könnte eine erhöhte Cu/Zn-SOD-Konzentration - bei gleicher Aktivität - einen kompensatorischen Mechanismus als Reaktion auf erhöhten oxidativen Streß darstellen.

Desweiteren ließen sich unterschiedliche Ergebnisse durch die ursächliche Heterogenität der Schizophrenien begründen. Beiden Studien, der von Loven et al. und der vorliegenden Arbeit, ist gemeinsam, daß erhöhter oxidativer Streß im frontalen Cortex schizophrener Patienten angenommen wird. Eine erhöhte Konzentration der SOD könnte ein indirekter Hinweis für vermehrten oxidativen Streß sein und Befunde

anderer Studien stützen bzw. einen Erklärungsansatz für Strukturveränderungen im Frontalcortex bieten.

Weitere Studien finden Hinweise auf oxidativen Streß in dieser Region. So zeigen Untersuchungen bei Patienten mit Schizophrenie im Frontalcortex Störungen in Enzymkomplexen der mitochondrialen Respirationskette, die zu vermehrter Radikalbildung führen können (Maurer et al., 2001). Die durch die freien Radikale bedingten Schäden könnten die beschriebenen Veränderungen im Rahmen der Schizophrenie mitverursachen.

Verschiedene Studien finden eine veränderte Verteilung von Zellen im Frontalcortex von Patienten, die an Schizophrenie leiden und unterstützen mit diesen Ergebnissen die Theorie einer neuronalen Migrationsstörung während der Entwicklung des cerebralen Cortex. Die orbitofrontale Region projiziert reziprok auf die Regio entorhinalis. Liegen nun Funktionsstörungen in der Regio entorhinalis aufgrund einer möglichen Migrationsstörung vor, könnten diese über die vorhandenen neuronalen Schaltkreise zu Strukturveränderungen im orbitofrontalen Cortex führen (Akbarian et al., 1993; Beckmann et al., 1994).

Als Ursache für die Migrationsstörungen werden u. a. Defizite von Nervenwachstumsfaktoren (NTF) vermutet (Thome et al., 1998). Oxidativer Streß greift die für die biologische Aktivität der NTF wichtigen Aminosäuren Cystein und Cystin an, da die Disulfidbrücken und Schwefelwasserstoffreste besonders empfindlich gegenüber freien Radikalen sind (Leibrock et al., 1989; Jesberger et al., 1991). Ein NTF-Defizit könnte unter Umständen durch oxidativen Streß mitverursacht sein.

Durch oxidativen Streß verursachte Schäden könnten sich auch auf die Zellmembranrezeptoren auswirken, was eine gestörte Transmission von Signalvorgängen zur Folge haben könnte. Die NTF-Rezeptoren sind Tyrosinkinase mit radikalempfindlichen Domänen an ihren Bindungsstellen. Eine erhöhte Konzentration an bestimmten Nervenwachstumsfaktoren z. B. an *Brain-Derived-Neurotrophic-Factor* (BDNF) könnte die Rezeptorschäden und damit einhergehende Signaldefizite ausgleichen. Messungen von BDNF im Frontalcortex zeigen signifikante Erhöhungen der BDNF-Konzentration (Durany et al., 2001). Es wird diskutiert, daß NTF die Bildung von SOD induzieren könnte (Mattson et al., 1996; Herdegen, 1997). Folglich könnte eine Veränderung der NTF eine Erhöhung der SOD induzieren, und so stehen

möglicherweise oxidativer Streß, SOD und NTF in einem komplex regulierten Verhältnis.

Die SOD ist physiologisch wichtig für das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung (Halliwell and Gutteridge, 1999). Störungen in dem Gleichgewicht zwischen freien Radikalen und antioxidativen Verteidigungsmechanismen in der Embryonalphase könnten ebenfalls zu Migrationstörungen beitragen.

Morphologische Veränderungen von Neuronen und ihrer Dendriten im Frontalcortex bei Schizophrenen werden beschrieben (Senitz und Winkelmann, 1991; Broadbelt et al., 2002; Black et al., 2004). Oxidativer Streß verursacht Schädigungen der Zellpermeabilität und könnte zu den oben beschriebenen Veränderungen beitragen. Neuronen könnten durch oxidativen Schaden in ihrer Morphologie geschädigt und durch radikalbedingte Störungen neuronaler Verbindungen in ihrer Aktivität mit anderen Neuronen beeinträchtigt sein. Rezeptorschäden und Störungen der neuronalen Transmission als Folge oxidativen Stresses könnten ebenfalls die Aktivität der Neuronen beeinflussen. Eine Veränderung der Gehirnaktivität in Form einer frontalen Minderaktivität konnte mittels Positronenemissionstomogramm (PET) in Gehirnen von Patienten mit schizophrenen Psychosen gefunden werden (Weinberger, 1986; Weinberger et al., 1996; Bermann et al., 1995; Maurer et al., 2001).

Hinweise auf erhöhten oxidativen Streß bei Patienten mit schizophrener Psychose lassen sich in der vorliegenden Arbeit auch in subkortikalen Regionen finden. Eine signifikante Erhöhung der relativen Mn-SOD-Konzentration zeigt sich in der Substantia innominata. Die relative Cu/Zn-SOD-Konzentration ist in diesem Bereich erhöht, erreicht aber keine Signifikanz.

Der Substantia innominata wird eine besondere Bedeutung für die Pathogenese der Schizophrenie beigemessen (Stevens, 1973; Torrey et al., 1974). Sie besteht aus einem subkommissuralen Bereich (ventrales Striatum), der Teil der Basalganglien ist, einem sublenticulären Bereich (zentromediale Amygdala), der zum erweiterten Mandelkernparenchym zählt und einem magnozellulareren kortikopetalem Bereich (Nucleus basalis Meynert). Assoziationsareale des Neokortex, Hippocampus, basolaterale Amygdala und Insula projizieren in die Substantia innominata, und es bestehen starke Assoziationen mit dem limbischen System (Alheid, 1988; Heimer,

2000). Darüber hinaus bestehen neuronale Schaltkreise mit dem Nucleus accumbens, dem medialen präfrontal-orbitofrontalen Kortex und dem medialen Temporallappen (Groenewegen et al., 1990; Joel et al., 1994). Die direkten Verbindungen mit dem medialen Temporalkortex und dem Hippocampus spielen eine Rolle für Gedächtnisbildung und Aufmerksamkeit. Störungen im Nucleus basalis Meynert und seiner neuronalen Verknüpfungen könnten einer der Hauptgründe für die bei der Schizophrenie auftretenden Aufmerksamkeits- und kognitiven Störungen sein (Heimer, 1997, 2000). Desweiteren stellen Störungen in den neuronalen Schaltkreisen der Substantia innominata das anatomische Substrat dar, durch das pathologische Aktivitäten des medialen Temporallappens und der präfrontalen-orbitofrontalen Region in eine Reihe von Funktionsstörungen wie z. B. Störungen der motorischen Aktivität, der Motivation und Persönlichkeitsveränderungen etc. übersetzt werden (Alheid et al., 1988; Robbins et al., 1990; Pantelis et al., 1997; Heimer et al., 1997, 2000).

Befunde über vermehrt auftretende D₃-Rezeptoren in dieser Region bei Schizophrenen belegen die Bedeutung des ventralen Striatums als wichtige Region in der Transmitterinteraktion bei schizophrenen Störungen (Sokoloff et al., 1990; Gurevich et al., 1997; Joyce et al., 1999). Charakteristisches Merkmal des ventralen Striatums und der zentromedialen Amygdala sind sogenannte „*interface islands*“. Die darin enthaltenen Zellen exprimieren D₃-Rezeptoren und sind möglicherweise Vorläuferzellen, die während der neuronalen Migration „liegen geblieben sind“ oder Zellen, die noch zur postnatalen Migration fähig sind und daher besonders empfindlich gegenüber exogenen und endogenen Noxen sind (Sanides et al., 1957; Suzuki et al., 1998; Heimer et al., 2000). Es liegen Daten über einen erhöhten Dopamingehalt bei Schizophrenen in der Substantia innominata vor, welche eine Folge der in dieser Region „verharrten“ Neurone sein könnte (Reynolds, 1983). Der dadurch bedingte erhöhte Dopaminmetabolismus könnte durch die oxidative Wirkung des Dopamins selbst sekundär zu oxidativem Streß führen. Eine Erhöhung der SOD-Konzentration könnte indirekt auf diesen oxidativen Streß hinweisen.

Weitere Hinweise für vermehrten oxidativen Streß in dieser Region zeigen sich in einer Studie über eine hohe Stickstoffsynthetase-Aktivität (NOS) in der Substantia innominata (Blum-Degen et al., 1999). Das durch die Synthetase gebildete Stickoxid könnte zur Radikalbildung führen.

Liegen eine genetische Prädisposition oder weitere exogene wie endogene Vulnerabilitätsfaktoren (Infektionen, Mangel an Nervenwachstumsfaktoren, zerebrale Schäden, zytoarchitektonische Entwicklungsstörungen infolge von Migrationsstörungen etc.) vor, könnte oxidativer Streß ursächlich im Sinne des *Vulnerabilität-Streß-Modells* bereits empfindliche Zellen zusätzlich schädigen (z. B. gestörte Signaltransduktion, Membranschäden, veränderte neuronale Plastizität) und zur Manifestation der Erkrankung beitragen.

Die Konzentrationserhöhungen der SOD im frontalen Cortex und der Substantia innominta in von denen diese Pilotstudie berichtet, könnten Hinweis auf Veränderungen im zentralen Nervensystem (ZNS) schizophrener Patienten geben.

4.2 Superoxiddismutase-Konzentrationen bei Patienten mit Depressionen

Die Messungen der SOD-Konzentrationen in *post mortem* Gehirnen bei Patienten mit unipolarer Depression weisen auf Veränderungen des antioxidativen Verteidigungssystems hin und geben Hinweise auf eine mögliche Beteiligung des oxidativen Stresses in der Pathogenese dieser Erkrankung. Diese Studie ist die erste, die antioxidative Enzyme als Parameter oxidativen Stresses an *post mortem* Gehirnen von Patienten mit Depressionen untersucht.

S. Rauch beschreibt ein Neuronenschaltkreismodell, das kognitive, motorische und affektive Störungen bei Patienten mit *major depression* durch Veränderungen neuronaler Schaltkreise erklärt (Rauch, 2003). Dieses Modell enthält Regionen, in denen unsere Studie signifikante Veränderungen der SOD feststellt (Rauch, 2003). Rauch nimmt an, daß die Defizite in Kognition und Motorik durch Störungen eines *dorsalen Kompartiments* (präfrontaler Cortex, vorderer Gyrus cinguli, Cortex parietalis und prämotorischer Cortex) erklärt werden und die Störungen des Affekts durch Dysregulation des *ventralen Kompartiments* (subgenualer Gyrus cinguli, orbitofrontaler Cortex, vordere Insula). Das *dorsale Kompartiment* ist mit dem *dorsalen Striatum* verbunden, das *ventrale Kompartiment* mit dem *ventralen Striatum* (Rauch, 2003). Die Balance in der Aktivität der beiden Kompartimente wird u. a. von der Amygdala gesteuert. Erhöhter oxidativer Streß könnte zu Störungen in diesen Kompartimenten beitragen.

Im Frontalcortex wurde in der vorliegenden Studie eine stark signifikante Erhöhung der relativen Cu/Zn-SOD-Konzentration bei Patienten mit Depressionen gemessen. Das könnte eine kompensatorische Reaktion auf verstärkte Radikalbildung in diesem Gebiet sein.

Erhöhter oxidativer Streß könnte zu spezifischen Veränderungen im Frontalcortex beitragen, wie sie in der Literatur für Patienten mit dieser Erkrankung beschrieben sind. So beschreiben MRT-Studien ein reduziertes Volumen des präfrontalen und orbitofrontalen Cortex bei Patienten mit *major depression* (Coffey et al., 1993; Bremner et al., 2002). Im präfrontalen Cortex sind Neuronen- und Gliazellverluste sowie

Zellatrophien in post mortem Studien beschrieben (Rajkowska, 2000; Cotter et al., 2002). Im orbitofrontalen Cortex ist die Dichte von Pyramidenzellen in post mortem Studien bei Patienten mit *major depression* reduziert (Rajkowska et al, 2005).

Die Annahme einer Bedeutung des Cortex frontalis in der Pathogenese der Depression wird auch gestützt durch PET-Studien des Glucose-Metabolismus im Gehirn depressiver Patienten. In diesen zeigt sich ein Hypermetabolismus im orbitofrontalen Cortex und ein v. a. präfrontal lokalisierter Hypometabolismus (Baxter et al., 1989; Drevets et al., 1992; Mayberg et al., 1999).

Ein Erklärungsmodell für die Entstehung oxidativen Stresses in dieser pathogenetisch als wichtig erachteten Region geben die Studien von Sheline und Scarpellini et al. Diese beschreiben, daß psychosozialer Streß im frontalen Cortex möglicherweise zu neuronalen Schäden führen kann (Scarpellini et al, 1994; Halliwell und Gutteridge, 1999; Sheline, 2000). Psychosozialer Streß kann zu einer erhöhten Lipidperoxidation führen und diese möglicherweise zu den beschriebenen Zellverlusten (Scarpellini et al., 1994; Rajkowska, 2000).

Subkortikal lassen sich in unserer Studie ebenfalls Veränderungen der Superoxiddismutase feststellen. Im Bereich der Basalganglien finden sich im Nucleus caudatus eine im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikante Verringerung der relativen Cu/Zn-SOD-Konzentration. Die totale Cu/Zn-SOD-Konzentration im Nucleus caudatus ist niedriger als bei den Kontrollen, erreicht aber kein Signifikanzniveau. Hinweise für die Bedeutung des Nucleus caudatus in der Pathogenese der unipolaren Depression lassen sich in der Literatur finden und stützen somit unsere Ergebnisse.

Es existieren enge Verbindungen zwischen Nucleus caudatus und präfrontalem Cortex, und ein limbisch-striatal-pallidal-thalamischer Schaltkreis wird in der Pathophysiologie der Depressionen diskutiert (Soares et al., 1997).

In MRT-Studien finden sich Volumenminderungen im Nucleus caudatus bei Patienten mit unipolaren Depressionen, die auf eine mögliche Beteiligung dieser Region in der Pathogenese hinweisen (Krishnan et al., 1992; Pillay et al., 1995).

Der Nucleus caudatus spielt eine Rolle im extrapyramidalen System für die Steuerung und Ausführung von Bewegungen, und da der motorische Antrieb bei depressiven

Patienten vermindert sein kann, könnte dieses Areal für die auftretenden motorischen Störungen Depressiver von Bedeutung sein (Soares et al., 1997).

Ein verminderter Blutfluß im Nucleus caudatus bei Patienten mit Depressionen wurde festgestellt und könnte möglicherweise eine Erklärung für die Veränderungen der SOD-Konzentration bieten (Drevets et al., 1992; Awata et al., 1998). Denn eine geringere Durchblutung führt zu einem geringeren Sauerstoffmetabolismus in den Zellen, d. h. möglicherweise zu einer geringeren Produktion freier Radikale und einer *down-regulation* antioxidativer Enzyme.

Die verringerte relative Cu/Zn-SOD-Konzentration könnte auch durch eine erhöhte Gesamtproteinkonzentration als Folge kompensatorischer Prozesse erklärt werden oder auf ein Defizit im AODS hinweisen (Mahadik et al., 1996; Ranjekar et al., 2003). Dann könnte man erhöhte SOD-Konzentrationen als kompensatorische Prozesse zur Wiederherstellung der Homöostase nach entstandenem oxidativem Streß sehen und verringerte Konzentrationen als Endpunkt einer langen Exposition gegenüber freien Radikalen interpretieren.

Die totale Cu/Zn-SOD-Konzentration im Hippocampus bei Patienten mit Depressionen ist, verglichen mit den Ergebnissen bei Kontrollpersonen, signifikant erhöht. Der Hippocampus ist als zentrale limbische Struktur von großer Bedeutung für die Pathogenese der Depressionen (Kahle et al., 1991; Rauch, 2003; Campbell et al., 2004). Erhöhter oxidativer Streß im Hippocampus könnte zu Veränderungen bei Patienten mit Depressionen führen, die in der Literatur beschrieben sind. So zeigen bildgebende Verfahren Volumenminderungen des Hippocampus bei Patienten mit affektiven Störungen (Sheline et al., 1996, 1999, 2000; Bremner et al., 2000).

Psychosozialer Streß induziert im Hippocampus möglicherweise morphologische Veränderungen pyramidaler Neurone, Störungen der Neurogenesis und Veränderungen in der Expression serotonerger, noradrenerger und glukokortikoider Rezeptoren (Fuchs et al., 1998, 2001; Campbell et al., 2004). Desweiteren erhöht Streß die Konzentration an Glukokortikoiden, die eine neurotoxische Wirkung auf die hippocampalen Neurone ausüben können (Lee et al., 2002; Campbell et al., 2004). Glukokortikoide erhöhen die Konzentration an freiem Calcium im Zytosol und verhindern dessen Beseitigung durch Hemmung der Transkription der ATP-abhängigen Kalziumpumpe. Die kalzium-

abhängige Bildung freier Radikale (Aktivierung von NOS, Cyclooxygenase, Xanthinoxigenase und Arachidonsäurestoffwechsel) kann zu weiteren Zellschäden führen (Coyle et al., 1993). Psychosozialer Streß könnte über diese Mechanismen zur Entstehung oxidativen Stresses beitragen. Die SOD-Konzentration könnte somit als Folge des erhöhten oxidativen Stresses kompensatorisch erhöht sein.

In der Substantia innominata ist die totale Cu/Zn-SOD-Konzentration signifikant erhöht. Die Meßwerte der relativen Cu/Zn-SOD-Konzentration erreichen kein statistisches Signifikanzniveau. Eine ebenfalls erhöhte Proteinkonzentration in diesem Bereich könnte für die Unterschiedlichkeit dieser Befunde verantwortlich sein. Folglich könnte die Konzentration der Cu/Zn-SOD signifikant erhöht sein, doch könnte dies durch eine mögliche kompensatorisch erhöhte Konzentration an Proteinen nur in der totalen und nicht in der relativen Konzentration ersichtlich sein.

Weitere Hinweise für eine Beteiligung der Substantia innominata an der Pathogenese der Depressionen lassen sich in der Literatur finden. Die Substantia innominata steht in enger Verbindung mit dem Assoziationskortex, der basalen Amygdala und dem Hippocampus (Alheid, 1988; Groenewegen et al., 1990). Die beschriebenen Veränderungen in diesen Gebieten könnten möglicherweise die Substantia innominata miteinbeziehen und Funktionsstörungen erklären oder durch primäre Prozesse in der Substantia innominata ausgelöst sein.

