

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Ist die Schizophrenie eine Störung der Synapto- und/oder der Neurogenese?

Schmitt A, Parlapani E, Falkai P

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (2), 72-76

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Ist die Schizophrenie eine Störung der Synapto- und/oder der Neurogenese?

A. Schmitt, E. Parlapani, P. Falkai

Kurzfassung: Bei Schizophrenie finden sich Volumenvermindernungen der grauen Substanz, besonders im Hippokampus und präfrontalen Kortex, sowie erweiterte Seitenventrikel. Die Diagnose dieser strukturellen Veränderungen sowie eine Hypergyrifizierung schon bei Erst-erkrankung sprechen für das Vorliegen einer neuronalen Entwicklungsstörung, während andererseits die Volumenabnahme der grauen Substanz während der Erkrankungsdauer für einen zusätzlichen neurodegenerativen Prozess spricht. Klassische Anzeichen eines neurodegenerativen Prozesses wie die Abnahme der Neuronenzahl oder eine Astrogliose liegen bei der Erkrankung nicht gesichert vor. Dagegen gibt es Hinweise auf verminderte synaptische Proteine, die zu einer Konnektivitätsstörung in einem neuronalen Netzwerk führen können. Zusätzlich wurde in einer kürzlich veröffentlichten Post-mortem-Studie eine verminderte Anzahl proliferierender Stammzellen im Gyrus dentatus des Hippokampus bei schizophrenen Patienten gefunden. Dies könnte eine zusätzliche Rolle bei der Bildung des Volumenverlusts des Hippokam-

pus spielen. Welche Wirkung dabei antipsychotisch wirksame Medikamente spielen, ist bislang unklar. Auch genetische Risikofaktoren können eine Rolle bei strukturellen Veränderungen im Gehirn spielen. Nachgewiesen wurde das für den Neuregulin-1-Risikohaplotyp (HAP_{ICE}), der bei schizophrenen Patienten und ihren gesunden Angehörigen mit einem kleineren Hippokampusvolumen assoziiert war. Weitere Erkenntnisse über Risikofaktoren der Schizophrenie könnten zukünftig spezifischere Therapieoptionen ermöglichen.

Abstract: Is Schizophrenia Related to a Disruption of the Synapto- and/or Neurogenesis? In schizophrenia, a reduced volume of gray matter, especially in the hippocampus and the prefrontal cortex, as well as enlarged lateral ventricles can be found. The diagnosis of these structural changes plus hypergyrification already in first-episode disease argues for the existence of a neuronal developmental disorder. On the other hand, the volume reduction of gray

matter in the course of the illness additionally indicates progressing neurodegeneration. Indeed, classical signs of a neurodegenerative process such as reduction of neurons or astrogliosis cannot be securely identified for the disease, whereas there is evidence for reduced synaptic proteins which may lead to disturbed connectivity in a neuronal network. A recently published post-mortem study accessorially reports a reduced number of proliferating stem cells in the gyrus dentatus of the hippocampus in schizophrenic patients which might add to hippocampal volume loss. At present, the effects of antipsychotic medication remain unexplained. Genetic risk factors should also be considered as a possible cause for structural alterations in the brain. The neuregulin-1 risk haplotype (HAP_{ICE}), for example, has been proven to be associated with reduced hippocampus volume in schizophrenic patients and their healthy relatives. Further insights into schizophrenia risk factors could prospectively facilitate specific therapeutic options. **Neurochir Psychiatr 2009; 10 (2): 72–6.**

■ Einleitung

Nach der ersten computertomographischen Untersuchung schizophrener Patienten durch Johnstone wuchs das in den 1950er-Jahren verlorengegangene Interesse an strukturellen Untersuchungen bei der Schizophrenie [1]. Es wurden wieder vermehrt Post-mortem-Studien durchgeführt [2]. Die gegenüber früheren Untersuchungen verbesserte Methodik und quantitative Messungen führten bald zu der Überzeugung, dass Schizophrenie eine neurobiologische Erkrankung des Gehirns ist. Die Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT) in den 1980er-Jahren brachte den Vorteil, nicht-invasiv detailliertere morphologische Studien durchführen zu können. Ein großer Vorteil der Methode liegt in der Segmentierung, also Abgrenzung und Quantifizierung von grauer Substanz, weißer Substanz und Liquorräumen (Abb. 1). Dies ist bei der Untersuchung der Schizophrenie besonders wichtig, da hier eine gröbere Pathologie fehlt und subtile Veränderungen in definierten feineren anatomischen Strukturen detektiert werden müssen.