In der Pathogenese der Depressionen wird diskutiert, daß eine Hyperaktivität der Amygdala für einen Teil der Symptome verantwortlich ist. Teile der Amygdala (zentromediale Amygdala) gehören neuroanatomisch zur Substantia innominata. Abnorme rCBF-Messungen in der Amygdala korrelieren positiv mit der Schwere der Depression und dem Cortisolspiegel im Blut der Patienten, der während der Untersuchung gemessen wurde (Drevets, 1999, 2003). Ein erhöhter Metabolismus in der Amygdala könnte u. a. durch erhöhten Sauerstoffverbrauch zur vermehrten Bildung freier Radikale führen. Ebenso könnten erhöhte Cortisolspiegel zu oxidativem Streß beitragen. Die Amygdala beeinflußt die Balance zwischen neuronalen Schaltkreisen, in die die Substantia innominta miteingebunden ist (Rauch, 2003). Eine Hyperaktivität der Amygdala könnte das Gleichgewicht dieser Schaltkreise in Richtung des *ventralen*

*striatum*s, das Teil der Substantia innominata ist, verschieben und somit diese Region in die Pathogenese miteinbeziehen (Drevets, 1999; Rauch, 2003).

In unserer Studie finden sich Belege für oxidativen Streß in Regionen, die als pathogenetisch relevant gesehen werden und in denen auch andere Studien Veränderungen bei Patienten mit Depressionen beschreiben.

Weitere Befunde zur Entstehung oxidativen Stresses bei Patienten mit unipolaren Depressionen werden in Systemen beschrieben, die nicht einzelnen Gehirnregionen zuzuordnen sind. So hat psychologischer Streß Einfluß auf Funktionen des Immunsystems, indem er die zelluläre und humorale Immunität supprimiert oder aktiviert. Desweiteren zeigt sich eine Hypersekretion von Cortisol und eine vermehrte Ausschüttung von Cytokinen (z. B. IL-1, IL-6, TNF-alpha) bei Depressiven, so daß Zusammenhänge zwischen Immunsystem, Streß und *major depression* angenommen werden können (Sluzewska et al., 1996; Leonard, 2000, 2001a, 2001b).

Freie Radikale in Form von Wasserstoffperoxid entstehen beim Metabolismus von Katecholaminen und Indolaminen durch die Monoamin-Oxidase (MAO)(Singer and Ramsay, 1995). Eine erhöhte MAO-Aktivität kann in Interaktion mit Glutamat zu einer höheren Empfindlichkeit neuronaler Zellen gegenüber freien Radikalen führen. Denn Glutamat senkt die intrazelluläre Glutathion-Konzentration durch Inhibierung des Cysteinetransports (Murphy et al., 1989; Choi, 1992). Bei einem Mangel an Glutathion ist die Funktion der Glutathion-Peroxidase, die in neuronalen Zellen hauptsächlich für die Beseitigung von Wasserstoffperoxid verantwortlich ist, eingeschränkt. Eine erhöhte Aktivität der MAO führt nun zu einer vermehrten Bildung von Wasserstoffperoxid, welches aber aufgrund der oben aufgeführten Prozesse nicht ausreichend abgebaut werden kann (Murphy et al., 1989; Maher et al., 1996).

Die Aktivierung immun-inflammatorischer Prozesse, ein erhöhter Katabolismus monoaminer Neurotransmitter und Lipidveränderungen mit der Folge gestörter serotonerger und adrenerger Signalprozesse sind bei Patienten mit affektiven Störungen zu finden (Tsutsumi et al., 1988; Maes et al., 1992, 1996; Deger et al., 1996). Diese Prozesse erhöhen die Bildung freier Radikale und als Folge dessen könnte die Aktivität und Konzentration antioxidativer Enzyme wie z. B. die SOD kompensatorisch erhöht sein (Whittemore et al., 1995; Gutteridge, 1995; Efe et al., 1999; Bilici et al., 2001).

4.3 Superoxiddismutase-Konzentrationen im Vergleich der beiden Erkrankungsgruppen miteinander

In der Klassifikation der endogenen Psychosen werden verschiedene Einteilungen postuliert. Die Theorie der Universalgenese knüpft an die „ältere“ u. a. von W. Griesinger (1817-1868) vertretene Vorstellung der „Einheitspsychose“ an. Diese hält die Entstehungsmechanismen der endogenen Psychosen zwar für multifaktoriell bedingt, teilt sie aber nicht in voneinander unabhängige Krankheiten ein. Die unterschiedliche Wertigkeit verschiedener Komponenten (genetisch, sozial, konstitutionell, individuelle zerebrale Anfälligkeit, exogene Noxen etc.) bedingt die Ausprägung der einzelnen Krankheitsbilder, die an entgegengesetzten Enden eines Kontinuums liegen. Somit werden auf einer multifaktoriellen Basis nosologische Typen klassifiziert, die für sich allein genommen keine Entität darstellen (Rennert, 1982; Kühne et al., 1988; Taylor, 1992; Crow, 1995).

Andere Autoren verneinen diese *Kontinuumshypothese* (Lapierre, 1994). Leonhard trennt die endogenen Psychosen in verschiedene Hauptgruppen (systematische und unsystematische Schizophrenien, zyklische Psychose, bipolare Krankheit, reine Melancholie und Manie), die eigene Entitäten darstellen (Leonhard, 1968).

Es liegen Arbeiten vor, die eine Gemeinsamkeit der Schizophrenien und bipolaren affektiven Störungen auf zellulärer, molekularer, epidemiologischer und klinischer Ebene beschreiben (Beckmann, 1991; Lapierre 1994; Möller, 2003). Die unipolaren Störungen sind darin nicht direkt miteinbezogen.

Studien diskutieren Veränderungen antioxidativer Enzyme und essentieller Fettsäuren (EPUFAs) im Blut schizophrener Patienten und bei Patienten mit bipolaren Störungen als einen möglichen gemeinsamen pathologischen Faktor dieser Erkrankungen (Peet et al., 1999; Ranjekar et al., 2003). Vergleicht man in unserer Studie die SOD-Konzentrationen der beiden Erkrankungsgruppen miteinander, lassen sich Gemeinsamkeiten und Unterschiede feststellen. Der Cortex frontalis und die Substantia innominata sind die Strukturen, in welchen bei beiden Erkrankungsgruppen signifikante Veränderungen der CuZn-/Mn-SOD-Konzentration verglichen mit den Kontrollen auftreten, d. h. daß erhöhter oxidativer Streß vorliegen könnte. Beiden Gehirnregionen wird eine Beteiligung an der Pathogenese dieser Erkrankungen zugeschrieben.

Oxidativer Streß könnte somit ein gemeinsamer ätiologischer Faktor von Schizophrenie und unipolarer Depression sein. Es könnte sich um eine „gemeinsame Strecke“ in der Pathogenese handeln oder nur um einen Faktor im multifaktoriellen Geschehen dieser beiden Erkrankungsgruppen.

Im Frontalcortex und in der Substantia innominata sind auch die signifikanten Ergebnisse zwischen der Gruppe der Depressionen und der Gruppe der Schizophrenien zu finden, desweiteren im Nucleus caudatus.

Im Frontalcortex ist die relative Cu/Zn-SOD-Konzentration der Depressionen verglichen mit den Schizophrenien signifikant erhöht. Anzeichen von oxidativem Streß treten somit bei beiden Erkrankungen in dieser Region auf und stellen eine mögliche pathogenetische Gemeinsamkeit dar.

Im Nucleus caudatus ist die relative Cu/Zn-SOD- und Mn-SOD-Konzentration der Depressionen signifikant niedriger als in der Gruppe der Schizophrenien. Die relative Cu/Zn-SOD-Konzentration der Depressionen ist somit sowohl im Vergleich zu den Schizophrenien als auch zu den Kontrollen verringert.

Die relative Mn-SOD-Konzentration in der Substantia innominata ist bei den Depressionen im Vergleich zu den Schizophrenien signifikant reduziert. Die totale Cu/Zn-SOD-Konzentration ist im Gegensatz dazu im Vergleich zu den Schizophrenien signifikant erhöht. Eine höhere Gesamtproteinkonzentration bei Depressionen (z. B. durch kompensatorische und regulierende Mechanismen) könnte erklären, daß die totale Konzentration antioxidativer Enzyme in dieser Region zwar erhöht sind, in der relativen Konzentration jedoch niedriger erscheint.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Pilotstudie. Weitere Studien werden benötigt, um eventuelle Zusammenhänge dieser beiden Erkrankungen zu erforschen.

4.4 Unabhängige Einflußfaktoren

In der Diskussion der Ergebnisse müssen unabhängige Faktoren wie Alter, *post mortem* Zeit, Geschlecht, Ernährung, Rauchen, sozioökonomischer Status, ethnische Herkunft und Psychopharmaka berücksichtigt werden (Mahadik et al., 1996, 2001).

Die Aktivität der SOD steigt über die Lebenszeit linear an (Götz et al, 1994; Mahadik et al., 1996; Yao, 2001; Saraymen et al., 2003). Daher wurde eine Korrelationsrechnung durchgeführt und bei der Auswahl der Proben so weit wie möglich Gewebeproben von Patienten des gleichen Alters verwendet.

Die Enzymkonzentration der relativen und totalen Mn-SOD der Gruppe der Depressionen korrelierte im Nucleus caudatus positiv mit dem Alter der Patienten.

Im Cortex occipitalis fand sich eine positive Korrelation der relativen Cu/Zn-SOD-Konzentration der Kontrollgruppe mit dem Alter. Die Korrelationen wurden rechnerisch korrigiert, um einen Einfluß dieses Faktors auf die Ergebnisse zu vermeiden.

In der Verwendung von *post mortem* Gewebe kann die ursprüngliche Pathologie durch langjährige Krankheit und pharmakologische Behandlung verändert sein. Es traten folgende Korrelationen der Enzymkonzentrationen mit der *post mortem* Zeit auf: Im Cortex frontalis, Cortex temporalis und im Hippocampus korrelierte die relative Cu/Zn-Konzentration der Gruppe der Depressionen positiv mit der *post mortem* Zeit, und im Thalamus korrelierte die relative Mn-SOD-Konzentration der Kontrollgruppe negativ mit der *post mortem* Zeit. Diese Korrelationen wurden rechnerisch korrigiert, so daß die Statistik mit den korrigierten Werten gerechnet wurde und der Faktor *post mortem* Zeit auf die Resultate keinen Einfluß ausübte.

Messungen früherer Studien ergaben eine signifikant höhere SOD-Aktivität bei Frauen als bei Männern (Sarayman et al., 2003). Das Geschlechterverhältnis zwischen den Gruppen war bei den Kontrollen 1:1. Bei den Erkrankungen war das Verhältnis Frauen zu Männern 2:1.

Zigarettenrauch enthält neben Nikotin viele Substanzen, die frei Radikale sind z. B. Peroxide-Radikale und Hydroquinone (Yao, 2001). Dennoch gibt es Studien, die keinerlei Veränderungen von Antioxidantien durch Zigarettenrauch feststellen konnten (Yao et al., 2000). In der Normalbevölkerung wurde ein inverses Verhältnis zwischen antioxidativer Enzymaktivität und Plasma-Parametern des Zigarettenrauchs gefunden.

In Patientengruppen, die unter Haloperidolmedikation standen, wurde kein derartiges Verhältnis festgestellt. Aus dieser Studie könnte man folgern, daß in diesen Patientengruppen das Rauchen nicht für eine erhöhte Enzymaktivität verantwortlich gemacht werden kann, wobei man einen möglichen Einfluß nicht völlig ausschließen sollte (Yao, 2001). In unserer Studie konnte nur bei einem Patienten aus der Gruppe der Schizophrenen ein Nikotinabusus retrospektiv festgestellt werden. Die Werte dieser Proben sowohl bei den Cu/Zn-SOD- als auch bei den Mn-SOD-Messungen unterschieden sich nicht signifikant von den übrigen Werten.

In unserer Studie erhielten elf der 13 Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis klassische Neuroleptika über mehrere Jahre (Tabelle 17). Der Einfluß klassischer Neuroleptika auf antioxidative Enzyme wird diskutiert. Geht man von einem Einfluß der Neuroleptika auf die antioxidativen Enzyme aus, könnte man die erhöhte Aktivität und Konzentration der SOD als Reaktion auf den durch die Medikamente gesteigerten oxidativen Streß sehen (Mahadik et al., 1996).

Es gibt Studien, die die Theorie über eine Beteiligung freier Radikale an der Toxizität klassischer Neuroleptika wie z. B. Haloperidol, Fluphenazin und Pimozid unterstützen (Weiner et al., 1977; Graham, 1978; Szabo et al., 1983; Cohen, 1984; Parsons, 1985; Cadet et al., 1986; Cadet, 1989; Cadet and Perumal, 1990; Subramanyam et al., 1990; Behl et al., 1995; Jeding et al., 1995; Sagara, 1998; Parikh et al., 2003b).

Atypische Neuroleptika, z. B. Clozapin, Olanzapin und Risperidon, scheinen keine toxischen Effekte auf Zellen zu haben, beeinflussen aber möglicherweise antioxidative Enzymkonzentrationen und -aktivitäten (Sagara, 1998; Parikh et al., 2003; Evans et al., 2003; Wei et al., 2003; Zhang et al., 2003).

Die Diskussion um einen Einfluß der klassischen Neuroleptika auf die Bildung freier Radikale und das AODS wird jedoch kontrovers geführt. So existieren Befunde, die gegen einen direkten Einfluß der Neuroleptika auf antioxidative Enzyme sprechen (Abdalla et al., 1986; Reddy et al., 1991; Gsell et al., 1995; McCreadie et al., 1995; Khan et al., 1997; Yao, 2001; Zhang et al., 2003).

In der Statistik konnte mittels des Chlorpromazinäquivalents in den Regionen mit signifikanten Veränderungen der SOD-Konzentration kein signifikanter Unterschied bezüglich der SOD-Konzentrationen zwischen den Patienten mit einer stark potenten Neuroleptikadosis und denen mit schwach potenter Dosis gezeigt werden (Tabelle 17

im Anhang). Daher werden weitere Studien über die Neuroleptikawirkung im Zusammenhang mit oxidativem Streß benötigt sowie eine klarere Differenzierung bezüglich deren Wirkung auf die Aktivität und die Konzentration von Enzymen. Messungen von SOD-Konzentrationen im Gehirn unmedizierter schizophrener Patienten wären nötig, um die Bedeutung von Krankheit und Medikation auf die SOD-Konzentration zu klären.

In der Literatur wird die Beteiligung freier Radikale in der Pathogenese der Schizophrenie vermutet. Ob oxidativer Streß primär zur Ätiopathogenese beiträgt, sekundär im Laufe der Erkrankung entsteht, oder durch die Therapie bedingt ist, bleibt offen.

Antidepressiva scheinen einen inhibitorischen Effekt auf das Immunsystem zu haben (Müller, 1995). In einer Studie konnte gezeigt werden, daß die erhöhte Anzahl von Leukozyten und Neutrophilen, die zur Bildung freier Radikale beitragen, durch die Behandlung mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) reduziert wird (Maes et al., 1997). Untersuchungen belegen, daß als Folge der gesenkten Radikalbildung die Aktivität antioxidativer Enzyme nach Behandlung mit SSRI im Blut von Patienten mit affektiven Störungen sinkt (Bilici et al., 2001; Khanzode et al., 2003). SSRIs könnten somit indirekt über verringerten oxidativen Streß die Aktivität der antioxidativen Enzyme beeinflussen.

In dieser Studie wurden sechs der sieben Patienten mit Psychopharmaka behandelt, drei davon mit SSRI. Statistisch wurden die SOD-Konzentrationen der Patienten mit SSRI-Behandlung mit denen ohne SSRI-Medikation verglichen. Es konnten in den Regionen mit signifikanten SOD-Veränderungen keine Unterschiede zwischen Patienten mit SSRI-Medikation und ohne SSRI ermittelt werden (Tabelle 18 im Anhang).

Antidepressiva erhöhen möglicherweise *via* Aktivierung des *cyclic-adenosine-monophosphate*-System (cAMP) sowie durch Funktionserhöhung und Expression des Transkriptionsfaktors *cyclic-adenosine-monophosphate-response-element-binding-protein* (CREB) die BDNF-Konzentration (Duman et al., 1997). Da BDNF vielleicht Einfluß auf das antioxidative Verteidigungssystem hat, könnte eine BDNF-Erhöhung Schutz vor oxidativem Streß bieten. Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Antidepressiva auf antioxidative Enzyme sind erforderlich.

4.5 Therapeutischer Ausblick

Antioxidative Substanzen zur Reduktion des oxidativen Stresses könnten eine sinnvolle adjuvante Medikation bei Patienten mit Schizophrenie oder unipolarer Depression darstellen. Oxidativer Streß ist das Resultat komplexer und multifaktoriell bedingter Bildung freier Radikale.

Exogene Risikofaktoren wie Rauchen, erhöhte Kalorienzufuhr und Alkohol tragen zur Radikalbildung bei und bieten ein zusätzliches Ziel in der antioxidativen Therapie (Stegmayr et al. 1993; Duffy et al., 1997; Shah et al., 1998).

Viele schizophrene Patienten zeigen prämorbid die Ausprägung sogenannter *soft signs* und prämorbidie Schul-Funktionsstörungen (v. a. kognitiv). Beide korrelieren invers mit der SOD-Aktivität im Blut (Reddy et al., 1994; Mukherjee et al., 1996). Nähere Untersuchungen dieser Korrelationen könnten Aufschluß über den Krankheitsverlauf und -prozeß geben und möglicherweise eine frühe Intervention mittels Antioxidantien befürworten.

Der Gebrauch von 1200-1600 IE/d α -Tocopherol zeigt eine Reduktion der Symptomschwere der psychiatrischen Symptome und der Spätdyskinesien schizophrener Patienten (Lohr et al., 1995; Adler et al., 1998). Auch die Nahrungssupplementation mit essentiellen Fettsäuren (EPUFA) führt bei schizophrenen Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Symptome der Schizophrenie und Spätdyskinesie. EPUFAs führen zu einem besseren Abschneiden Schizophrener in *Positive and Negative Syndrome Scales* (PANSS) (Mellor et al., 1996; Shah et al., 1998; Mahadik et al., 2001; Arvindakshan et al., 2003). Ebenso senkt die antioxidative Wirkung des Ginkgo biloba als Zusatz zu Haloperidol möglicherweise die zu Beginn der Therapie erhöhte SOD-Konzentration im Blut Schizophrener und verbessert die Haloperidol-Wirkung auf die positiven Symptome (Zhang et al., 2001, 2003).

Neuere Studien belegen, daß das atypische Neuroleptikum Olanzapin die mRNA für Cu/Zn-SOD und die SOD-Aktivität erhöhen (Wei et al., 2003). In Studien zeigt sich, daß Risperidon die initial hohen SOD-Konzentrationen im Blut von Schizophrenen senkt. Diese Ergebnisse korrelieren positiv mit der Reduktion im *PANSS negativ subscore* (Zhang et al., 2003).

Die Rotterdam-Studie beschreibt ein erhöhtes Verhältnis von n-6 zu n-3 PUFAs bei depressiven Patienten. Der Prozentsatz von n-3 PUFAs war im Blut von diesen Patienten verringert (Tiemeier et al., 2003). Möglicherweise kann eine erhöhte Zufuhr an n-3 Fettsäuren die Symptome verbessern. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) reduzieren möglicherweise die Konzentration freier Radikale und als Folge dessen die Konzentration antioxidativer Enzyme im Blut von Patienten mit *major depression* (Maes et al., 1997; Khanazode et al., 2003). Trotz der positiven Resultate in diesen Studien ist Vorsicht bei der Verwendung von Antioxidantien geboten, da freie Radikale auch physiologische Aufgaben erfüllen (Halliwell and Gutteridge, 1999). Weitere Studien *in vivo/vitro* sind nötig, um Antioxidantien mit größerem therapeutischem Nutzen einzusetzen.

4.6 Methodenkritik

Die Diagnosestellung bei den Patienten erfolgte nach ICD 10 (WHO, 1992).

Allerdings wäre eine Auftrennung der Krankheitsgruppen in verschiedene Subgruppen hilfreich gewesen, ist retrospektiv jedoch nicht möglich.

Durch die Verwendung von humanem Gehirngewebe stand uns in dieser Pilotstudie nur eine geringe Fallzahl zur Verfügung. Die Ergebnisse weisen auf die Notwendigkeit weiterer, größer angelegter Untersuchungen hin.

Es gibt nur wenige Studien, die Untersuchungen der antioxidativen Enzyme an *post mortem* Gehirnen durchgeführt haben (Wise et al., 1976; Loven et al., 1996). In dieser Pilotstudie sind in *post mortem* Gehirnen die klassischen antioxidativen Enzyme gemessen worden. Da jedoch komplexe Interaktionen der antioxidativen Enzyme untereinander herrschen, wären Messungen aller antioxidativen Enzyme von Interesse.

Unsere Studie mißt die zentralen Enzymkonzentrationen der Mn-SOD und Cu/Zn-SOD. Die *post mortem* Studien von Loven (1996) und Wise (1976) sind nicht vollständig vergleichbar, da sie zwar die SOD im ZNS messen, jedoch die Enzymaktivität untersuchen und nicht die Enzymkonzentration. Die Unterschiede in den Ergebnissen könnten auch in der ursächlichen Heterogenität der Schizophrenien begründet liegen.

Andere Studien messen nur periphere Enzymkonzentrationen und -aktivitäten. Es wird oft angenommen, daß man durch Messungen antioxidativer Enzyme im Blut Rückschlüsse auf die antioxidativ wirksamen Enzyme im Gehirn ziehen könnte. Für diese These sprechen Hinweise, daß sich Konzentrationsveränderung der Enzyme im Gehirn - beispielsweise nach Verletzungen - in Veränderungen der Enzymkonzentrationen in Erythrozyten zeigt (Mahadik, 1996). Oxidativer Schaden und seine Folgen könnten sich jedoch je nach untersuchtem Material unterscheiden, da z. B. Erythrozyten infolge unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung eine andere Empfindlichkeit gegenüber Noxen besitzen als Gehirngewebe (Mahadik et al., 1996). Erythrozyten haben keinen Zellkern, so daß es z. B. nicht zu einer weiteren Proteinexpression kommen kann (Herken et al., 2001). Desweiteren kann oxidativer Streß an verschiedenen Stellen des Körpers entstehen, so daß periphere Untersuchungen vielleicht nicht exakt die Konzentration von Parametern des oxidativen Stresses im Gehirn abbilden.

5. Zusammenfassung

Die Bedeutung des oxidativen Stresses als ätiologischer Faktor in der Pathogenese der schizophrenen Psychosen und affektiven Störungen wird mehrfach diskutiert (Abdalla et al., 1986; Lohr et al., 1991; Mahadik et al., 1996; Loven et al., 1996; Yao, 2001; Kuloglu et al., 2002; Ranjekar, 2003). Diese Studie ist eine der wenigen, die antioxidative Enzyme im Gehirn von Patienten mit unipolarer Depression *post mortem* untersucht.

Oxidativer Streß kann durch eine vermehrte Produktion freier Radikale oder durch eine Störung des antioxidativen Verteidigungssystem (AODS) entstehen. Ursächlich in Frage kommen genetische Veränderungen, Störungen der oxidativen Phosphorylierung, Immunreaktionen, psychosozialer Streß und ein erhöhter Metabolismus autooxidativer Substanzen (Cadet et al., 1989; Scarpellini et al., 1994; Herdegen et al., 1997; Maurer et al., 2001; Edgar et al., 2001).

Folgen des oxidativen Stresses sind eine Lipidperoxidation mit Schädigung der Fluidität und Permeabilität von Membranen, Schädigungen von Membranproteinen (Enzyme und Rezeptoren) und DNA-Strangbrüche. Diese könnten zu einer gestörten Signaltransduktion, zu veränderten Membraneigenschaften, geschädigten Rezeptoreigenschaften und zytoarchitektonischen Veränderungen bei Patienten mit Schizophrenie oder Depression führen (Beckmann et al., 1994; Horrobin et al., 1994; Lohr et al., 1995; Loven et al., 1996; Halliwell und Gutteridge, 1999; Yao, 2001; Durany et al., 2001; Bilici et al., 2001; Kuloglu et al., 2002). Bei Vorliegen einer genetischen Prädisposition oder weiteren exogenen wie endogenen Vulnerabilitätsfaktoren (Infektionen, Mangel an Nervenwachstumsfaktoren, zerebralen Schäden, zytoarchitektonischen Entwicklungsstörungen infolge von Migrationsstörungen etc.) könnte oxidativer Streß ursächlich im Sinne des *Vulnerabilität-Streß-Modells* die bereits empfindlichen Zellen zusätzlich schädigen.

Das zentrale Nevensystem ist besonders anfällig für freie Radikale und daher sind Studien über Veränderungen der Parameter des oxidativen Stresses aufschlußreich (Lohr et al., 1995). In der vorliegenden Studie wurden die Konzentrationen zweier Isoenzyme der Superoxiddismutase (SOD), Cu/Zn-SOD und Mn-SOD, mittels ELISA

in verschiedenen kortikalen (Cortex frontalis, Cortex parietalis, Cortex temporalis, Cortex occipitalis) und subkortikalen Regionen (Hippocampus, Nucleus caudatus, Putamen, Substantia innominata, Regio entorhinalis, Thalamus) in *post mortem* Gehirngewebe von Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, mit einer depressiven Verstimmung und bei neuropsychiatrisch unauffälligen Individuen bestimmt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen die Befunde anderer Studien, die auf eine Erhöhung des oxidativen Stresses hinweisen und eine Beteiligung freier Radikale in der Pathogenese der Schizophrenie vermuten (Abdalla et al., 1986; Reddy et al., 1991; Mahadik et al., 1996; Loven et al., 1996; Khan et al., 1997; Yao, 2001; Ranjekar et al., 2003).

Im Frontalcortex ist die Cu/Zn-SOD-Konzentration und in der Substantia innominata die Mn-SOD-Konzentration der Indexgruppe Schizophrenie, verglichen mit der Kontrollgruppe, statistisch signifikant erhöht. Diese Alterationen zeigen sich somit in Regionen, für die neuroanatomische Veränderungen im Rahmen der Ätiopathogenese schizophrener Psychosen beschrieben werden.

Auch in der Indexgruppe Depression finden sich unterschiedliche Enzymkonzentrationen im Vergleich zu den Ergebnissen in der Kontrollgruppe, welche für erhöhten oxidativen Streß in dieser Krankheitsgruppe sprechen. Die vorliegenden Befunde stützen auch hier die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen (Abdalla et al., 1986; Bilici et al., 2001; Kuloglu et al., 2002).

Es zeigen sich signifikant höhere Cu/Zn-SOD-Konzentrationen im Cortex frontalis, im Hippocampus und in der Substantia innominata. Im Nucleus caudatus ist die Cu/Zn-SOD-Konzentration in der Indexgruppe Depression signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. In der Ätiopathogenese der Depressionen werden Rezeptorveränderungen und Störungen der Signaltransduktion diskutiert. Freie Radikale könnten möglicherweise zu diesen Veränderungen beitragen.

Ein ähnliches neuroanatomisches Verteilungsmuster der Regionen mit signifikanter SOD-Erhöhung in der Gruppe der Depressionen und der Gruppe der Schizophrenien könnte durch eine mögliche „pathogenetische Gemeinsamkeit“ zustande kommen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich gut mit dem Konzept des *Vulnerabilitäts-Streß-Modells* in Einklang bringen, demzufolge erhöhter oxidativer Streß zusammen mit anderen Faktoren zur Manifestation der Erkrankungen beitragen kann.

Studien diskutieren die Wirksamkeit und Verbesserung der Symptome und Neuroleptikanebenwirkungen durch die Verabreichung antioxidativer Substanzen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen oder affektiven Störungen (Lohr et al., 1995; Mellor et al., 1996; Maes et al., 1997; Adler et al., 1998; Shah et al., 1998; Zhang et al., 2001, 2003). Unsere Ergebnisse deuten auf erhöhten oxidativen Streß bei beiden Patientengruppen hin. Eine Medikation mit antioxidativen Substanzen könnte eine adjuvante Therapieoption darstellen.

Literaturverzeichnis

Abdalla DSP, Monteiro HP, Oliveira JAC, Bechara EJH (1986) Activities of SOD and GPX in schizophrenic and manic-depressive patients. *Clin Chem* 32 (5), 805-807

Adler LA, Edson R, Lavori P (1998) Long-term treatment effects of vitamin E for tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 43, 868-72

Akbarian Sch, Bunney WE, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG (1993a) Altered distribution of NADPd cells in frontal lobe of schizophrenic implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatr* 50, 169-177

Akbarian S, Vinuela A, Potkin SG, Bunney WE, Jones EG (1993b) Distorted distribution of NADPd neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 50, 178-187

Allen RG and Balin AK (1989) Oxidative influence on development and differentiation: a overview of a free radical theory of development. *Free Radical Biol Med* 6, 631-661

Alheid GF, Heimer L (1988) New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience* 27, 1-39

Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K, Post R (1995) T2 hyperintensities in bipolar disorder: Magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry* 152, 1139-1144

Anderson GM (1990) Monoamines in autism. *Medical biology* 65, 67-74

Andreasen NC (1982) Negative syndromes in schizophrenia: definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 39, 784-788

Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS (1992) Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with Xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 49, 943-958

Andreasen NC, Arndt S, Swayze V, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D, Ehrhardt JC, Yuh WT (1994) Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 266, 294-298

Angst J (1966) *Zur Ätiologie und Nosologie der endogenen depressiven Psychosen*. Springer, Berlin Heidelberg New York

Angst J (1980) Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizoaffektiver Erkrankungen und Psychosen. Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 48, 3-30

Angst J (1995) The epidemiology of depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 5 (Suppl), 95-98

Angst J, Kupfer DJ, Rosenbaum JF (1996) Recovery from depression: Risk or reality? *Acta Psychiatr Scand* 93, 413-419

Arango C, Kirkpatrick B, Koenig J (2001) Stress, hippocampal neuronal turnover and neuropsychiatric disorders. *Schizophr Bull* 27, 477-80

Aravat E, Giordano R, Grottoli S, Ghingo E (2002) Benzodiazepines and anterior pituitary function. *J Endocrinol Invest* 25, 735-47

Arranz B, Blennow K, Eriksson A, Mansson JE, Marcusson J (1997) Serotonergic, noradrenergic, and dopaminergic measures in suicide brains. *Biological Psychiatry* 41, 1000-1009

Aruoma OI, Halliwell B (1991) Copper ion-dependent damage to the bases in DNA in the presence of hydrogen peroxide. *Biochem J* 273, 601-604

Austin MP, Mitchell P (1995) Editorial- The anatomy of melancholia: Does frontal-subcortical pathophysiology underpin its psychomotor and cognitive manifestations? *Psychol Med* 25, 665-672

Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP (2003) Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res* 62, 195-204

Avraham K, Shickler M, Sapoznikov D, Yorom R, Groner Y (1988) Down's syndrome: abnormal neuromuscular junction in tongue of transgenic mice with elevated levels of human Cu/Zn-superoxide dismutase. *Cell* 54, 823-829

Awata S, Ito H, Konno M, Ono S, Kawashima R, Fukuda H, Sato M (1998) Regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression: relation to refractoriness and chronification. *Psychiatry Clin Neurosci* 52, 97-105

Baraban JM, Coyle JT (1995) Monoamine neurotransmitters. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds) *Comprehensive textbook of psychiatry*. Williams & Williams, Baltimore, pp 25-32

Bastine R. *Klinische Psychologie*. Stuttgart: Kohlhammer (1998)

Battle YL, Martin BC, Dorfman JH, Miller LS (1999) Seasonality and infectious disease in schizophrenia: the birth hypothesis revisited *J Psychiatr Res*. 33, 501-9

Baumgartner A (1993) Schilddrüsenhormone und depressive Erkrankungen- Kritische Übersicht und Perspektiven. *Nervenarzt* 64, 1-20

Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME (1989) Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 46, 243-50

- Behl C, Rupprecht R, Skutella T, Holsboer F (1995) Haloperidol-induced cell death-mechanism and protection with vitamin E. *NeuroReport* 7, 360-64
- Beal M (1997) Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Neuroscientist* 3, 21-27
- Beckman JS (1991) The double-edged role of nitric oxide in brain function and superoxide -mediated injury. *J Dev Physiol* 15, 53-59
- Beckmann H, Jakob H (1991) Prenatal disturbances of nerve cell migration in the entorhinal region: a common vulnerability factor in functional psychoses? *J Neural Transm (Gen Sect)* 84, 155-164
- Beckmann H, Franzek E (1992) Deficits of birthrate in winter and spring months in distinct subgroups of mainly genetically determined schizophrenia. *Psychopathology* 25, 57-64
- Beckmann H, Jakob H (1994) Pränatale Entwicklungsstörungen von Hirnstrukturen bei schizophrenen Psychosen. *Nervenarzt* 65, 454-463
- Beckmann H, Lauer M (1997) The human striatum in schizophrenia. II. Increased number of striatal neurons in schizophrenics. *Psychiatr Res Neuroimaging* 68, 99-109
- Beckmann H, Senitz D (2001) Developmental malformations in cerebral structures in „endogenous psychoses“. *J Neurol Transm* 109, 421-431
- Beckmann H (2001) *Neuropathology of the endogenous psychoses. Contemporary psychiatry*, Springer
- Benes FM, Davidson B, Bird ED (1985) Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 43, 31-35
- Bermann KF, Torrey EF, Daniel DG, Weinberger DR (1992) Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49, 927-934
- Bermann KF, Daniel DG, Weinberger DR (1995) Schizophrenia: Brain structure and function. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds.) *Comprehensive textbook of schizophrenia*. Williams&Wilkins, pp 910-927
- Bilici M, Efe H, Köruglu MA, Hüseyin AU, Bekaroglu M, Deger O (2001) Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatment. *J Affect Dis* 64, 43-51
- Birbaumer, Schmidt. *Biologische Psychologie*. Heidelberg: Springer, 1996
- Birkmayer W, Danielczyk W, Neumayer E, Riederer P (1972) The balance of biogenic amines as condition for normal behaviour. *J Neural Trans* 33, 163-178

Birkmayer W, Riederer P (1975) Biochemical post-mortem findings in depressed patients. *J Neural Transm* 37, 95-109

Black JE, Kodish IM, Grossman AW, Klintsova AY, Orlovskaya D, Vostrikov V, Uranova N, Greenough WT (2004) Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161(4), 742-4

Bleuler E, Bleuler M. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Berlin: Springer, 1979

Blum-Degen, Heinemann T, Lan J, Pedersen V, Leldhuber F, Paulus W, Riederer P, Gerlach M(1999) Characterisation and regional distribution of NOS in the human brain during normal aging. *Brain Res* 834, 128-135

Bogerts B (1985) Zur Neuropathologie der Schizophrenien. *Fortschr Neurol Psychiatr* 52, 428-437

Bogerts B, Wurthmann C, Piroth HD (1987) Hirnsubstanzdefizit mit paralimbischen und limbischen Schwerpunkt im CT Schizophrener. *Nervenarzt* 58, 97-106

Bogerts B, Falkai P, Haupts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, Heinzmann U (1990) Post-mortem volume measurement of limbic system and basal ganglia structures in schizophrenics. *Schizophr Res* 3, 295-01

Boog G (2003) Obstetrical complications and further schizophrenia of the infant. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 32, 720-7

Braga PC, Dal-Sasso M, Maei S, Reggio S, Piatti G (1995) Influence of brodimoprim on polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and oxidant radical production. *Chemotherapy* 41, 360-367

Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellard F (1992) Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry* 49, 921-926

Bremner JD, Narayan M, Anderson ER (2000) Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157, 115-118

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E (2002) Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 51, 273-9

Broadbelt K, Byne W, Jones LB (2002) Evidence for a decrease in basilar dendrites of pyramidal cells in schizophrenic medial prefrontal cortex. *Schizophr Res* 58, 75-81

Brody AL, Barson MW, Bota RG, Saxena S (2001) Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 6, 102-112

Buchsbaum MS, Haier RJ (1983) Psychopathology: Biological approaches. *Ann Rev Psychology* 34, 401-430

Buckman TD, Kling AS, Eiduson S, Sutphin MS, Steinberg A (1987) Glutathion peroxidase and ct scan abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 22, 349-356

Buckman TD, Kling AS, Eiduson S, Sutphin MS, Steinberg A (1990) Platelet glutathione peroxidase activity and monoamine oxidase activity in schizophrenics with CT scan abnormalities. *Psychiatr Res* 31, 1-14

Cadet JL, Lohr JB, Jeste DV (1986) Free Radicals and Tardive Dyskinesia. *Trends Neurosci* 9, 107-108

Cadet JL, Lohr JB (1987) Free radicals and the developmental pathobiology of schizophrenic burnout. *Intergr Psychiatry* 5, 40-48

Cadet JL, Lohr JB (1989) Possible involvement of free radicals in neuroleptic-induced movement disorders. *Ann N Y Acad Sci* 570, 176-185

Cadet JL, Perumal AS (1990) Chronic treatment with prolixin cause oxidative stress in rat brain. *Biol Psychiatry* 28, 738-740

Campbell S, MacQueen G (2004) The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 29, 417-426

Carlsson A, Lindqvist M (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20, 140-144

Carlsson M, Carlsson A (1990) Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the asal ganglia: Implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends in Neuroscience* 13, 272-276

Carlsson A (1998) Schizophrenie und Neurotransmitterstörungen. Neue Perspektiven und therapeutische Ansätze. In: Möller HJ, Müller N (Hrsg) *Schizophrenie- moderne Konzepte zu Diagnose, Pathogenese und Therapie*. Springer, Wien New York, pp 93-116

Chan PH, Longar S, Fishman RA (1987) Protective effects of liposome-trapped superoxide dismutase on posttraumatic brain edema. *Ann Neurol* 21, 282-286

Chan PH, Chu L, Chen SF, Carlson EJ, Epstein CJ (1990) Reduced neurotoxicity in transgenic mice overexpressing human copper-zinc-superoxide dismutase. *Stroke* 21 (Suppl.III), 80-82

Chen B, Dowlatshahi D, McQueen GM, Wang JF, Young LT (2001) Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 50, 260-65