■ Strukturelle Veränderungen bei Schizophrenie

Einer der am häufigsten replizierten Befunde ist die Erweiterung der Seitenventrikel. Die meisten Studien fanden eine Ventrikelerweiterung, insbesondere der Temporalhörner [3].

Einige Studien finden eine linksseitig vermehrte Erweiterung als Hinweis auf einen bei der Schizophrenie möglicherweise schon in der Gehirnentwicklung stattfindenden Prozess, der die normale Hemisphärenasymmetrie links > rechts, insbesondere der Temporallappen, beeinflusst [4]. Der mediale Temporallappen ist aufgrund neuropathologischer Untersuchungen des entorhinalen Kortex [5] und verminderter Neuronengröße im Hippokampus von besonderem Interesse [6, 7]. Eine verminderte Neuronengröße deutet neben neuronalen Minderfunktionen auch auf eine verminderte Konnektivität hin. Der Hippokampus, als „Tor zum Gedächtnis“, hat als Teil des limbischen Systems Aufgaben bei der Gedächtnisbildung, die durch die Amygdala-Region eine emotionale Färbung erhält [8]. In diesem Gebiet zeigen ¾ aller morphologischen Studien eine Volumenreduktion.

Schizophrene Patienten zeigten sowohl größere laterale Ventrikel als auch ein vermindertes Volumen der grauen Substanz, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen und erstgradigen Familienangehörigen [9]. Dabei wies die graue Substanz des präfrontalen Kortex die größten Volumenunterschiede auf. Defizite in Funktionen des präfrontalen Kortex wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Augenfolgebewegung und Assoziationsaufgaben gelten als charakteristisch für Schizophrenie [10]. Eine Abnahme des Volumens der grauen Substanz dieser Region im Verlauf der Erkrankung wurde in mehreren Verlaufsstudien gemessen [11–13], war mit einer Zunahme an Negativsymptomatik korreliert [14] und weist auf einen zusätzlichen degenerativen Prozess nach Ersterkrankung.

Der Gyrifizierungsindex ist ein Maß für die innere Kontur in den Gehirnwindungen durch die äußere Kontur auf der Ge-

Aus der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Göttingen
Korrespondenzadresse: Dr. med. Andrea Schmitt, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Göttingen, D-37075 Göttingen, von-Siebold-Straße 5; E-Mail: aschmit@gwdg.de