Choi DW (1992) Exitoxic cell death. *J Neurobiol* 23, 1261-1276

- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD (1993) Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 50, 7-16
- Cohen G (1983) Oxyradical and its scavenger systems. Vol.1 Molecular Aspects. Elsevier, New York
- Cohen G (1984) Oxy-radical toxicity in catecholamine neurons. *Neurotoxicology* 5, 77-82
- Cohen G (1988) Oxygen radicals in Parkinson's disease, in *Oxygen Radicals and tissue injury* (Halliwell B, ed) pp130-135. FASEB, Maryland
- Cohen G, Andreasen NC, Alliger R (1992) Segmentation techniques for the classification of brain tissue using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res Neuroimaging* 45, 33-51
- Cochrane C (1991) Mechanisms of oxidant injury of cells. *Mol Aspects Med* 12, 137-147
- Colton C, Yao J, Grossman Y, Gilbert D (1991) The effect of xanthine/xanthin oxidase generated reactive oxygen species on synaptic transmission. *Free Radic Res Commun* 14, 385-393
- Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB (1991) Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 48, 413-417
- Coon H, Hoff M, Holik J, Hadley D, Fang N, Reimherr F, Wender P, Byerley W (1996) Analysis of chromosome 18 DNA markers in multiplex pedigrees with manic depression. *Biol Psychiatr* 39, 689-696
- Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP (2002) Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex*, 12, 386-94
- Coyle JT, Puttfarcken P (1993) Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 14, 2924-2932
- Crow TJ, DeLisi LE, Johnstone EC (1989) Concordance by sex in sibling pairs with schizophrenia is paternally inherited. *British J Psychiatr* 155, 92-97
- Crow TJ (1995) A continuum of psychosis, one human gene, and not much else- the case for homogeneity. *Schizophrenia Res* 17, 135-145
- Curnutte JT, Babior BM (1987) Chronic granulomatous disease. *Adv Hum Genet* 16, 229-297

- Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E (2001) Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 23, 12796-12801
- Dauphinais D, DeLisi LE, Crow TJ, Alexandropoulos K, Colter N, Tuma I, Gershon ES (1990) Reduction in temporal lobe size in siblings with schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 35, 137-147
- Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J (2003a) A systematic review and meta-analysis of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 29, 587-93
- Davies J, Lloyd KR, Jones IK, Barnes A, Pilowsky LS (2003) Changes in regional cerebral blood flow with venlafaxine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 160, 374-376
- Davis JM, Comaty JE, Janicak PG (1988) The psychological effect of antipsychotic drugs. In: Stefanis CN, Rabavilis AD (eds) *Schizophrenia: Recent biosocial developments*, New York, Human Science
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatr* 148, 1474-1486
- Dawson VL, Dawson TM, London ED, Brecht DS, Snyder SM (1991) Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 88, 6368-6371
- DeDeyn PP, Hiramatsu M, Bongreve F, Goeman J, D'Hooge R, Saerens J, Mai A (1998) Superoxide dismutase activity in cerebrospinal fluid of patients with dementia and other disorders. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12, 26-32
- Deger O, Bekaroglu M, Örem A, Örem S, Uluutka N, Soylu C (1996) Polymorphonuclear elastase levels in depressive disorders. *Biol Psychiatry* 39, 357-363
- Deicken RF, Fein G, Weiner MW (1995) Abnormal frontal lobe phosphorous metabolism in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 152, 915-918
- DeLisi LE (2000) Critical overview of current approaches to genetic mechanisms in schizophrenia research. *Brain Research Reviews* 31, 187-192
- Dewan MJ, Haldipur CV, Ramachandran T, Major LF (1988) Bipolar affective disorders. EEG, neuropsychological and clinical correlates of CT abnormality. *Acta Psychiatr Scand* 77, 670-676
- DeVito MJ (1989) Methamphetamine-induced neuronal damage: a possible role for free radicals. *Neuropharmacol* 28, 1145-1150

- Dolan RJ, Poynton AM, Bridges PK, Trimble MR (1990) Altered magnetic resonance white matter T1 values in patients with affective disorders. *Br J Psychiatr* 157, 107-110
- Drevets WC, Videen TO, Price JL (1992) A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12, 3628-3641
- Drevets WC (1999) Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann NY Acad Sci* 877, 614-37
- Drevets WC (2003) Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann NY Acad Sci* 985, 420-44
- DSM IV (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. Washington, DC
- Duffy PH, Leakey JE, Pipkin JL (1997) The physiologic, neurologic effects of caloric restriction related to disease. *Environ Res* 73, 242-8
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54, 597-606
- Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W (1995) Magnetic resonance imaging and mood disorders- Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 52, 747-755
- Durany N, Michel T, Zochling KW, Cruz-Sanchez FF, Riederer P, Thome J (2001) Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res* 52, 79-86
- Ebert D, Ebmeier KP (1996) The role of the cingulate gyrus in depression: From functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry* 39, 1044-1050
- Edgar PF, Douglas JE, Cooper GJ, Dean B, Kydd R, Faull RL (2000) Comparative proteome analysis of the hippocampus implicates chromosome 6q in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 5, 85-90
- Efe H, Deger O, Kirei D, Karahan SC, Örem A, Calapoglu M (1999) Decreased neurotrophin antioxidant enzyme activities and increased lipid peroxidation in hypolipoproteinemic human subjects. *Clin Chim Acta* 279, 155-165
- Elkis H, Friedmann L, Wise E, Meltzer HY (1995) Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood-disorders. *Arch Gen Psychiatry* 52, 735-746
- Elliott EM, Sapolsky RM (1993) Corticosterone impairs hippocampal neuronal calcium regulation-possible mediating mechanisms. *Brain Res* 602, 84-90

- Endres S (1993) Messengers and mediators interactions among lipids eicosanoids and cytokines. *Am J Clin Nutr.* 57, 798-800
- Ernster L (1993) Lipidperoxidation in biological membranes mechanism and implications. In: Yagi K . Active oxygen, lipid peroxides and antioxidants. CRC Press, Tokyo, 11-38
- Escalona PR, Early B, McDonald WM (1993) Reduction of cerebellar volume in major depression: A controlled MRI study. *Depression* 1, 156-158
- Evans DR, Parikh VV, Khan MM, Coussons C, Buckley PF, Mahadik SP (2003) Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic patients following antipsychotic drug treatment. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 69, issue 6, 393-399
- Faedda GL, Tondo L, Baldesarini RJ (1993) Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry* 50, 448-455
- Falkai P, Bogerts B, Rozumek M (1988) Cell loss and volume reduction in the entorhinal cortex of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 24, 515-521
- Flanagan SW, Anderson RD, Ross MA, Oberley LW (2002) Overexpression of manganese superoxide dismutase attenuates neuronal death in human cells expressing mutant Cu/Zn superoxide dismutase. *J Neurochem* 81, 170-7
- Forstl H, Levy R, Burns A, Luthert P, Cairns N (1994) Disproportionate loss of noradrenergic and cholinergic neurons as a cause of depression in Alzheimer's disease—a hypothesis. *Pharmacopsychiatry* 27, 11-15
- Franzek E, Beckmann H (1991) Syndrom- und Symptomentwicklung schizophrener Langzeitverläufe. *Nervenarzt* 62, 549-556
- Franzek E, Beckmann H (1993) Schizophrenie und jahreszeitliche Geburtenverteilung—Konträre Ergebnisse in Abhängigkeit von der genetischen Belastung. *Fortschr Neurol Psychiat* 61, 22-26
- Franzek E, Beckmann H (1996) Geneenvironment interaction in schizophrenia: season-of-birth effect reveals etiological different subgroups. *Psychopath* 29, 14-26
- Franzek E, Beckmann H (1998) Different genetic background of schizophrenia spectrum psychoses. A twin study. *Am J Psychiatry* 155, 76-83
- Freedman R, Coon H, Myles-Worsely M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M (1997) Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 587-592
- Fridovich I (1978) The biology of oxygen radicals. *Science* 209, 875-877

- Fridovich I (1989) Superoxide dismutases. An adaptation to a paramagnetic gas. *J Biol Chem* 264, 7761-7764
- Fridovich I (1995) Superoxide radical and superoxide dismutase. *Annu Rev Biochem* 64, 97
- Fuchs E, Kramer M, Hermes B, Netter P, Hiemke C (1996) Psychosocial stress in three shrews: clomipramine counteracts behavioral and endocrine changes. *Pharmacol Biochem Behav* 54, 219-228
- Fuchs E, Flugge G (1998) Stress, glucocorticoids and structural plasticity of the hippocampus. *Neurosci Biobehav Rev* 23, 295-300
- Fuchs E, Flugge G (2001) Psychosocial stress induces molecular and structural alterations in the brain. *Z Psychosom Med Psychother* 47, 80-97
- Gershman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO (1954) Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Science* 119, 62-626
- Gershon ES (1996) New findings in the genetics of bipolar illness. In : Ackenheil M, Bondy B, Engel R (eds) *Implications of psychopharmacology to psychiatry*. Springer, Heidelberg, New York Tokyo, pp 23-33
- Götz ME, Freyberger A, Riederer P (1990) Oxidative stress: a role in the pathogenesis of parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 29, 241-249
- Götz ME, König G, Riederer P, Youdim MBH (1994) Oxidative Stress: a free radical production in neural degeneration. *Pharmac Ther* 63, 37-122
- Golden CJ, Graber B, Coffman J, Berg RA, Newlin DB, Bloch S (1981) Structural brain deficits in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 38, 1014-1017
- Golse B, Debray- Ritzen P, Puget K (1978) Dosages erythrocytaire et plaquettes des superoxide dismutases et de la glutathione peroxidase dans les psychoses infantiles et developpement. *Nouv Presse Med* 7, 1952
- Goodman A (1994) Elevated risks for Amyotrophic Lateral Sclerosis and blood disorders in Ashkenazi schizophrenics pedigrees suggest new candidate genes in schizophrenia. *Am J Med Gen* 54, 271-278
- Gottesmann I (1993) *Schizophrenie*. Spektrum, Heidelberg
- Graham DG (1978) Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Mol Pharmacol* 14, 633-634

Green AI, Mooney JJ, Posener JA, Schildkraut JJ (1995) Mood disorders: biochemical aspects. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds) *Comprehensive textbook of psychiatry*. Williams&Williams, Baltimore, pp 1089-1102

Griffith JD, Cavanaugh J, Held J, Oates JA (1972) Dextroamphetamine: Elevation of psychomimetic properties in man. *Arch Gen Psychiatry* 26, 97-100

Groenewegen HJ, Berendse HW, Wolters JG, Lohmann AH (1990) The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization, discussion. *Brain Res* 85, 95-116

Groner Y, Elroy-Stein O, Avraham KB, Yarom Y, Shickler M, Knobler H, Rotman G (1990) Down syndrome clinical symptoms are manifested in transfected cells and transgenic mice overexpressing the human Cu/Zn-SOD-gene. *J Physiol* 84, 53-77

Gross G, Huber G (1988) *Neuroradiologische Untersuchungen bei schizophrenen Erkrankungen*. In: *Biologische Psychiatrie-Synopsis* 1986/1987. Beckmann H, Laux G (Hrsg). Springer, Berlin Heidelberg New York, p 9-13

Grünblatt E, Mandel S, Jacob-Hirsch J, Zeligson S, Amariglio N, Rechavi G, Li J, Ravid R, Roggendorf W, Riederer P, Youdim MBH (2004) Gene expression profiling of parkinsonian substantia nigra pars compacta; alterations in ubiquitin-proteasome, heat shock protein, iron and oxidative stress regulated proteins, cell adhesion/cell matrix and vesicle trafficking genes. *J Neurol Transm* 111, 1543-1573

Gruener N, Gozlan O, Goldstein T, Davis J, Besner I, Iancu TC (1991) Iron, Transferrin and Ferritin in cerebrospinal fluid of children. *Clin Chem* 37, 263-265

Gsell W, Lange KW, Pfeuffer R, Heckers S, Heinsen H, Senitz D, Jellinger K, Ransmayr G, Wichart I, Vock R, Riederer P (1993) How to run a brain bank. A report from the Austro-Germania brain bank. *J Neurotransm* 39, 31-70

Gsell W, Conrad R, Hicketier M, Sofic E, Frölich L, Wichart I, Jellinger K, Moll G, Ransmayr G, Beckmann H, Riederer P (1995) Decreased catalase activity but unchanging superoxide dismutase activity in brains of patients with alzheimer dementia. *J Neurochem*, 64, 1216-1223

Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro RM, Arnold SE, Gur RE, Joyce JN (1997) Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem studie. *Arch Gen Psychiatry* 54, 225-232

Gutteridge JMC (1995) Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 41, 1819-1828

Hadjiconstantinou M, McGuire L, Duchemin AM, Laskowski B, Kiecolt-Glaser J, Glaser R (2001) Changes in plasma nerve growth factor levels in older adults associated with chronic stress. *J Neuroimmunol* 116, 102-6

Häfner H (1993) What is schizophrenia? *Neurology, Psychopharmacology and Brain Research* 2: 36-52

Häfner H, Riecher A, Maurer K, Munk-Jorgensen P, Strömngren E (1991) Geschlechtsunterschiede bei schizophrenen Erkrankungen. *Fortsch Neurol Psychiatr* 59: 343-360

Häfner H (1995) Was ist Schizophrenie? In: Häfner H (Hrsg) Was ist Schizophrenie? Fischer, Stuttgart Jena New York, S. 1-56

Hales R, Yudofsky C. *Handbuch Neuropsychiatrie*. Weinheim: Psychologie Verlags Union, 1993

Halliwell B (1984) Manganese ions, oxidation reactions and the superoxide radical. *Neurotoxicology* 5, 113-118

Halliwell B (1990) How to characterize a biological antioxidant. *Free Radic Res Commun* 9, 1-32

Halliwell B, Aruoma OI (1991) DNA-damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett* 281, 9-19

Halliwell B (1992) ROS and the CNS. *J Neurochem* 59, 1609-1623

Halliwell B and Gutteridge. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, 1999

Harrington RC, Fudge H, Rutter ML, Bredenkamp D, Groothues C, Pridham J (1993) Child and adult depression: A test of continuities with data from a family study. *British J Psychiatr* 162, 627-633

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

Hautzinger M, DeJong-Meyer R (1994) Depressionen. In: Reinecker H (Hrsg) *Lehrbuch der klinischen Psychologie*. Hofgrefe, Göttingen, pp 177-218

Heimer L (2000) Basal forebrain in the context of schizophrenia. *Brain Res Rev* 31, 205-235

Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, Garcia MM, deOlmos J (1997) SI: a notion which impedes clinical-anatomical correlation in neuropsychiatric disorders. *Neurosciences* 76, 997-1006

Heiß WD (1995) Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Klinische Wertigkeit in Neurologie und Pschiatrie. *Dtsch Ärztebl* 92, A510-A522

- Henn FA, Braus DF (1999) Structural neuroimaging in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249, Suppl. 4, IV/48-IV/56
- Herdegen T, Tölle T, Bähr M. *Klinische Neurobiologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 1997
- Herken H, Uz E, Özyurt H, Sögüt S, Virit O, Akyol Ö (2001) Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psych* 6, 66-73
- Hibbeln JR, Salem N (1995) Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr*. 62, 1-9
- Hoffer A, Osmond H, Smythies J (1954) Schizophrenia: a new approach. *J Ment Sci* 100, 29-35
- Holzmann PS, Matthyse SW (1990) The genetics of schizophrenia: A review. *Psychological Science* 1, 279-286
- Hori H, Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Okano C, Suzuki T, Nakamura J (2000) Mn-superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacol* 23, 170-7
- Horrobin DF, Manku MS, Hillman H (1991) Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. *Biol Psychiatry* 30, 795-805
- Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K (1994) The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res* 13, 195-207
- Huber G, Gross, Schüttler R (1979) Schizophrenie. Verlaufs-und sozialpsychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945-1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Psychiatrie. Bd 21. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Huber G, Gross G, Klösterkötter J (1990) Amino acids in process-active and inactive stages in schizophrenic psychoses. In: *Psychiatry: a world perspective*. Vol.2 Stefanis C, Rabavilas A, Soldatos C (eds) Excerpta Medica, Amsterdam, New York, Oxford, 209-214
- Huber G. Idiopathische Psychosen. *Psychopathologie-Neurobiologie-Therapie*. 8. Weißenauer Schizophrenie-Symposium. Schattauer, Stuttgart New York, 1990
- Huttner RP, Sheperd JE (2003) Gonadal steroids, selective serotonin reuptake inhibitors and mood disorders in woman. *Med Clin North Am* 87, 1065-76
- Hyman (1999) Complex genetics of mental disorders. *Biol Psychiat* 45, 518-521
- ICD-10 Kapitel V. Hans Huber, Bern , Göttingen, Toronto, Seattle, 1992

Imlay JA, Linn S (1988) DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science* 240, 1302-1309

Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Suppl* 20, 1-97

Jackson JH (1889) On postepileptic states: a contribution to the comparative study of insanities. *J Ment Sci* 34, 490-500

Jakob H, Beckmann H (1986) Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neurol Transm* 65, 303-326

Janowski DS, Overstreet DH (1995) The role of acetylcholine mechanisms in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Raven Press, New York, pp 945-955

Jeding I, Evans PJ, Akanmu D, Dexter D, Spencer JD, Aruoma OI, Jenner P, Halliwell B (1995) Characterization of the potential antioxidant and pro-oxidant actions of some neuroleptic drugs. *Biochem Pharmacol* 49, 359-365

Jenkins BG (1999) An integrated strategy for evaluation of metabolic and oxidative defects in neurodegenerative illness using magnetic resonance techniques. *Ann N Y Acad Sci* 893, 214-242

Jernigan TL, Zisook S, Heaton RK, Moranville JT, Hesselink JR, Braff DL (1991) Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psych* 48, 881-890

Jesberger J and Richardson (1991) Oxygen free radicals and brain dysfunction. *Intern J Neuroscience* 57, 1-17

Joel D, Weiner I (1994) The organization of the basal ganglia-thalamo-cortical circuits: Open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 63: 363-379

Jones PB, Harvey I, Lewis SW, Toone BK, Van Os J, Williams M, Murray RM (1994) Cerebral ventricle dimensions as risk factors for schizophrenia and affective psychosis: an epidemiological approach to analysis. *Psychol Med* 24, 995-1011

Jouvet M (1999) Sleep and serotonin: a unfinished story. *Neuropsychopharmacology* 21 Suppl, S24-27

Joyce JN, Gurevich EV (1999) Dopamine D3 receptor: From anatomy to neuropsychiatry. *Neuroscience News* 2: 11-21

Kahle W, Leonhardt H, Platzer W (1991) *Taschenatlas der Anatomie*. Thieme, Stuttgart New York

Kahn RS, Davis KL (1995) New developments in dopamine and schizophrenia. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds.) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Raven Press, New York, pp.1193-1203

Kandel ER (1991) Disorders of thought: Schizophrenia. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds.) *Principles of neural science*. New Jersey, 854-868

Kane JM, Möller HJ, Awouters F (1996) Serotonin in antipsychotic treatment- Mechanisms and clinical practice. Dekker, New York Basel Hong Kong

Kendell RE (1976) The classification of depression. *Br J Psychiatry* 129, 15-28

Kendell RE, Kemp IW (1990) Maternal infection in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46, 878-82

Kendler KS, Gruenberg AM (1984) An independent analysis of the Danish adoption study of schizophrenia: VI. The relationship between psychiatric disorders as defined by DSM-III in the relatives and adoptees. *Arch Gen Psychiatry* 41, 555-564

Kendler KS, Diehl SR (1993) The genetics of schizophrenia. *Schiz Bull* 16, 635-686

Kennedy SH, Evans KR, Krüger MD, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, Arifuzzman AI, Houle S, Vaccarino FJ (2001) Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 158, 899-905

Khan NS, Das I (1997) Oxidative stress and superoxide dismutase in schizophrenia. *Biochem Soc Trans* 25, 418S

Khazode SD, Dakhale GN, Khazode SS, Saoji A, Palasodkar R (2003) Oxidative damage and major depression: the potential antioxidative action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep* 8, 365-70

Kieseppa T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lonnqvist J (2004) High concordance of bipolar disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry* 161, 1814-21

Köhler T. *Biopsychologie*. Stuttgart, Kohlhammer, 2001

Kolb B, Wishaw I. *Neuropsychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 1996

Kornhuber HH, Kornhuber J, Kim JS, Kornhuber ME (1984) Zur biochemischen Natur der Schizophrenie. *Nervenarzt* 55, 602-606

Kornhuber HH, Weller M (1994) Aktueller Stand der biochemischen Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenie. *Nervenarzt* 65, 741-754

Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, Davis JM, Hanin I, Javaid J (1983) CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. *Archives of General Psychiatry* 40, 999-1010

Koutsilieri E, Scheller C, Grunblatt E, Nara K, Li J, Riederer P (2002) Free radicals in Parkinson disease. *J Neurol* 249, Suppl 2: II 1-5

Kovelman JA, Scheibel AB (1984) A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 19: 1601-1621

Krishnan KR, Doraiswamy PM, Figiel GS (1991) Hippocampal abnormalities in depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3, 387-391

Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR (1992) Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 49, 553-7

Krishnan KRR, McDonald WM, Doraiswamy PM (1993) Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243, 41-46

Krishnan KR, McDonald WM (1995) Arteriosclerotic depression. *Med Hypotheses* 44, 111-115

Krüger S, Bräuning P, Young LT (1996) Biological treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry* 29, 167-175

Krupinski M, Fischer A, Grohmann R (1998) Risk factors for suicides of inpatients with depressive psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248, 141-147

Kühne GE, Morgner J, Koselowski G (1988) The model of unitary psychosis as a basis for understanding affective processes in psychoses. *Psychopathology* 21, 89-94

Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N (2002) Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 20, 171-175

Kyle M, Nakae D, Sakaida I, Miccadei S, Farber JL (1998) Endocytosis of SOD is required in order for the enzyme to protect hepatocytes from the cytotoxicity of hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 263, 3784-3789

Lapierre YD (1994) Schizophrenia and manic-depression: separate illness or continuum? *Can J Psychiatry* 39, Suppl.2, S59-S63

Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A (1989) Molecular cloning and expression of brain derived neurotrophic factor. *Nature* 341, 149-152

Lee AL, Ogle WO, Sapolsky RM (2002) Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disorders* 4, 117-128

Leonard BE (2000) Stress, depression and the activation of the immun system. *World J Biol Psychiatry* 1,17-25

Leonard BE (2001a) Changes in the immune system in depression and dementia: causal or co-incident effect? *Int J Devl Neuroscience* 19, 305-312

Leonard BE (2001b) The immun system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 25

Leonhard K (1957) *Aufteilung der endogener Psychosen*. Akademie, Berlin

Leonhard K (1968) Über monopolare und bipolare endogene Psychosen. *Nervenarzt* 39, 104-106

Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiack RS (1992) Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med* 85, 224-227

Liochev SI, Fridovich I (2002) Nitroxyl: a substrate for SOD. *Arch Biochem Biophys* 402, 166-171

Lohr JB (1991) Oxygen radical and neuropsychiatric illness. *Arch Gen Psychiatry* 48, 1097-1106

Lohr JB, Browning JA (1995) Free radical involvement in neuropsychiatric illness. *Psychopharmacol Bull* 31, 159-165

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951) Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193, 265-276

Loven DP, James JF, Biggs L, Little KY (1996) Increased Mn-superoxide dismutase activity in postmortem brain from neuroleptic treated psychotic patient. *Biol Psychiatry* 40, 230-232

Maes M, Lambrechts J, Bosmans E, Jacobs J, Suy E, Vandervorst C, de- Jonekheere C, Minner B, Raus J (1992) Evidence for a systemic immune activation during depression. Results of leucocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining. *Psychol Med* 22, 45-53

Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, deSynder R (1995a) Increased plasma concentrations of interleukin -6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 34, 301-309

Maes M, Meltzer HY (1995b) The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Raven Press, New York, pp 933-944

Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H (1996) Fatty acids composition in major depression, decreased $\omega 3$ fractions in cholesteryl esters and increased C20, 4 ω 6/C20, 5 ω 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord* 38, 35-46

Maes M, Vandoolaeghe E, Van Hunsel F, Bril T, Demedts P, Wauters A, Neels H (1997) Immune disturbances in treatment-resistant depression, modulation by antidepressive treatments. *Hum Psychopharmacol* 12, 153-162

Maes M, deVos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, Christophe A (2000) Lower serum vitamin E in major depression. *J Affect Dis* 58, 241-246

Mahadik SP, Mukherjee S, Correnti EE, Scheffer R (1995) Elevated levels of lipid peroxidation products in plasma of drug-naive patients at the onset of psychosis. *Schizophr Res* 15, 66

Mahadik SP, Mukherjee S (1996) Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Res* 19, 1-17

Mahadik SP, Evans D, Lal H (2001) Oxidative stress and role of antioxidant and omega 3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25, 463-93

Maher P, Davis J (1996) The role of monoamine metabolism in oxidative glutamate toxicity. *J Neurosci* 15, 6394-6401

Maier W, Linden M, Sartorius N (1996) Psychische Erkrankungen in der Allgemeinarztpraxis. *Dt Ärztebl* 93, 1202-1206

Maj M, Veltro F, Pirozzi R (1992) Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression. A prospective study. *Am J Psychiatry* 149, 795-800

Mattson MP (1996) Calcium and free radicals: Mediators of Neurotrophic Factor and Excitatory transmitter-regulated developmental plasticity and cell death. *Perspectives on Developmental Neurobiology* 3, 79-91

Marnaros A, Deister A, Rohde A (1991) Affektive, schizoaffektive und schizophrene Psychosen. Eine vergleichende Langzeitstudie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo

Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson M, Royall R (2001) Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry* 58, 641-648

Maurer I, Zierz S, Möller HJ (2001) Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 48 (1), 125-136

Mayberg HS (1997) Limbic-cortical dysregulation: A proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9, 471-481

Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK (1999) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156, 675-682

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

McCreadie RG, McDonald, Wiles D, Campbell G, Paterson JR (1995) The Nithsdale schizophrenia surveys. XIV: Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without Tardive Dyskinesia, and in normal subjects. *British J Psychiatry* 167, 610-617

McDonald C, Murray RM (2000) Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Res Rev* 31, 130-137

McGlashan TH (1988) A selective review of recent North American long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 14: 515-542

McGlashan TH, Fenton WS (1992) The positive-negative distinction in schizophrenia. *Arch of Gen Psychiatry* 49, 63-72

McGrath J, Saha S, Welham J, ElSaadi O, MacCauley C, Chant D (2004) A systematic review of the incidence of schizophrenia. *BMC Med*, 28, 2(1),13

McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J (1996) A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatr* 53, 129-136

McQueen GM, Galway TM, Hay J, Young LT, Joffe RT (2002) Recollection memory deficits in patients with major depressions but not current mood state or treatment status. *Psychological Medicine* 32, 251-258

Meador-Woodruff JH, Hogg AJ, Smith RE (2001) Striatal ionotropic glutamate receptor expression in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Brain Res Bull* 55, 631-40

Mega MS, Cummings JL (1994) Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6, 358-370

Mellor JE, Laugharn JDE, Peet M (1996) Omega 3-fatty-acid supplementation in schizophrenia patients. *Hum Psychopharmacol* 11, 39-46

Meltzer HY (1990) Role of serotonin in depression. *Ann NY Acad Sci* 600, 486-499

Mendlewicz J, Sevy S, Mendelbaum K (1993) Molecular genetics in affective illness. *Life Sci* 52, 231-242

- Merinkangas KR, Kupfer DJ (1995) Mood disorders: Genetic aspects. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds) Comprehensive textbook of psychiatry. Williams & Williams, Baltimore, pp 1102-1116
- Minner B, Raus J (1992) Evidence for a systemic immune activation during depression. Results of leucocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining. *Psychol Med* 22, 45-53
- Mitchell PR, Doggett NS (1980) Modulation of striatal 3H-glutamic acid release by dopaminergic drugs. *Life Sci* 26, 2073-81
- Mitchell AJ (1998) The role of corticotropin releasing factor in depressive illness: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 22, 635-51
- Mitchell PR (1980) Modulation of striatal 3H-Glutamic acid release by dopaminergic drugs. *Life Sci* 26, 2073-2081
- Möller HJ, Deister A (1997) Schizophrenie und verwandte Psychosen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- Möller HJ (2003) Bipolar disorder and schizophrenia: Distinct illness or a continuum? *J Clin Psychiatry* 64 (suppl 6), 23-27
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43, 109-142
- Mortensen PB, Juel K (1993) Mortality and causes of death in first-admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 163, 183-189
- Mukherjee S, Mahadik SP, Scheffer R, Correnti E, Kelkar H (1996) Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis. *Schizophr Res* 19, 19-26
- Müller N (1995) Psychoneuroimmunology, implications for the drug treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 4, 125-140
- Murphy TH, Miyamoto M, Sastre A, Schnaar RL, Coyle JT (1989) Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron* 2, 1547-1558
- Naidu PS, Singh A, Kulkarni SK (2002) Carvedilol attenuates neuroleptic-induced orofacial dyskinesia: possible antioxidant mechanism. *Br J Pharmacol* 136, 193-200
- Neumar RW (2000) Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med* 36 (5), 483-506

Nobler MD, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell C, Sackeim HA, Mann JJ (2001) Decreased regional brain metabolism after ECT. *Am J Psychiatry* 158, 305-308

Oliver CN, Starke-Reed PE, Stadtman ER, Liu GJ, Carney JM, Floyd RA (1990) Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamin synthetase activity and production of free radicals. *Proc Natl Acad Sci USA* 87, 5144-5147

Okabe M, Saito S, Saito T, Ito K, Kimura S, Niioka T, Kurasaki M (1998) Histochemical localization of SOD activity in rat brain. *Free Radical Biol Med* 24, 1470-1476

Olney JW (1989) Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatr* 26, 505-525

Orrenius S, Mc Conkey D, Bellomo G, Nicotera P (1989) Role of Ca²⁺ in toxic cell killing. *Trends Pharmacol Sci* 10, 281-285

Ozcan E, Mukaddes G (2004) Antioxidant enzyme and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 19, 89-95

Pai BN, Janakiramaiah N, Gangadhar BN (1994) *Biol Psychiatry* 36, 489-491

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

Pantelis C, Barnes TRE, Nelson HE, Tanner S, Weatherley L, Owen AM, Robbins TW (1997) Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 120, 1823-1843

Parikh V, Khan MM, Mahadik SP (2003) Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *J Psych Res* 37, 43-51

Park EC, Jou I, Gwag BJ (1998) Nerve growth factor potentiates the oxidative necrosis of striatal cholinergic neurons. *NeuroReport* 9, 687-690

Parsons PG (1985) Modification of DOPA toxicity in human tumour cells. *Biochem Pharmacol* 34, 1801-07

Peet M, Laugharne JDE, Rangarajan N (1995) Depleted red cell membrane essential fatty acids in drug-treated schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 29, 227-232

Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D (1998) Depletion of omega-3-fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 43, 315-319

Peet M, Glen I, Horrobin DF (1999) Phospholipid spectrum disorders in psychiatry. Marius Press Lancashire, UK

Perris C (1966) A study of bipolar and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 42, 172-183

Petersen A, Larsen KE, Behr GG, Romero N, Przedborski S, Brundin P, Sulzer D (2001) BDNF inhibits apoptosis and dopamine-induced free radical production in striatal neurons but does not prevent cell death. *Brain Res Bull* 56, 331-335

Pillay SS, Renshaw PF, Bonello CM (1998) A quantitative magnetic resonance imaging study of caudate and lenticular nucleus gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Psychiatry Res* 84, 61-74

Piomelli D, Pilon C, Giros B, Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC (1991) Dopamine activation of the arachidonic acid cascade as a basis for D1/D2 receptor synergism. *Nat* 353, 164-167

Post RM, DeLisi LE, Holcomb HH, Uhde TW, Cohen R, Buchsbaum MS (1987) Glucose utilization in the temporal cortex of affectively ill patients: Positron emission tomography. *Biological Psychiatry*, 22, 545-553

Price LH (1990) Serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety: An overview. *Ann Clin Psychiatr* 2, 165-172

Propping P (1989) *Psychiatrische Genetik-Befunde und Konzepte*. Springer, Berlin

Pulver AE, Stewart W, Carpenter WT, Childs B (1983) Risk factors in schizophrenia: season of birth in Maryland, USA. *Br J Psychiatry* 143, 389-96

Rafalowska U, Liu GJ, Floyd RA (1989) Peroxidation induced changes in synaptosomal transport of dopamine and γ -aminobutyric acid. *Free radical Biol & Med* 6, 485-492

Rajkowska G (2000a) Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 48, 766-77

Rajkowska G (2000b) Histopathology of the prefrontal cortex in major depression. *Prog Brain Res* 126, 397-412

Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Dubey P, Stockmeier CA, Krishnan KR (2005) Prominent reduction in pyramidal neurons density in the orbitofrontal cortex of elderly depressed patients. *Biol Psychiatry* 10 (epub ahead of print)

Ranjekar DK, Hinge A, Mahabaleswar VH, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, Wagh UV, Debsikdar VB, Mahadik SP (2003) Decreased antioxidant enzymes and membrane essential fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psych Res* 121, 109-122

- Rasmusson AM, Shi L, Duman R (2002) Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology* 27, 133-42
- Rauch SL (2003) Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am* 14, 213-223
- Reddy R, Mahadik SP, Mukherjee S, Murthy JN (1991) Enzymes of the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 30, 409-412
- Reddy R, Mahadik SP, Mukherjee S, Makar T (1992) Neuroleptic effects on the enzymes of the anti-oxidant defense system in manic and schizophrenic patients. *Biol Psychiatr* 31, 248A
- Reddy R, Kelkar H, Mahadik SP, Mukherjee S (1994) Free radicals and neurological signs in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatr* 35, 699-700
- Reddy R, Yao JK (1996) Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prost Leuk Essent Acids* 55, 33-43
- Reddy R, Keshavan M, Yao JK (2003) Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 62, 205-212
- Rennert H (1982) Zum Modell „Universalgenese der Psychosen“- Aspekte einer unkonventionellen Auffassung der psychiatrischen Krankheiten. *Fortschr Neurol Psychiat* 50, 1-29
- Retz W, Gsell W, Münch G, Rösler M, Riederer P (1998) Free radicals in alzheimer disease. *J Neurol Transm Suppl* 54, 221-236
- Rey ER, Thurn I (1994) Schizophrenien. In: Reinecker H (Hrsg) *Lehrbuch der klinischen Psychologie*. Hofgrefe, Göttingen, 423-426
- Reynolds GP (1983) Increased concentrations and lateral asymmetry of amygdala dopamine in schizophrenia. *Nature* 305, 527-529
- Riecher A, Maurer K, Löffler W, Fätkenheuer B, an der Heiden W, Munk-Jorgensen P, Strömberg E, Häfner H (1991) Sex differences in age at onset and course of schizophrenic disorders: a contribution to the understanding of the disease? In: Häfner H, Gattaz WF (eds) *Search for the causes of schizophrenia, Vol.2*, Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 14-333
- Riecher-Rössler A, Rössler W (1998) The course of schizophrenic psychoses: what do we really know? A selective review from an epidemiological perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248, 189-202
- Robbins TW (1990) The case for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 16: 391-402

- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlwich DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX (1993) Mutation in Cu/Zn-superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362, 59-62
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA (1984) Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatr* 41, 72-80
- Ross BM, Turenne S, Moszczynska A, Warsh JJ, Kish S (1999) Differential alteration of PLA2 activities in brain of patients with schizophrenia. *Brain research* 821, 407-413
- Roth M, Caetano D (1996) Classification of the affective and related disorders. In: Ackenheil M, Bondy B, Engel R (eds) *Implications of psychopharmacology to psychiatry*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 101-126
- Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kessler JP (2001) Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on BDNF and behavior in an animal model. *Behav Brain Res* 8, 87-95
- Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M; Owega A, Saß H, Buell U (1997) Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 349, 1735-1739
- Sagara Y (1998) Induction of ROS in neurons by haloperidol. *J Neurochem* 71, 1002-1012
- Sandhu SK, Kaur G (2002) Alterations in oxidative stress scavenger system in aging rat brain and lymphocytes. *Biogerontology* 3, 161-173
- Sanides F (1957) Die Insulae terminales des Erwachsenen Gehirns des Menschen. *J Hirnforsch* 3: 243-273
- Saraymen R, Kilic E, Yazar S, Cetin M (2003) Influence of sex and age on the activity of antioxidant enzymes of polymorphonuclear leukocytes in healthy subjects. *Yonsei Medical Journal* 44, 9-14
- Scarpellini F, Sbracia M, Scarpellini L (1994) Psychological stress and lipoperoxidation in miscarriage. *Ann NY Acad Sci* 709, 210-213
- Scheffer R, Diamond BI, Correnti EE, Borison RL, Mahadik SP, Mukherjee S (1995) Plasma lipid peroxidation and HVA in first episode psychosis. *Biol Psychiatr* 37, 681
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidences. *Am J Psych* 122, 509-522
- Scott M, Meshnick S and Eaton JW (1987) Superoxide dismutase- rich bacteria: paradoxical increase in oxidant toxicity. *J Biol Chem* 262, 3640-3645

- Seeman P, Niznik HB, Guan HC, Booth G, Ulpian C (1989) Link between D1 and D2 dopamine receptors is reduced in schizophrenia and Huntington diseased brain. Proc Natl Acad Sci 86, 10156-10160
- Seemann P (1993) Schizophrenia as a brain disease. The dopamine receptor story. Arch Neurol 50, 1093-95
- Senitz D, Winkelmann E (1991) Neuronale Struktur- Anomalität im orbito-frontalen Cortex bei Schizophrenien. J Hirnforsch 32, 149-158
- Shah S, Vankar GK, Telang SD (1998) EPA as an adjunct in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res 20, 198
- Sham P, O'Callaghan E, Takei N, Murray RM (1992) Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. Br J Psychiatry 160, 451-466
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci USA 93, 3908-3913
- Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in healthy woman with recurrent major depression. J Neurosci 19, 5034-5043
- Sheline YI (2000) MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. Biol Psychiatry 48, 791-800
- Shelton RC (2000) Cellular mechanisms in the vulnerability to depression and response to antidepressants. Psychiatr Clin North Am 23, 713-29
- Sherrington R, Petursson H, Potter M (1988) Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. Nature 336, 164-167
- Sierra- Honigmann Mr, Murphy PA (1992) Suppression of interleukin-1 action by phospholipase-A2 inhibitors in helper T-lymphocytes. Pept.Res 5, 258-261
- Siesjö BK (1988) Mechanism of ischemic brain damage. Crit Care Med 16, 954-963
- Siever LJ, Davis KL (1985) Overview: Toward a dysregulation hypothesis of depression. American Journal of Psychiatry 142, 1017-1031
- Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore ET, Greenwood K, Fukuda R, Ron MA, Toone BK (2001) Structural abnormalities in frontal, temporal and limbic regions and interconnecting. Am J Psychiatry 158, 234-243
- Singer TP, Ramsay RR (1995) Monoamine oxidase: old friends hold many surprises. FASEB J 9, 605-610