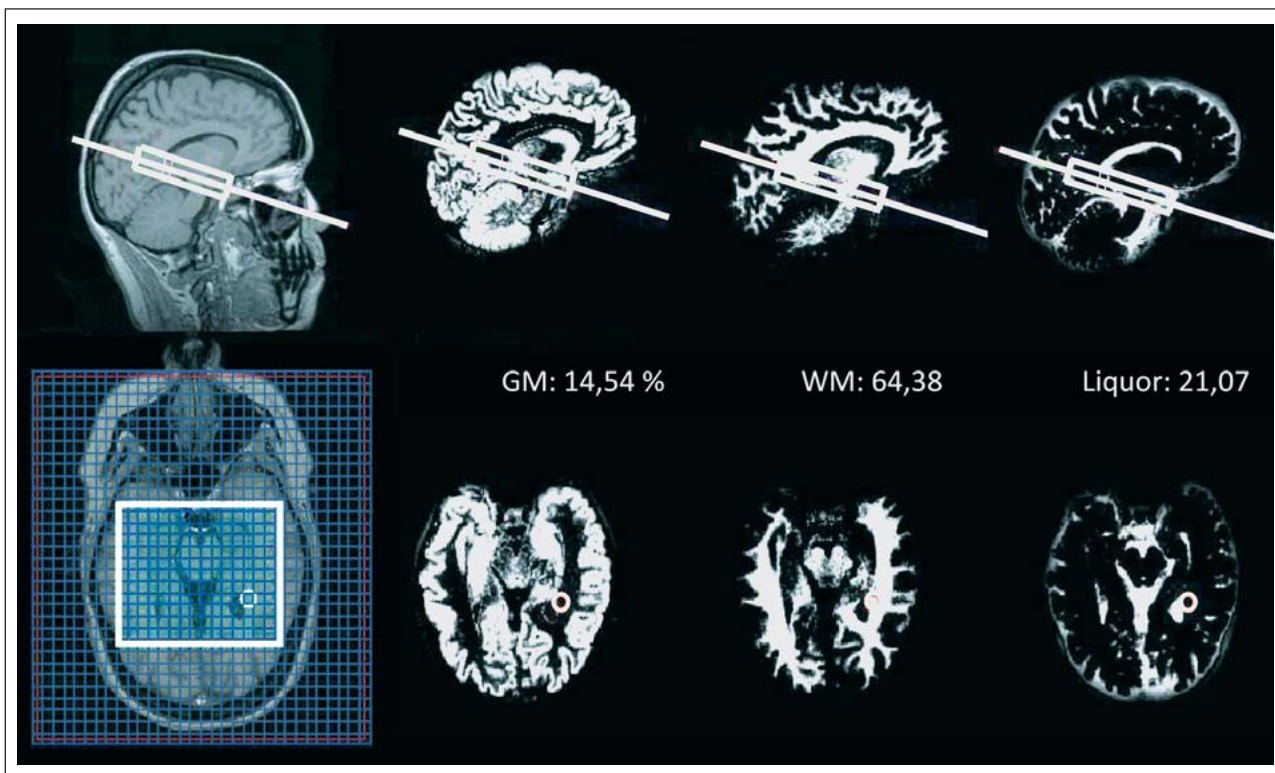


Abbildung 1: Segmentierung des Gehirnvolumens in graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und Liquorvolumen mittels Magnetresonanztomographie

hirnoberfläche (Abb. 2). Im präfrontalen Kortex war der Gyri-fizierungsindex bei schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen und Verwandten erhöht. Diese Hypergyrifizierung deutet auf das Vorliegen einer neuronalen Entwicklungsstörung, wie sie z. B. durch Schwangerschaftskomplikationen oder intrauterine Infektionen verursacht wird, da das Gyri-fizierungsmuster schon bei Geburt angelegt ist. Jedoch entwickelt sich die Gyri-fizierung beim Menschen bis zum frühen Erwachsenenalter langsam weiter fort, so dass auch in diesem Zeitrahmen schädliche Einflüsse stattfinden könnten [15].

In einer longitudinalen Untersuchung erkrankter schizophrener Patienten waren nach 10 Jahren die Seitenventrikel gegenüber dem ersten Untersuchungszeitpunkt vergrößert und korrelierten mit dem Alter bei Ersterkrankung sowie der Zeitdauer stationärer Behandlung [16]. Bei einer Untersuchung von erkrankten und chronisch kranken schizophrenen Patienten zeigte sich in beiden Gruppen ein vergrößertes Liquorvolumen. Der Befund vergrößerter Liquorräume schon bei Ersterkrankung ist vereinbar mit der Hypothese einer neuronalen Entwicklungsstörung, bei der möglicherweise schon während der Gehirnentwicklung Einflüsse auf das Volumen, insbesondere der grauen Substanz, entstehen können. Im Vergleich der grauen Substanz zeigten chronisch schizophrene Patienten im Vergleich zu älteren Kontrollen jedoch eine statistisch signifikante Abnahme [3]. Der zusätzliche Verlust grauer Substanz bei älteren, chronisch schizophrenen Patienten deutet darauf hin, dass ein subtiler chronischer Volumenverlust auch durch Neurodegeneration in einem Prozess mit persistierender Negativsymptomatik oder kognitiven Störungen verursacht werden könnte.

■ Post-mortem-Studien und Neurodegeneration

Dabei stellt sich nun die Frage, welche Kriterien wir für einen klassischen neurodegenerativen Prozess kennen und inwiefern diese Kriterien für die Schizophrenie zutreffen. Neuropathologisch sind eine Zunahme von Astrozyten und Abnahme der Neuronenzahl ein Hinweis auf einen neurodegenerativen Prozess, wie er z. B. bei der Alzheimer-Demenz stattfindet. Im präfrontalen Kortex und Hippokampus haben wir eine Silberfärbung der Neurone durchgeführt und ein digitales Bild aufgenommen, das in Grauwerte, den Gray-Level-Index (GLI), umgewandelt wurde. Er ist ein Maß für die Dichte der Zellen und war im präfrontalen Kortex (Brodmann-Area 10) erniedrigt [17, 18]. Dies bedeutet, dass die Neuronen hier vermindert sind oder Neuropil, Dendriten und Axone vermehrt sind. Im Gegensatz dazu wurde in anderen Regionen des präfrontalen Kortex mit stereologischen Zellzählungen bislang