- Sirota P, Gavrieli R, Wolach B (2003) Overproduction of neutrophil radical oxygen species correlates with negative symptoms in schizophrenic patients: parallel studies on neutrophil chemotaxis, superoxide production and bactericidal activity. *Psych Res* 121, 123-132
- Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M (1996) Indicators of immune activation in major depression. *Psychiat Res* 64, 162-167
- Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM (1995) Stress alters the expression of BDNF and NT3 mRNA in the hippocampus. *J Neurosci* 15, 1768-1777
- Snyder SH (1994) *Chemie der Psyche. Drogenwirkung im Gehirn*. Spektrum, Heidelberg
- Soares JC, Mann JJ (1997) The anatomy of mood disorders- Review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatr* 41, 86-106
- Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as atarget of neuroleptics. *Nature* 347: 146-151
- Song C, Killeen AA, Leonard BE (1994) Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in neutrophils of sham operated and olfactory-bulbectomised rats following chronic treatment with desipramine and lithium chloride. *Neuropsychopharmacology* 30, 24-28
- Souery D, Lipp O, Mahieu B (1997) Advances in the genetics of depression. In: Honig A, Van Praag SM (ed) *Depression. Neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Wiley, Chichester, pp 297-310
- Spector R, Eells J (1984) Deoxynucleoside and vitamin transport into the central nervous system. *Fred Proc* 43, 196-200
- Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK, Agarwal AK, Nag D, Seth PK, Srimal RC, Dikshit M (2002) A study on nitric oxide, β -adrenergic receptors and antioxidant status in the polymorphonuclear leukocytes from the patients of depression. *J Affect Dis* 72, 45-52
- Stahl SM (2000) Blue genes and the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 61, 77-78
- Stegmayr B, Johannson I (1993) Use of smokeless tobacco and cigarettes. *Int J Vitam Nutr Res* 63, 195-200
- Stevens JR (1973) An anatomy of schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 29, 177-189

Stieglitz RD (1998) Aktueller Stand der syndromalen Diagnostik depressiver Störungen. In: Stieglitz RD, Fähnrich E, Möller HJ (Hrsg) Syndromale Diagnostik psychischer Störungen. Hofgrefe, Göttingen, pp 115-128

Stöber G, Franzek E, Beckmann H (1993) Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen-ihre Stellenwert in der Entstehung schizophrener Psychosen. Fortschr Neurol Psychiatr 61, 329-337

Stöber G, Franzek E, Lesch KP, Beckmann H (1994) Schwangerschaftsinfektionen bei Müttern von chronisch Schizophrenen. Die Bedeutung einer differenzierten Nosologie. Nervenarzt 65, 175-182

Stöber G, Franzek E, Beckmann H (1995) Periodic catatonia: a schizophrenic subtype with major gene effect and anticipation. Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci 245: 135-141

Stöber G, Saar K, Ruschendorf, Meyer J, Nürnberg G, Jatzke S, Franzek E, Reis A, Lesch KP, Wienker TF, Beckmann H (2000) Splitting schizophrenia: Periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. Am J Hum Genet 67: 1201-1207

Stöber G, Seelow D, Ruschendorf F, Ekici A, Beckmann H (2002) Periodic catatonia: confirmation of linkage to chromosome 15 and further evidence for genetic heterogeneity. Hum Genet 111: 323-330

Stoklasova A, Zapletal M, Kudrnova K (1986) Glutathione peroxidase activity of blood in chronic schizophrenics. Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy University Hradci Kralove Suppl. 29: 103-108

Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS (1997) Genome scan for schizophrenia genes: a detailed progress report in an Irish cohort. Am J Med Genet 74: 558

Strohle A (2002) The stimulatory effect of canrenoate, a mineralcorticoid antagonist, on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis is abolished by alprazolam, a benzodiazepine, in humans. J Clin Endocrinol Metab 87, 4616-20

Subramaniam B, Rollema H, Woolf T, Castagnoli NG (1990) Identification of a potentially neurotoxic pyridinium metabolite of Laloindol in rats. Biochem phys Res Commun 166, 238-244

Suzuki M, Hurd YL, Sokoloff P, Schwartz JC, Sedvall G (1998) D3 dopamine receptors mRNA is widely expressed in the human brain. Brain Res 779, 58-74

Swerdlow NR, Koob GF (1987) Dopamine schizophrenia, mania and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. Behav Brain Sci 10, 197-245

Szabo L, Lajko K, Barabas K, Matkovics B (1983) Effects of neuroleptics on the lipid peroxidation and peroxide metabolism enzyme activities in various discrete areas of the rat brain. *Gen Pharmac* 14, 537-539

Taylor MA (1992) Are schizophrenia and affective disorder related? A selective literature review. *Am J Psychiatry* 149, 22-32

Terada LS, Willingham IR, Rosandich ME, Leff JA, Kindt GW, Repine JE (1991) Generation of superoxide anion by brain endothelial cell xanthine oxidase. *J Cell Physiol* 148, 191-196

Thome J, Nara K, Foley P, Michel T, Gsell W, Retz W, Rösler M, Riederer P (1997) Ciliary neurotrophic factor genotypes: influence on choline acetyltransferase and acetylcholine esterase activities and neurotrophin concentration in human post mortem brain tissue. *J Brain Res* 38, 443-451

Thome J, Gsell W, Rösler M, Kornhuber J, Frölich L, Hashimoto E, Zielke , Wiesbeck GA, Riederer P (1997b) Oxidative-stress associated parameters (lactoferrin, superoxide dismutases) in serum of patients with Alzheimer disease. *Life sciences*, 60, 13-19

Thome J, Foley P (1998) Neurotrophic factors and the maldevelopmental hypothesis of schizophrenic psychoses. *J Neural Transm* 105, 85-100

Tiemeier H, Hofman A, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler M (2002) Vitamin E and depressive symptoms are not related. The Rotterdam Study. *J Affect Dis* 72, 79-83

Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Kiliaan Aj, Breteler M (2003) Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 78, 40-46

Torrey EF, Peterson MR (1974) Schizophrenia and the limbic system. *Lancet* 942-946

Traystman J, Kirsch J and Koehler R (1991) Oxygen radical mechanism of brain injury following ischemia and reperfusion *J Appl Physiol* 71, 1185-1195

Treff WM (1971) Über pathomorphologische Befunde bei der Schizophrenie. Schattauer, Stuttgart New York, p.221-232

Tsuang MT, Faraone SV (1990) The genetics of mood disorders. Johns Hopkins University Press, Baltimore

Tsutsumi S, Tsuji K, Owaga K, Ito T, Satake T (1988) Effect of dietary salt and cholestreol loading on vascular adrenergic receptors *Blood Vessels* 25, 209-216

Victoria J, Machado A (1984) Age-dependent variations in peroxide-utilizing enzymes from rat brain mitochondria and cytoplasm. *J Neurochem* 42, 351-356

Wei Z, Ou B, Richardson JS, Mousseau DD, Li XM (2003) Olanzapine protects PC12 cells from oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *J Neurosci Res* 73, 364-368

Weinberger DR, DeLisi LE, Perman GP, Targum S, Wyatt RJ (1982) Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 39, 778-783

Weinberger DR (1986) The pathogenesis of schizophrenia: A neurodevelopmental theory. In: Nasrallah HA, Weinberger DR (eds) *The neurology of schizophrenia*. Elsevier, Amsterdam, pp 387-405

Weinberger DR (1993) A connectionist approach to the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 5, 241-253

Weinberger DR, Berman KF (1996) Prefrontal function in schizophrenia. *Philos Trans R Soc Lon B Biol Sci*, 1495-503

Weinberger DR, Berman KF (1998) Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr. Bull* 14(2), 157-168

Weiner WJ, Nausieda PA, Klawans HL (1977) Effect of chlorpromazine on central nervous system concentrations of manganese, iron and copper. *Life Sci* 20, 107-108

Widner B, Fuchs D (2001) Does disturbed homocysteine and folate metabolism in depression result from enhanced oxidative stress? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, 419

Wise CD, Baden MM, Stein L (1974) Post-mortem measurement of enzymes in human brain: evidence of a central noradrenergic deficit in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 11, 185-198

Whittemore ER, Loo DT, Watt JA, Cotman CW (1995) A detailed analysis of hydrogen peroxide-induced cell death in primary neuronal culture. *Neuroscience* 67, 921-932

Wolkin A, Rusinek H, Vaid G, Arena L, Lafargue T, Sanfilippo M, Loneragan C, Laitin A, Rotrosen J (1998) Structural magnetic resonance image averaging in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155, 1064-1073

Yamada K, Kanba S, Anamizu S, Ohnishi K, Ashikari I, Yagi G (1997) Low superoxide dismutase activity in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Psychol Med* 27, 1223-5

Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP (1998) Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 32, 385-391

Yao JK, Reddy R, van Kammen (2000) Abnormal age-related changes of plasma antioxidant protein in schizophrenia. *Psychiatr Res* 27, 137-51

- Yao JK (2001) Oxidative damage and schizophrenia. *CNS Drugs* 15, 288-310
- Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS, Scarrow G, Lam RW, Adam MJ, Zis AP, Ruth TJ (2000) Brain serotonin₂ receptors in major depression: a positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 57, 850-858
- Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberg V, Wattson SJ, Akil H (1991) Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry* 48, 693-699
- Yu WH (2002) Spatial and temporal correlation of nitric oxide synthase expression with Cu,Zn-superoxide dismutase reduction in motor neurons following axotomy. *Ann NY Acad Sci* 962, 111-21
- Zhang XY, Marcillat O, Giulivi C, Ernster L, Davies KJ (1990) The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain components and ATPase. *J Biol Chem* 265, 16330-16336
- Zhang XY, Zhou DF, Su J, Zhang PY (2001) The effect of extract of ginkgo biloba added to haloperidol on superoxide dismutase in inpatients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 21, 85-88
- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY (2003a) Elevated blood SOD in neuroleptic-free schizophrenia: association with positive symptoms. *Psychiatry Res* 117, 85-88
- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC (2003b) The effect of risperidone treatment on superoxide dismutase in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 23, 128-131
- Zhou DF, Zhang XY, Su J, Nan Z, Cui Y, Liu J, Guan Z, Zhang PY, Shen Y (1999) The effects of classic antipsychotic haloperidol plus the extract of ginkgo biloba on superoxide dismutase in patients with chronic refractory schizophrenia. *Chin Med J* 112, 1093-6
- Zubin J, Spring B (1977) Vulnerability-a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86, 103-126
- Zubin J (1985) Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia? *Schizophr Bull* 11, 461-470

Anhang

Tabelle 1-4: Vergleich der Mn-SOD- und Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Schizophrenie mit der Kontrollgruppe

	Schizophrenie Cu/Zn-SOD- Konzentration (ng/μg ± SEM, range, n= Anzahl)	Kontrolle Cu/Zn-SOD- Konzentration (ng/μg ± SEM, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU-Test
Cortex frontalis	1,23± 0,11 (0,76-1,6) n= 9	0,87±0,09 (0,4-1,3) n= 9	0,02*	0,04*
Cortex parietalis	1,75 ± 0,22 (0,6-3,22) n= 13	1,5±0,21 (0,43-3,54) n= 13	0,42	0,54
Cortex temporalis	2,99 ± 0,29 (1,42-4,83) n= 13	2,45±0,35 (0,58-4,96) n= 13	0,24	0,26
Cortex occipitalis	2,97± 0,26 (1,49-4,25) n= 11	3,14±0,35 (0,66-4,66) n= 11	0,69	0,74
N. caudatus	4,14± 0,62 (2,42-6,02) n= 5	3,77±0,27 (2,93-4,83) n=7	0,56	0,76
Putamen	3,16± 0,28 (2,47-4,02) n= 6	3,48± 0,43 (2,09-4,9) n=7	0,56	0,62
Substantia innominata	3,63± 0,76 (1,59-6,19) n= 5	2,53±0,29 (1,39-3,17) n= 6	0,18	0,25
Thalamus	2,83 ± 0,33 (2,05-3,83) n= 5	3,77±0,77 (2,38-6,58) n= 5	0,3	0,42

Tabelle 1: Vergleich der relativen Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Schizophrenie mit den relativen Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Kontrollgruppe im t-Test und MWU-Test

	Schizophrenie Cu/Zn-SOD- Konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	Kontrolle Cu/Zn-SOD- Konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU- Test
Cortex frontalis	85,9 \pm 16,58 (42,55-175,23) n=9	73,03 \pm 13,02 (33,53-167,48) n=9	0,55	0,93
Cortex parietalis	91,35 \pm 13,75 (34,62-208,1) n=13	73,97 \pm 9,39 (37,9-156,87) n=13	0,31	0,41
Cortex temporalis	128,9 \pm 12,08 (83,26-233,02) n=13	128,80 \pm 16,76 (80,89-308,73) n=13	0,99	0,5
Cortex occipitalis	123,1 \pm 6,99 (85,75-152,95) n=11	133,7 \pm 9,11 (88,19-189,86) n=11	0,37	0,43
Nucleus caudatus	161,9 \pm 17,63 (122,43-216,99) n=5	168 \pm 18,93 (106,37-253,69) n=7	0,82	0,88
Putamen	143,1 \pm 10,32 (109,99-174,47) n=6	151,7 \pm 12,26 (107,05-207,77) n=7	0,61	0,63
Substantia innominata	61,76 \pm 5,24 (46,12-78,63) n=5	65,09 \pm 16,45 (32,89-144,9) n=6	0,86	0,25
Thalamus	119,5 \pm 16,07 (89,57-165,63) n=5	110,2 \pm 15,7 (65,16-138,73) n=5	0,69	0,55

Tabelle 2: Vergleich der totalen Cu/Zn-SOD Konzentrationen der Indexgruppe Schizophrenie mit den totalen Cu/Zn-SOD Konzentrationen der Kontrollgruppe im t-Test und MWU-Test

	Schizophrenie Mn-SOD- Konzentration (ng/µg ± SEM, range, n= Anzahl)	Kontrolle Mn-SOD- Konzentration (ng/µg ± SEM, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU- Test
Cortex frontalis	2,07±0,29 (1,3-4,21) n= 10	1,98±0,22 (1,14-3,36) n= 10	0,83	0,91
Cortex parietalis	1,72±0,13 (1,08-2,46) n= 13	1,7±0,17 (0,84-2,75) n= 13	0,94	0,72
Cortex temporalis	1,3±0,15 (0,6-2,65) n= 12	1,35±0,12 (1,03-2,53) n= 13	0,81	0,76
Cortex occipitalis	2,16±0,15 (1,46-3,25) n= 12	2,13±0,21 (1,02-3,52) n= 12	0,91	0,79
Nucleus caudatus	2,27± 0,08 (2-2,42) n=5	1,93±0,19 (1,51-3,02) n= 7	0,21	0,07
Putamen	2,17±0,22 (1,4-2,94) n= 6	2,09±0,28 (1,1-3,39) n= 7	0,83	0,84
Substantia innominata	4,64±1,07 (2,1-7,43) n= 5	1,54±0,27 (0,66-2,14) n= 5	0,02*	0,016*
Thalamus	2,34±0,25 (1,85-3,03) n= 4	2,13±0,15 (1,64-2,5) n= 5	0,47	0,73

Tabelle 3: Vergleich der relativen Mn-SOD Konzentrationen der Indexgruppe Schizophrenie mit den relativen Mn-SOD-Konzentrationen der Kontrollgruppe im t-Test und MWU-Test

	Schizophrenie Mn-SOD- Konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	Kontrolle Mn-SOD- Konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU- Test
Cortex frontalis	69,69 \pm 7,4 (26,80-107,12) n=10	80,79 \pm 13,51 (31,13-159,34) n=10	0,48	0,8
Cortex parietalis	63,69 \pm 6,04 (31,76-108,58) n=13	66,23 \pm 7,04 (28,39-106) n= 13	0,78	0,92
Cortex temporalis	45,96 \pm 6,34 (19,02-108,94) n=13	59,85 \pm 5,51 (26,93-97,28) n= 13	0,11	0,06
Cortex occipitalis	85,97 \pm 10,46 (25,28-145,51) n=12	86,61 \pm 9,84 (42,78-151,48) n= 12	0,96	0,84
Nucleus caudatus	114,8 \pm 18,52 (77,42-171,01) n=5	105 \pm 14,01 (62,29-163) n=7	0,68	0,64
Putamen	114,3 \pm 13,56 (71,11-148,88) n=6	123,5 \pm 24,84 (45,32-201,86) n=7	0,76	0,73
Substantia innominata	69,65 \pm 4,73 (30,487-110,45) n=5	42,64 \pm 14,89 (12,26-92,47) n=5	0,23	0,22
Thalamus	86,54 \pm 20,74 (54,17-145,53) n=4	66,83 \pm 23,88 (14-132,26) n=5	0,56	0,56

Tabelle 4: Vergleich der totalen Mn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Schizophrenie mit den totalen Mn-SOD-Konzentrationen der Kontrollgruppe im t-Test und MWU-Test

Tabelle 5-8: Vergleich der Mn-SOD- und Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit der Kontrollgruppe

	Depression Cu/Zn-SOD- Konzentration (ng/μg ± SEM, range, n= Anzahl)	Kontrolle Cu/Zn-SOD- Konzentration (ng/μg ± SEM, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU- Test
Cortex frontalis	1,61±0,1 (1,23-1,92) n=6	0,87± 0,09 (0,4-1,3) n=9	0,0002*	0,0008*
Cortex parietalis	1,36±0,13 (0,87-1,88) n=7	1,5 ± 0,21 (0,43-3,54) n=13	0,67	0,81
Cortex temporalis	3,12±0,09 (2,77-3,36) n=7	2,45 ± 0,35 (0,58-4,96) n=13	0,18	0,1
Cortex occipitalis	3,01±0,29 (2,23-4,33) n=7	3,14± 0,35 (0,66-4,66) n=11	0,8	0,59
Hippocampus	4,47±0,17 (4,0-5,25) n=6	3,15±0,62 (1,87-5,7) n=7	0,08	0,23
Nucleus caudatus	2,56±0,46 (0,48-4,23) n=7	3,77± 0,27 (2,93-4,83) n=7	0,04*	0,07
Putamen	3,11±0,31 (1,72-3,88) n=7	3,48± 0,43 (2,09-4,9) n=7	0,5	0,46
Regio entorhinalis	1,13±0,16 (0,86-1,41) n=3	1,22+/-0,05 (1,11-1,28) n=3	0,62	0,7
Substantia innominata	2,2±0,39 (1,39-3,97) n=6	2,53 ± 0,29 (1,39-3,17) n=6	0,51	0,39
Thalamus	3,15±0,31 (2,13-4,06) n=5	3,77± 0,77 (2,38-6,58) n=5	0,48	1,0

Tabelle 5: Vergleich der relativen Cu/Zn-SOD Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit den relativen Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Kontrollgruppe im t-Test und MWU-Test

	Depression Cu/Zn-SOD- konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	Kontrolle Cu/Zn-SOD- konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU- Test
Cortex frontalis	56,99 \pm 5,63 (45,19-74,73) n=6	73,03 \pm 13,02 (33,53-167,48) n=9	0,36	0,53
Cortex parietalis	67,68 \pm 7,54 (50,3-105,4) n=7	73,97 \pm 9,39 (37,9-156,87) n=13	0,66	1,0
Cortex temporalis	128,4 \pm 3,31 (115,95-144,35) n=7	128,80 \pm 16,76 (80,89-308,73) n=13	0,99	0,43
Cortex occipitalis	148,9 \pm 13,76 (99,57-199,92) n=7	133,7 \pm 9,11 (88,19-189,86) n=11	0,35	0,47
Hippocampus	125,4 \pm 11,06 (94,27-172,96) n=6	94,66 \pm 5,79 (81,7-118,55) n=7	0,03*	0,04*
Nucleus caudatus	131,3 \pm 22,26 (11,99-179,59) n=7	168 \pm 18,93 (106,37-253,69) n=7	0,23	0,71
Putamen	161,1 \pm 16,22 (100,89-218,45) n=7	151,7 \pm 12,26 (107,05-207,77) n=7	0,65	0,71
Regio entorhinalis	49,79 \pm 1,06 (47,73-51,24) n=3	46,64 \pm 5,09 (36,74-53,64) n=3	0,58	1,0
Substantia innominata	109,1 \pm 11,86 (89,74-165,62) n=6	65,09 \pm 16,45 (32,89-144,9) n=6	0,055	0,04*
Thalamus	147,8 \pm 16,19 (113,97-203,08) n=5	110,2 \pm 15,7 (65,16-138,73) n=5	0,13	0,22

Tabelle 6: Vergleich der totalen Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit den totalen Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Kontrollgruppe im t-Test und MWU-Test

	Depression Mn-SOD- Konzentration (ng/μg ± SEM, range, n= Anzahl)	Kontrolle Mn-SOD- Konzentration (ng/μg ± SEM, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU- Test
Cortex frontalis	1,8±0,16 (1,07-2,31) n=7	1,98 ± 0,22 (1,14-3,36) n=10	0,54	0,81
Cortex parietalis	1,6±0,2 (0,93-2,38) n=7	1,7 ± 0,17 (0,84-2,75) n=13	0,72	0,87
Cortex temporalis	1,44±0,2 (0,9-2,32) n=7	1,35± 0,12 (1,03-2,53) n=13	0,66	0,94
Cortex occipitalis	2,08±0,27 (1,38-3,16) n=7	2,13± 0,21 (1,02-3,52) n=12	0,88	0,9
Hippocampus	1,39±0,16 (0,6-1,93) n=7	1,41±0,23 (0,6-2,6) n=7	0,96	0,71
Nucleus caudatus	1,7±0,12 (1,36-2,2) n=6	1,93 ± 0,2 (1,51-3,02) n=7	0,37	0,53
Putamen	2,22±0,23 (1,5-3,38) n=7	2,09± 0,28 (1,1-3,39) n=7	0,71	0,9
Regio entorhinalis	1,56±0,49 (0,91-2,53) n=3	1,19±0,05 (1,1-1,3) n=3	0,49	1,0
Substantia innominata	1,19±0,24 (0,25-1,9) n=6	1,54± 0,27 (0,66-2,14) n=5	0,36	0,43
Thalamus	3,03±0,59 (1,8-5,28) n=5	2,13± 0,15 (1,64-2,5) n=5	0,18	0,15

Tabelle 7: Vergleich der relativen Mn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit den relativen Mn-SOD-Konzentrationen der Kontrollgruppe im t-Test und MWU-Test

	Depression Mn-SOD- Konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	Kontrolle Mn-SOD- Konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU- Test
Cortex frontalis	98,66 \pm 13,58 (33,64-135,35) n=7	80,79 \pm 13,51 (31,13-159,34) n=10	0,38	0,31
Cortex parietalis	84,81 \pm 9,78 (49,28-130,03) n=7	66,23 \pm 7,04 (28,39-106) n= 13	0,14	0,2
Cortex temporalis	66,27 \pm 7,46 (40,07-87,29) n=7	59,85 \pm 5,51 (26,93-97,28) n= 13	0,5	0,48
Cortex occipitalis	115,5 \pm 10,27 (68,73-139,57) n=7	86,61 \pm 9,84 (42,78-151,48) n= 12	0,07	0,12
Hippocampus	62,74 \pm 10,89 (38,06-121,34) n=7	56,67 \pm 17,28 (20,62-152,38) n=7	0,77	0,38
Nucleus caudatus	103,9 \pm 11,59 (62,81-142,38) n= 6	105 \pm 14,01 (62,29-163) n=7	0,95	0,95
Putamen	128 \pm 19,16 (63,6-223,51) n=7	123,5 \pm 24,84 (45,32-201,86) n=7	0,89	0,8
Regio entorhinalis	77,14 \pm 31,27 (39,65-139,22) n=3	50,88 \pm 11,97 (27,36-66,44) n=3	0,48	1,0
Substantia innominata	85,09 \pm 23,01 (35,42-182) n=6	42,64 \pm 14,89 (12,26-92,47) n=5	0,17	0,18
Thalamus	107,5 \pm 17,51 (70,84-171,96) n=5	66,83 \pm 23,88 (14-132,26) n=5	0,21	0,42

Tabelle 8: Vergleich der totalen Mn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit den totalen Mn-SOD-Konzentrationen der Kontrollgruppe im t-Test und MWU-Test

Tabelle 9-12: Vergleich der Mn-SOD- und Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit der Indexgruppe Schizophrenie

	Depression Cu/Zn-SOD- Konzentration (ng/μg ± SEM, range, n= Anzahl)	Schizophrenie Cu/Zn-SOD- Konzentration (ng/μg ± SEM, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU- Test
Cortex frontalis	1,61±0,1 (1,23-1,92) n=6	1,23±0,11 (0,76-1,6) n=9	0,03*	0,03*
Cortex parietalis	1,36±0,13 (0,87-1,88) n=7	1,75±0,22 (0,6-3,22) n=13	0,24	0,38
Cortex temporalis	3,12±0,09 (2,77-3,36) n=7	2,99±0,29 (1,42-4,83) n=13	0,76	0,58
Cortex occipitalis	3,01±0,29 (2,23-4,33) n=7	2,97±0,26 (1,49-4,25) n=11	0,92	0,93
Nucleus caudatus	2,56±0,46 (0,48-4,23) n=7	4,14±0,62 (2,42-6,02) n=5	0,06	0,048*
Putamen	3,11±0,31 (1,72-3,88) n=7	3,16±0,28 (2,47-4,02) n=6	0,91	0,84
Substantia innominata	2,2±0,39 (1,39-3,97) n=6	3,63±0,76 (1,59-6,19) n=5	0,11	0,13
Thalamus	3,15±0,31 (2,13-4,06) n=5	2,83±0,33 (2,05-3,83) n=5	0,5	0,69

Tabelle 9: Vergleich der relativen Cu/Zn-SOD Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit den relativen Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Schizophrenie im t-Test und MWU-Test

	Depression Cu/Zn-SOD- konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	Schizophrenie Cu/Zn-SOD- konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU- Test
Cortex frontalis	56,99 \pm 5,63 (45,19-74,73) n=6	85,9 \pm 16,58 (42,55-175,23) n=9	0,19	0,46
Cortex parietalis	67,68 \pm 7,54 (50,3-105,4) n=7	91,35 \pm 13,75 (34,62-208,1) n=13	0,25	0,34
Cortex temporalis	128,4 \pm 3,31 (115,95-144,35) n=7	128,9 \pm 12,08 (83,26-233,02) n=13	0,98	0,69
Cortex occipitalis	148,9 \pm 13,76 (99,57-199,92) n=7	123,1 \pm 6,99 (85,75-152,95) n=11	0,08	0,12
Nucleus caudatus	131,3 \pm 22,26 (11,99-179,59) n=7	161,9 \pm 17,63 (122,43-216,99) n=5	0,34	0,75
Putamen	161,1 \pm 16,22 (100,89-218,45) n=7	143,1 \pm 10,32 (109,99-174,47) n=6	0,39	0,53
Substantia innominata	109,1 \pm 11,86 (89,74-165,62) n=6	61,76 \pm 5,24 (46,12-78,63) n=5	0,008**	0,004**
Thalamus	147,8 \pm 16,19 (113,97-203,08) n=5	119,5 \pm 16,07 (89,57-165,63) n=5	0,25	0,31

Tabelle 10: Vergleich der totalen Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit den totalen Cu/Zn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Schizophrenie im t-Test und MWU-Test

	Depression Mn-SOD- konzentration (ng/μg ± SEM, range, n= Anzahl)	Schizophrenie Mn-SOD- konzentration (ng/μg ± SEM, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU- Test
Cortex frontalis	1,8±0,16 (1,07-2,31) n=7	2,07±0,29 (1,3-4,21) n= 10	0,48	0,6
Cortex parietalis	1,6±0,2 (0,93-2,38) n=7	1,72±0,13 (1,08-2,46) n= 13	0,63	0,69
Cortex temporalis	1,44±0,2 (0,9-2,32) n=7	1,3±0,15 (0,6-2,65) n= 12	0,58	0,58
Cortex occipitalis	2,08±0,27 (1,38-3,16) n=7	2,16±0,15 (1,46-3,25) n= 12	0,78	0,64
Nucleus caudatus	1,7±0,12 (1,36-2,2) n=6	2,27± 0,08 (2-2,42) n=5	0,005*	0,02*
Putamen	2,22±0,23 (1,5-3,38) n=7	2,17±0,22 (1,4-2,94) n= 6	0,86	0,84
Substantia innominata	1,19±0,24 (0,25-1,9) n=6	4,64±1,07 (2,1-7,43) n= 5	0,007**	0,004**
Thalamus	3,03±0,59 (1,8-5,28) n=5	2,34±0,25 (1,85-3,03) n= 4	0,37	0,56

Tabelle 11: Vergleich der relativen Mn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit den relativen Mn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Schizophrenie im t-Test und MWU-Test

	Depression Mn-SOD- Konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	Schizophrenie Mn-SOD- Konzentration ($\mu\text{g/g} \pm \text{SEM}$, range, n= Anzahl)	p-Wert t-Test	p-Wert MWU- Test
Cortex frontalis	98,66 \pm 13,58 (33,64-135,35) n=7	69,69 \pm 7,4 (26,80-107,12) n=10	0,06	0,07
Cortex parietalis	84,81 \pm 9,78 (49,28-130,03) n=7	63,69 \pm 6,04 (31,76-108,58) n=13	0,07	0,08
Cortex temporalis	66,27 \pm 7,46 (40,07-87,29) n=7	45,96 \pm 6,34 (19,02-108,94) n=13	0,06	0,06
Cortex occipitalis	115,5 \pm 10,27 (68,73-139,57) n=7	85,97 \pm 10,46 (25,28-145,51) n=12	0,08	0,1
Nucleus caudatus	103,9 \pm 11,59 (62,81-142,38) n= 6	114,8 \pm 18,52 (77,42-171,01) n=5	0,62	0,79
Putamen	128 \pm 19,16 (63,6-223,51) n=7	114,3 \pm 13,56 (71,11-148,88) n=6	0,58	0,84
Substantia innominata	85,09 \pm 23,01 (35,42-182) n=6	69,65 \pm 4,73 (30,487-110,45) n=5	0,6	0,79
Thalamus	107,5 \pm 17,51 (70,84-171,96) n=5	86,54 \pm 20,74 (54,17-145,53) n=4	0,46	0,41

Tabelle 12: Vergleich der totalen Mn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Depression mit den totalen Mn-SOD-Konzentrationen der Indexgruppe Schizophrenie im t-Test und MWU-Test

Tabellen 13-16: Korrelationen

Legende zu den Tabellen: Angegeben sind der Pearson Korrelationskoeffizient r der einzelnen Regionen und der p -Wert. K bedeutet Kontrollgruppe, D ist die Indexgruppe unipolare Depression, S ist die Indexgruppe Schizophrenie

Region		Korrelation des Alters mit relativer Cu/Zn-SOD-Konzentration		Korrelation des Alters mit totaler Cu/Zn-SOD-Konzentration	
		Pearson r	p -Wert	Pearson r	p -Wert
Cortex frontalis	K	-0,02	0,96	-0,65	0,07
	D	0,8	0,06	0,79	0,06
	S	0,43	0,25	-0,00	0,98
Cortex parietalis	K	0,14	0,67	-0,39	0,21
	D	0,2	0,67	0,43	0,34
	S	0,25	0,41	-0,13	0,67
Cortex temporalis	K	0,39	0,2	0,32	0,31
	D	-0,56	0,19	0,42	0,35
	S	0,14	0,65	-0,31	0,3
Cortex occipitalis	K	0,72	0,02*	0,42	0,23
	D	-0,01	0,98	-0,09	0,85
	S	0,32	0,34	-0,41	0,21
Hippocampus	K	-0,58	0,17	-0,5	0,26
	D	-0,29	0,57	0,73	0,1
Nucleus caudatus	K	0,35	0,44	0,59	0,16
	D	0,29	0,52	-0,05	0,9
	S	-0,3	0,62	-0,29	0,63
Putamen	K	-0,16	0,73	-0,31	0,49
	D	0,48	0,28	0,66	0,11
	S	-0,28	0,59	-0,8	0,06
Substantia innominata	K	0,52	0,29	0,3	0,57
	D	-0,34	0,51	0,05	0,93
	S	-0,04	0,95	-0,6	0,29
Thalamus	K	0,17	0,79	-0,21	0,74
	D	0,02	0,97	-0,66	0,23
	S	0,51	0,37	-0,26	0,67

Tabelle 13: Korrelation zwischen der abhängigen Variabel Cu/Zn-SOD-Konzentration (relativ und total) der einzelnen Indexgruppen und der unabhängige Variabel Alter

Region		Korrelation des Alters mit relativer Mn-SOD-Konzentration		Korrelation des Alters mit totaler Mn-SOD-Konzentration	
		Pearson r	p-Wert	Pearson r	p-Wert
Cortex frontalis	K	0,36	0,34	0,56	0,12
	D	-0,43	0,34	-0,22	0,64
	S	-0,11	0,77	0,19	0,6
Cortex parietalis	K	-0,57	0,05	0,52	0,09
	D	0	0,99	0	0,99
	S	0,53	0,06	0,26	0,4
Cortex temporalis	K	-0,59	0,06	-0,01	0,98
	D	-0,17	0,71	0,29	0,53
	S	0,28	0,39	0,21	0,5
Cortex occipitalis	K	0,26	0,45	0,4	0,22
	D	0,02	0,97	0,13	0,77
	S	0,13	0,69	-0,21	0,52
Hippocampus	K	-0,03	0,95	-0,23	0,62
	D	0,63	0,13	0,58	0,17
	S				
Nucleus caudatus	K	0,47	0,29	0,69	0,09
	D	0,87	0,02*	0,83	0,04*
	S	0,21	0,74	-0,39	0,52
Putamen	K	0,02	0,97	-0,39	0,4
	D	-0,05	0,9	0,1	0,87
	S	0,71	0,11	0,07	0,89
Substantia innominata	K	-0,06	0,93	0,02	0,97
	D	-0,7	0,13	0,05	0,92
	S	-0,15	0,8	-0,13	0,84
Thalamus	K	-0,32	0,6	-0,02	0,97
	D	-0,43	0,47	0,75	0,15
	S	-0,33	0,67	-0,68	0,32

Tabelle 14: Korrelation zwischen der abhängigen Variabel Mn-SOD-Konzentration (relativ und total) der einzelnen Indexgruppen und der unabhängigen Variabel Alter

Region		Korrelation der post mortem Zeit mit relativer Cu/Zn-SOD-Konzentration		Korrelation der post mortem Zeit mit totaler CuZn-SOD-Konzentration	
		Pearson r	p-Wert	Pearson r	p-Wert
Cortex frontalis	K	0,08	0,84	-0,62	0,1
	D	0,84*	0,04*	0,78	0,07
	S	0,23	0,55	-0,14	0,7
Cortex parietalis	K	0,15	0,63	-0,06	0,85
	D	0,41	0,36	0,04	0,94
	S	-0,08	0,80	-0,39	0,21
Cortex temporalis	K	-0,03	0,94	-0,45	0,17
	D	0,89*	0,007**	0,75	0,05
	S	0,31	0,32	-0,27	0,4
Cortex occipitalis	K	0,26	0,47	0,22	0,54
	D	0,43	0,33	0,05	0,91
	S	0,63	0,05	-0,32	0,36
Hippocampus	K	-0,33	0,47	-0,59	0,16
	D	0,92	0,01*	-0,08	0,88
	S				
Nucleus caudatus	K	-0,17	0,74	0,33	0,52
	D	0,62	0,14	0,26	0,57
	S	0,1	0,88	0,13	0,83
Putamen	K	0,6	0,21	-0,10	0,85
	D	0,29	0,53	0,49	0,26
	S	-0,03	0,96	-0,42	0,41
Substantia innominata	K	-0,68	0,21	-0,76	0,14
	D	-0,11	0,84	0,20	0,7
	S	-0,77	0,27	-0,5	0,5
Thalamus	K	0,46	0,54	-0,74	0,26
	D	-0,39	0,51	-0,77	0,13
	S	0,71	0,18	-0,05	0,93

Tabelle 15: Korrelation zwischen der abhängigen Variabel Cu/Zn-SOD Konzentration (relativ und total) der einzelnen Indexgruppen und der unabhängigen Variabel *post mortem* Zeit

Region		Korrelation der post mortem Zeit mit relativer Mn-SOD-Konzentration		Korrelation der post mortem Zeit mit totaler Mn-SOD-Konzentration	
		Pearson r	p-Wert	Pearson r	p-Wert
Cortex frontalis	K	0,41	0,27	0,08	0,84
	D	-0,66	0,11	-0,75	0,05
	S	-0,19	0,6	0,11	0,76
Cortex parietalis	K	0,13	0,68	0,48	0,45
	D	0,43	0,34	-0,02	0,96
	S	0,5	0,1	0,43	0,16
Cortex temporalis	K	-0,10	0,75	-0,14	0,66
	D	0,01	0,99	-0,24	0,6
	S	0,06	0,85	0,13	0,7
Cortex occipitalis	K	-0,22	0,52	0,11	0,74
	D	0,25	0,31	0,17	0,7
	S	0,03	0,93	-0,18	0,59
Hippocampus	K	-0,48	0,27	-0,59	0,16
	D	-0,04	0,94	-0,38	0,4
	S				
Nucleus caudatus	K	-0,3	0,52	-0,63	0,13
	D	0,00	1,0	-0,17	0,74
	S	0,09	0,89	-0,30	0,62
Putamen	K	-0,09	0,87	-0,3	0,56
	D	0,27	0,56	-0,41	0,36
	S	0,59	0,22	0,10	0,84
Substantia innominata	K	-0,64	0,25	-0,59	0,29
	D	-0,02	0,97	0,2	0,71
	S	-0,6	0,4	-0,11	0,89
Thalamus	K	-0,97*	0,03*	-0,85	0,15
	D	-0,19	0,76	-0,2	0,75
	S	0,11	0,89	-0,44	0,56

Tabelle 16: Korrelation zwischen der abhängigen Variabel Mn-SOD-Konzentration (relativ und total) der einzelnen Indexgruppen und der unabhängigen Variabel *post mortem* Zeit

Tabelle 17: Statistischer Vergleich zwischen SOD-Konzentrationen von Patienten mit hoher und niedrig potenter Neuroleptika Medikation

Cu/Zn-SOD	t-Test/ MWU	Spearman Korrelation	Pearson Korrelation
Cortex frontalis	rel.SOD↔CPZä p= 0,23/ 0,25		
Nucleus caudatus		rel.SOD↔CPZä p= 0,35	rel.SOD↔CPZä p= 0,8
Substantia innominata		totale SOD↔CPZä p= 0,35	totaleSOD↔CPZä p= 0,67

Mn-SOD	t-Test/ MWU	Spearman Korrelation	Pearson Korrelation
Cortex temporalis	totale SOD↔CPZä p= 0,54/0,31		
Nucleus caudatus	rel.SOD↔CPZe p= 0,09		
Substantia innominata		rel. SOD↔CPZä p= 0,91	rel. SOD↔CPZä p= 0,27

Vergleich der rel./totalen SOD-Konzentration mit dem Chlorpromazinäquivalent (CPZä) im t-Test bzw. MWU-Test. Bei zu geringer Fallzahl wurde eine Korrelation nach Spearman u. Pearson gerechnet.