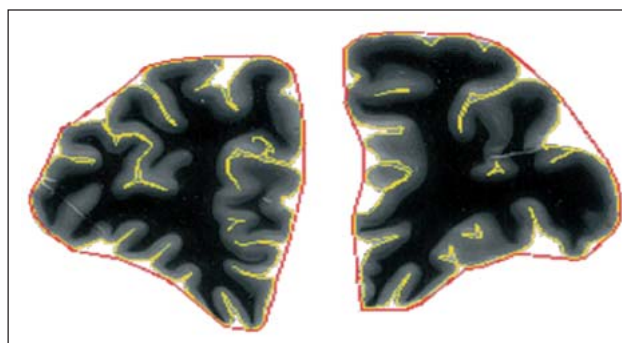


Abbildung 2: Messung des Gyri-fizierungsindex (GI) in Post-mortem-Gewebe: Innere Kontur (gelb)/äußere Kontur (rot)

eher eine Zunahme der Neuronenzahl als eine Abnahme gefunden, was gegen einen neurodegenerativen Prozess spricht [19, 20]. Auch bezüglich der Astrozytenzahl konnte keine Zunahme im Sinne einer Astrogliose gefunden werden [21, 22], allerdings zeigt eine neue Studie von Steiner et al. [23], dass bei paranoider Schizophrenie die Dichte von S100 β -gefärbten Astrozyten im dorsolateralen präfrontalen Kortex erhöht war. Dieser Befund bedarf noch der Replizierung, wobei neben Krankheitseffekten auch die Medikation mit Antipsychotika die Astrozytenzahl beeinflussen kann [24].

Die erhöhte Dichte der Neuronen weist auf eine Verminderung von Dendriten, Axonen und Synapsen im Gewebe hin. Damit übereinstimmend wurde bei schizophrenen Patienten im frontalen Kortex die Expression synaptischer Proteine wie Synaptophysin oder SNAP-25 vermindert gefunden [25, 26]. Im Hippokampus war das Protein Complexin II, das ein Marker für glutamaterge Synapsen ist, vermindert und die Ratio Complexin II/Complexin I (ein Marker für GABAerge Synapsen) vermindert und negativ korreliert mit dem Schweregrad von kognitiven Defiziten [27]. Diese Befunde sprechen für ein glutamaterges Defizit bei schizophrenen Patienten und sind damit übereinstimmend mit der Glutamat-hypothese der Schizophrenie [28]. Eine Unterfunktion am glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor könnte hierbei die GABAerge Hemmung von glutamatergen Pyramidenzellen vermindern, wodurch diese Pyramidenneurone durch ein Übermaß an exzitotoxischen Einflüssen degenerieren und letztendlich eine glutamaterge Unterfunktion in kortiko-subkortikalen Bahnen entsteht (Abb. 3).

■ Der Einfluss von verminderter Neurogenese bei Schizophrenie

Ein weiterer Einflussfaktor auf das Volumen von Gehirnregionen, insbesondere des Hippokampus, ist die Proliferation von adulten Stammzellen sowie deren Differenzierung in Neurone und Gliazellen. Im vergangenen Jahrzehnt wurde deutlich, dass sowohl in der subventrikulären Zone als auch im Gyrus dentatus des Hippokampus Stammzellen vorkommen, die die Eigenschaft besitzen, sich bis ins Erwachsenenalter hinein zu teilen und in reife Zellen zu differenzieren. Lange Zeit konnte nur vermutet werden, ob solch eine verminderte Neurogenese in der Pathogenese der Schizophrenie

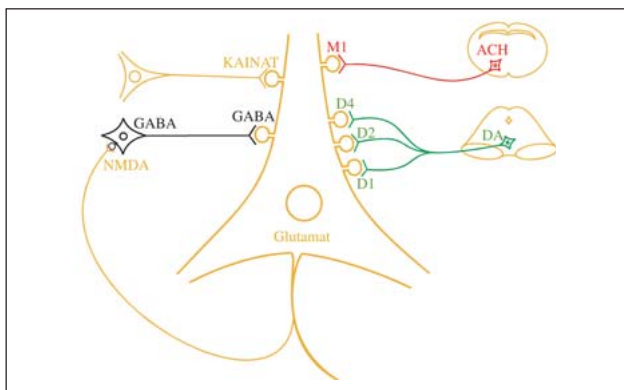


Abbildung 3: Modell einer glutamatergen Pyramidenzelle. NMDA-Rezeptoren erregen inhibitorische GABAerge Interneurone, die die Erregung von Pyramidenzellen hemmen. Nachdruck mit Genehmigung aus: Braus D. Schizophrenie. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York, 2005.

eine Rolle spielt. Tatsächlich zeigte eine Post-mortem-Studie bei Schizophrenie eine verminderte Anzahl proliferierender Stammzellen im Hippokampus [29]. Eine verminderte Zahl neu gebildeter Neurone könnte zu einem verminderten Hippokampusvolumen bei schizophrenen Patienten beitragen. Da in Post-mortem-Studien die meisten schizophrenen Patienten mit Antipsychotika behandelt sind, sind Untersuchungen der Medikamentenwirkung wichtig, um den Effekt der Erkrankung richtig einschätzen zu können. Während nach Therapie mit Antidepressiva im Tierversuch die Anzahl der proliferierenden Stammzellen anstieg, gibt es widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung von Antipsychotika [30, 31].

■ Die Wirkung genetischer Risikofaktoren: neue Wege zur Therapie?

Familienstudien zeigten, dass der stärkste prädisponierende Faktor für Schizophrenie die genetische Belastung ist. Während alleinige Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen zu einer Erhöhung des relativen Risikos um das 2–3-Fache führen [32], wächst das Risiko bei einem erstgradig verwandten schizophrenen Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das 5–15-Fache [33].

Dabei spielt ätiologisch eine Kombination von genetischen Faktoren mit Umwelteinflüssen wie Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen, Viruserkrankungen während der Schwangerschaft und Stresserlebnissen eine tragende Rolle [34, 35]. Zwillingsstudien sprechen für eine genetische Komponente der Erkrankung, ein Mendel'scher Erbgang mit einfacher dominanter oder rezessiver Vererbung ist jedoch nicht zu erkennen. Das heißt, es liegt hier eine komplexe Krankheit vor, zu der neben Umweltfaktoren Gene an verschiedenen Genorten mit unterschiedlicher Stärke beitragen [36].

So wurden in Assoziations- und Kopplungsstudien bislang verschiedene Kandidatenregionen für die Schizophrenie gefunden. Am häufigsten repliziert wurden bislang mehrere Chromosomenabschnitte (3p, 5q, 6p, 8p, 10p, 11q, 13q, 18p und 22q) [37, 38]. Neuere Studien zeigen das Neuregulin-1-Gen auf Chromosom 8p assoziiert mit Schizophrenie.

Das Risikogen „disrupted in schizophrenia“ (DISC1) auf Chromosom 1q42 war mit Schizophrenie assoziiert und wurde auch bei schizoaffektiven Psychosen und affektiven Störungen gefunden [39, 40]. Es ist im Hippokampus exprimiert und könnte bei Schizophrenie zu Störungen der neuronalen Migration, Neuritenwachstum und synaptischer Plastizität führen. Zusätzlich kontrolliert es die Integration neuer Neurone während der adulten Neurogenese [41, 42].

In der 6p-Region wurde das synaptisch wirkende Dysbindin-Gen und in der 13q-Region das G72-Gen, das Regulatorgen RGS4 (1q), das Gen für Prolin-Dehydrogenase (22q) sowie das Gen für Catechol-O-Methyltransferase (COMT) assoziiert gefunden [43]. Neuregulin-1 ist zusätzlich zu seiner Wirkung auf die Myelinisierung und Migration von Neuronen beteiligt an der Synapsenbildung und neuronalen Plastizität [44, 45]. Bislang ist jedoch nur wenig untersucht, inwieweit ein Polymorphismus oder Haplotyp für Neuregulin-1 zur Volumenabnahme einzelner Gehirnregionen bei schizophrenen Patienten beiträgt.