Antipsychotische Behandlung der Schizophrenie-Patienten in mg CPZä

Fallcode	Antipsychotische Behandlung (mg CPZä)
#13/004/97	Haloperidol (3000)
#13/002/95	Haloperidol (250)
#13/005/97	Thioridazin (50)
#13/002/96	Thioridazin (50)
#13/006/96	Haloperidol (500)
#09/156/94	keine Neuroleptikaeinnahme
#13/014/97	Haloperidol (7535)
#13/011/97	Chloprothixen (10,5)
#13/011/96	keine Neuroleptikaeinnahme
#13/007/97	Haloperidol (1000)
#13/045/92	Thioridazin (25)
#13/038/91	Thioridazin (50)
#13/041/91	Fluphenazin (150)

Die in Klammer angegebene Ziffer ist die in mg Chlorpromazinäquivalente (CPZä) umgerechnete Medikation

Tabelle 18: Statistischer Vergleich zwischen SOD-Konzentration von Patienten mit SSRI Medikation und ohne SSRI

Cu/Zn-SOD	t-Test	MWU
Cortex frontalis (rel. SOD)	p= 0,68	p= 0,8
Nucleus caudatus (rel.SOD)	p= 0,65	p= 0,86
Hippocampus (totale SOD)	p= 0,45	p= 0,7
Substantia innominata (totale SOD)	p= 0,42	p= 0,7

Mn-SOD	t-Test	MWU
Nucleus caudatus (rel.SOD)	p= 0,19	p= 0,2
Substantia innominata (rel. SOD)	p= 0,78	p= 1

Tabelle 19: Klinische Daten der Gewebeproben

Code	age	sex	Pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
1300599	85	W	1 h	Seroxat (SSRI)20mg, Ciproxin 500mg, Verapamil 240mg, ThromboASS 100, Tramal, Pankemed 500mg, Neurogesic50mg, Naziman 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenembolie • Pneumonie 	Unipolare Depression (ICD 10 F33)	<ul style="list-style-type: none"> • KHK • PAVK IV • Beinvenenthrombose • Myokardfibrose • Mäßig ausgepr. Alzheimer
1301294	88	W	22,5 h	Citalopram(SSRI), Furosemid, Diclofenac, Pethidin 100mg, Metoclopramid, bB.Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> • Herzkreislauf- versagen • HI • Terminale Herzdilatation • HWI-Sepsis? • Lungenödem 	Depression (ICD 10 F33)	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenödem • Cirrhosis hepatis +Ikterus • Linksherzhypertrophie • Arteriosk.Schrumpfniere • Coronarsklerose • CVI
1301793	79	W	4 h	Codein, bB.Pethidin 100mg	<ul style="list-style-type: none"> • HI • Nierenversagen • Kardiovaskuläre Insuffizienz • KHK • Bronchopneumonie • PcP 	Depression (reaktiv) (ICD 10 F43)	<ul style="list-style-type: none"> • PcP mit visceraler Beteiligung • Cholecystolithiasis • Nephrolithiasis • Chron. Polyarthritis

Code	age	sex	Pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
1301593	89	W	37 h	Lyproheptadin, Cyproheptadin 2mg, Dibenzepin 80mg,	<ul style="list-style-type: none"> • Herz- /Kreislaufversagen • seniler Marasmus 	Depression (ICD 10 F33)	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskuläre Enzephalopathie • Kachexie • Osteoporose • Z.n.Herpes zoster • Thrombose • Lungenemphysem • Häm.Lungeninfarkt re UL • Bds. Lungenembolie peripher+zentral
3342495	93	W	3 h	1d vor Exitus: Seropram (SSRI), Tegretal, Sandoparin sc., Thyrex, Akatinol, Laevolac, sonst: Amantadin, Seropram Inf., Cerepra- protektivum	<ul style="list-style-type: none"> • Vorderwand- infarkt 	Depressive Verstimmung (ICD 10 F43)	<ul style="list-style-type: none"> • Gen. Gefäßsklerose • KHK • Herzdilatation bds. • LK-Metastasen, • Mittelgr,Lungenödem, • Mittelgr.Blutstauungsorgan e • Z.n.Exstirpation Uterus+Adnexe • Cholezystolithiasis • Demenz vom Alzheimer Typ

Code	age	sex	pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
3337794	81	M	3 h	Infusion: Augmentin, Mucosulvan, Euphillin, Lasix, Digimerck, +500mg Glucose VitaminB+C Oral: Anafranil ret Dominal, Euphellin ret.350, Lopirin, Hofcomant, Novalgin		Depression (ICD 10 F33)	<ul style="list-style-type: none"> • Diffuser cerebraler Gefäßprozeß • Mäßig diffuse Hirnatrophie • Z.n. Apoplexie
1301398	85	M	12 h	Dominal, Praxiten 15mg	<ul style="list-style-type: none"> • Exikose 	Unipolare Depression, Z.n.Suizidversuch (ICD 10 F33)	<ul style="list-style-type: none"> • Gen.Arteriosklerose mit Koronarverschluß • Myokardfibrose, • Lugenemphysem • Bronchopnumonie re.

Code	age	sex	pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
1300497	72	W	21h	vor Exitus: Haldol 10mg, Thyrex 0.1, Lanitop 0.1, Aldactone forte, Tetracyclin, Laevolac, Tepilta, Lasix 80mg, Kalioral, Nitrosorbon, Ovestin, Baldrian sonst: Haldol 60mg/d	<ul style="list-style-type: none"> • Eitrige Tracheobronchitis • Pneumonie UL 	Paranoide Schizophrenie mit Negativ-Symptomatik (ICD 10 F20)	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiopathie • Diabetes mellitus TypII • Hypothyreose
1300295	51	M	8,5h	Haloperidol 2-5mg Biperiden 4mg, Oxazepam, Morphin 10mg, Carbamezepim 30mg, Disulfiram	<ul style="list-style-type: none"> • Herz-/Kreislaufversagen • Bronchus-Ca mit Metastasierung • Bronchopneumonie bds. • Rechtsherzdilatation 	Schizophrenie (Defekt-) (ICD 10 F20)	<ul style="list-style-type: none"> • Chron. Alkoholismus

Code	age	sex	pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
1300597	57	M	4,1h	Melleril 100mg/d, Tetracyclin	<ul style="list-style-type: none"> • Viruspneumonie 	Schizophrenie (Oligophrenie, umtriebig bis kataton, Selbstschädigungstendenz, autistisch, mot. Stereotypie) (ICD 10 F20.2)	<ul style="list-style-type: none"> • Oligophrenie seit Geburt • Frühkindl. Hirnschädigung mit spastischer Parese der Beine • Inkontinenz • Parkinsonsyndrom • Basaliom
1300296	81	W	35h	Melleril, Lioresal	<ul style="list-style-type: none"> • Unterlappenpneumonie bds. 	Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (Negativsymptomatik) (ICD 10 F20)	<ul style="list-style-type: none"> • Terminale Rechtsherzdilatation • Z.n. posterior Insult li.
1300696	71	M	4h	Haldol, Lioresal, Vendal s.c.	<ul style="list-style-type: none"> • Herzversagen mit Lungen- und Leberstauung nach Pneumonie 	Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (ICD 10 F20) DD: zyklische Psychose, wahnhaft Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie • Marasmus • Z.n. Suizidversuch • Pos. Familienanamnese

Code	age	sex	Pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
0915694	72	W	12h		<ul style="list-style-type: none"> • Akute kardiale Dekompensation 	Schizophrenie (ICD 10 F20)	<ul style="list-style-type: none"> • COPD bei chron. Nikotinabusus • Lungenemphysem • Leukozytoklastische Vaskulitis • chron. Alkoholismus
1301497	65	W	25h	letzte Medikation Haldol 150mg, Truxal 50mg, Dominal forte, Bezalip ret. 400mg Temesta 1mg, Akineton ret. 4mg, Thrombo ASS, Urosin 300mg, Renitec 5mg, sonst: Haldol Decanoat ,	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenembolie bds. 	Schizophrenie (mit Katatonie, unsystematisch)	<ul style="list-style-type: none"> • Z.n. BVT
1301197	88	W	26h	Dominal forte, Truxal 15mg, Lanitop 0,1, Augmentan, Anxiolit 10mg, Akineton 2mg, Cisordinol, Bezalip ret., Nozipan b.B.	<ul style="list-style-type: none"> • Colon-Ca mit Leber- und Lungenmetastasen • Pneumonie 	Schizophrenie (Katatonie, Paraphrenie) (ICD 10 F20.2)	<ul style="list-style-type: none"> • HOPS • Diabetes mellitus TypII • Herzinsuffizienz

Code	age	sex	pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
1301196	91	W	52,5h	Lanitop 0,1mg, Lioresal 10mg, Hypodyn, Euphyllin ret.350 zuletzt zusätzlich: Penicillin, Mucosolvan Sandostatin Tramal	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie li. Mittel- Unterfeld 	Schizophrenie (ICD 10 F20)	<ul style="list-style-type: none"> • Ischämischer Insult li. • Gen. Arteriosklerose • Mäßig senile Hirnatrophie • Pyelitis
1300797	86	W		Haldol 20mg Dominal Delpral 300mg Akineton ret.		Schizophrenie (ICD 10 F20)	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomyopathie • TU an Labia major

Code	age	sex	pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
1304592	51	F	4h	Melleril 50mg, Thyrex 0,1 DHE 2,5 Insulin Hoechst16IE	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenembolie 	Schizophrenie ohne Spezifizierung (ICD 10 F20)	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie • Pankreastumor • Herzdilatation
1303891	83	F	17,5h	Melleril 100mg, Lanitop 3x1, Sormodren, Modopar	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirationspneumonie 	Defektschizophrenie	<ul style="list-style-type: none"> • Verkalktes Menigeom li., • Hämangiom D re. Leberlappens • KHK • Septuminfarkt (alt) • Herzdilatation
1304191	57	M	10,5h	DapotumD 3mg/w Akineton 1 Amp., Euphyllin ret., Visken 5mg, Prostagutt Kps.31	<ul style="list-style-type: none"> • Herzversagen 	Schizophrenes Residuum (ICD 10 F20.5)	

Code	age	sex	pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
1301698	84	W	53h	<i>Vor Exitus:</i> Dominal 80mg	<ul style="list-style-type: none"> • Pankreatitis • Eitrige Bronchitis • Metast. Pankreas-Kopf-Ca • Pneumonie 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz • Linkshypertrophes Schwielenherz • KHK • Nierenzyste • Z.n Aortenklappenersatz
0907798	88	M	17h		<ul style="list-style-type: none"> • Akuter HI 	Keinerlei Hinweis auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> • Prostata-Ca • Z.n. cerebralem Insult mit Aphasie
1301597	77	W		Letzte Medikation: Lasix 400mg, Dytide H, Digimerck0,07mg, Thrombo ASS, Urosin 300mg, Theospirex 300mg, Permixon 300mg, Noatropil 3,3 b.B Serachil, b.B. Nitrolingual	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonale Embolie 	Keine Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle), keine Angaben über Demenz	<ul style="list-style-type: none"> • Tiefe Beinvenenthrombose • Zerebrale Lungenembolie (alt) • Lungenvenenthrombose re. • KHK • Myokardschwielen • Erosive Gastroduodenitis • Refluxoesophagitis III • COPD

Code	age	sex	pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
1300398	80	W	28		<ul style="list-style-type: none"> • Myelodysplastisches Syndrom 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle), unauffälliger altersentsprechender Hirnbefund	<ul style="list-style-type: none"> • Gen. Osteoporose • Coxarthrose bds. • Gonarthrose bds. • Chron. Obstipation
0914498	73	W	10h		<ul style="list-style-type: none"> • Pankreatitis • Sepsis 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen, Status lacunaris in Stammganglien u. paramedianem re. Brückenfuß	<ul style="list-style-type: none"> • Gen. Arteriosklerose
1300900	80	W	72h		<ul style="list-style-type: none"> • Bronchopneumonie UL • Herzinsuffizienz NYHA III • Herz-/Kreislaufstillstand 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle), senile Demenz, Ø Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> • Z.n. Perikardtamponade • Gen. Arteriosklerose • KHK • Schwielenherz • Hyperthyreose bei Struma
3041394	30	M	24h		<ul style="list-style-type: none"> • klinisches Rechts-herzversagen 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomyopathie

Code	age	sex	pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
1300496	84	M	5h		<ul style="list-style-type: none"> • Kardiale Dekompensation 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle), Gehirn mit Arteriosklerose und subcorticaler Leukenzephalopathie	<ul style="list-style-type: none"> • HI • Lungenemphysem • Linksherzhypertrophie • Pleuraergüsse • KHK • Gen. Arteriosklerose
1300698	75	W		Letzte Medikation: Dominal forte, Madopar 125mg, Akineton, Mundilol 10mg, Lanitop 0,1, Ciprofloxacin Ulcusan 40mg,	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis? • HWI • Lungenembolie 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle), Gehirn mit mäßigem Hydrozephalus internus	<ul style="list-style-type: none"> • Normaldruckhydrozephalus • Chron. Alkoholismus • Lungenembolie • Cardiomyopathie • Gen. Arteriosklerose • Gangstörung
3027695	63	M	10,5h	Vor Exitus: Urosin, Theospirex, Euphyllin, Lasix, Digimerck, <i>4 Wochen vorher:</i> Lanitop, Lasix, Aldactone	<ul style="list-style-type: none"> • HI • Akuter Coronar-Arterienverschluß 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> • KHK • COPD • Metallstaublunge • Hochgradige Aortenklappenstenose

Code	age	sex	pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
3022595	90	W	24h	<i>8d vor Exitus:</i> Digimerck, Lasix, Theospirex, Lexotamil, Paspertintropfen	<ul style="list-style-type: none"> • Rechtsherzversagen 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> • Chron. SLE ? • Rechtsherzhypertrophie • Lungenemphysem • Hämorrhg. Colitis
3070591	67	M	20h	<i>8d vor Exitus:</i> Dopamin, Prepulsid, Amphotericin, Vancomycin, Mexitil, Suprarenin, Digimerck <i>4 Wochen vorher:</i> Digimerck, Aldactone, Lasix, Ulsal, Urosin, Sintram	<ul style="list-style-type: none"> • Herzversagen 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> • Z.n. Mitral-u. Aortenklappenersatz • Globale Herzinsuffizienz • Gallensteine • Cholezystitis
3069691	61	M	18h	<i>8d vor Exitus:</i> Aldactone	<ul style="list-style-type: none"> • Herzversagen nach HI 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> • Gen. Arteriosklerose • Multiple Myocardischämien

Code	age	sex	pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
0916996	69	M	16h		<ul style="list-style-type: none"> • Cerebraler Insult 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle), alte lacunäre Erweichungszysten im li. Putamen, leichte diffuse Hirnatrophie	<ul style="list-style-type: none"> • Microinfarkt im Kleinhirnwurm embolischer Genese • Alter Infarkt im Putamen • Beginnende Plaqueform eines M. Alzheimer
3202795	80	W	64h		<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie • Dekompensierte Herzinsuffizienz 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> • HOPS • Diabetes mellitus • Gen. Arteriosklerose • KHK
3073691	66	W	35h	<i>8d vor Exitus:</i> Zienam, Digimerck, Moncket, Remicade, Aldactone Doxam, Ulcogant, Ulnor, <i>4 Wo. vorher:</i> Lasix, Doxam Aldactone, Insulin Itrop, Rohypnol Digimerk,	<ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz • Cardiogener Schock • HI 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> • Gen. Arteriosklerose • KHK • Z.n. nach mehreren HI • Diabetes mellitus I •

Code	age	sex	pm	Medikation	Todesursache	Diagnose	Nebendiagnose
0911293	62	M	7h	Augmentin, Euphyllin, Corticosteroide, Lasix	<ul style="list-style-type: none"> Respirat. Globalinsuffizienz mit Lungenödem 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> Dekomp. Cor hypertonicum Stauungshyperämie DBauchorgane Pleuraadhäsionen Struma nodosa
3040094	78	M	29h	<i>8d vor Exitus:</i> Zienam, Thilephal, Hydrocortison, Thyrex, Lasix, Digimerck <i>4w vor Exitus:</i> Convulex, Lasix, Thilephal, Ciprofloxacin, Decamethason, Thyrex	<ul style="list-style-type: none"> Herzinfarkt 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> Arteriosklerose Hypophysenadenom mit komplexen fokalen Ausfällen
3040090	78	M	29h		<ul style="list-style-type: none"> 	Kontrolle	<ul style="list-style-type: none">
3060894	71	W	29h		<ul style="list-style-type: none"> Leberversagen Hepatocell-Ca 	Keinerlei Hinweise auf psychische Erkrankungen (Kontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> Zirrhosis hepatis Portale Hypertension

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Riederer für die Überlassung des Themas und die Betreuung sowie Herrn Prof. Dr. Fallgatter für die Übernahme des Koreferates.

Ebenso möchte ich Frau Dr. Michel für die Betreuung und Zusammenarbeit danken. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Nara und Rainer Burger für die stetige praktische Hilfe und Anregung.

Ich danke Frau Camara für die gute Zusammenarbeit im Labor.

Ich danke allen Mitarbeitern des neurochemischen Labors für die Kooperation.

Mein spezieller Dank gilt meinem Mann Thomas und meiner Familie für die Unterstützung und Motivation.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Geburtsdatum: 30.04.1979

Geburtsort: Frankfurt/Höchst

Schulbildung:

1985-1989 Grundschule Sindlinger Wiesen in Kelkheim a. Taunus

1989-1998 Bischof Neumann Schule in Königstein i. Taunus

Studium:

1998-2004 Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

2000 Ärztliche Vorprüfung

2001 Erstes Staatsexamen

2004 Zweites Staatsexamen

2004-2005 Eberhard Karls Universität Tübingen

2005 Drittes Staatsexamen

Approbation:

November 2005

Beruf:

Dezember 2005 Assistenzärztin in der Kardiologie der Städtischen
Kliniken Esslingen

Mai 2006 Assistenzärztin in der Augenklinik der Universität
Heidelberg