In einer strukturellen MRT-Untersuchung wurde das Hippokampusvolumen gemessen und die Patienten und ihre gesunden Familienangehörigen für den Neuregulin-1-Risiko-haplotyp (HAP_{ICE}) [46] genotypisiert. Dabei zeigte sich, dass sowohl Patienten und deren Angehörige mit dem Risiko-haplotyp, verglichen mit Personen ohne das Risikogen, ein vermindertes Hippokampusvolumen aufwiesen [47]. Wie das Risikogen auf die Struktur der Region wirkt, ist bislang unbekannt. Eine Rolle könnte die Veränderung der Genexpression des Neuregulin-1-Gens spielen [48]. Inwieweit hier ein Zusammenhang auch mit synaptischen Funktionen oder Plastizität bei Schizophrenie besteht, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Perinatale Hypoxie als Umweltfaktor, der während der neuronalen Entwicklung einwirkt, war bei schizophrenen Patienten ebenfalls mit einem verminderten Hippokampusvolumen assoziiert [49, 50]. Interessanterweise war bei später schizophrenen Patienten der BDNF- (brain-derived neurotrophic factor-) Spiegel im Nabelschnurblut nach fetaler Hypoxie erniedrigt [51]. BDNF ist ein Neurotrophin, das zu Veränderungen der synaptischen Plastizität führt [52, 53]. Der BDNF-Polymorphismus, der die Aminosäure Valin (Val) in Methionin (Met) umwandelt, hat Einfluss auf das Hippokampusvolumen bei schizophrenen Patienten. Patienten mit heterozygoter Val/Met-Zusammensetzung wiesen ein vermindertes Hippokampusvolumen auf [54]. Zusätzlich war der BDNF-Spiegel in Post-mortem-Untersuchungen schizophrener Patienten im Hippokampus erniedrigt [55]. Da die intrahippokampale Infusion von BDNF zu einer Zunahme der Neurogenese und erniedrigte Spiegel von BDNF und seinem Rezeptor TrkB zu einer Reduktion der Neurogenese führen, könnte dieser Mechanismus auch bei der Schizophrenie eine Rolle spielen [56–58].

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass die Schizophrenie keine klassische neurodegenerative Erkrankung ist, auch wenn es in der Folge einer neuronalen Netzwerkstörung zu einer funktionellen Degeneration kommen mag. Hierbei spielt weniger ein Verlust von Neuronen als eher eine veränderte Synaptogenese und dadurch verursachte Konnektivitätsstörung eine Rolle. Auch eine verminderte Neurogenese könnte zur Pathophysiologie der Erkrankung beitragen. Die Wirkung von Risikogenen wie Neuregulin-1 oder DISC1 ist erst im Ansatz verstanden und wird in laufenden Studien weiter untersucht. Dieser Erkenntnisgewinn könnte einen Einstieg in kausale Therapieoptionen bei Schizophrenie ermöglichen.

■ Relevanz für die Praxis

Die Erforschung von Biomarkern eines Syndroms wie der Schizophrenie auf molekularbiologischer oder morphologischer Ebene kann in Zukunft zur Früherkennung der Erkrankung beitragen. Damit könnte auch eine frühzeitige Behandlung eingeleitet werden, die dazu dient, die Ausbildung von sozial behindernden Symptomen wie Negativsymptomatik oder kognitiven Störungen zu vermeiden. Zusätzlich könnte anhand der Aufdeckung spezifischer Risikofaktoren und Gene eine gezieltere Behandlung möglich werden.

Literatur:

- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 924–6.
- Kovelman JA, Scheibel AB. A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 1601–21.
- Schmitt A, Weber-Fahr W, Jatzko A, Tost H, Henn FA, Braus DF. [Current overview of structural magnetic resonance imaging in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; 69: 105–15.
- Crow TJ, Colter N, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG. Developmental arrest of cerebral asymmetries in early onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 29: 247–53.
- Jakob H, Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986; 65: 303–26.
- Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, Trojanowski JQ. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 738–48.
- Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ. Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 812–8.
- Henke K, Weber B, Kneifel S, Wieser HG, Buck A. Human hippocampus associates information in memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5884–9.
- Schneider-Axmann T, Kamer T, Moroni M, Maric N, Tepest R, Dani I, Honer WG, Scherk H, Rietschel M, Schulze TG, Müller DJ, Cordes J, Schönell H, Steinmetz H, Gaebel W, Vogeley K, Kühn KU, Wagner M, Maier W, Träber F, Block W, Schild HH, Falkai P. Relation between cerebrospinal fluid, gray matter and white matter changes in families with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 646–55.
- Kinney DK, Levy DL, Yurgelun-Todd DA, Tramer SJ, Holzman PS. Inverse relationship of perinatal complications and eye tracking dysfunction in relatives of patients with schizophrenia: evidence for a two-factor model. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 976–8.
- Zipparo L, Whitford TJ, Redoblado Hodge MA, Lucas S, Farrow TF, Brennan J, Gomes L, Williams LM, Harris AW. Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2–3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 531–8.
- Cahn W, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Caspers E, Laponda DA, Kahn RS. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 381–2.
- Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TF, Gomes L, Brennan J, Harris AW, Gordon E, Williams LM. Progressive grey matter atrophy over the first 2–3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. *Neuroimage* 2006; 32: 511–9.
- Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 585–94.
- Falkai P, Honer WG, Kamer T, Düstert S, Vogeley K, Schneider-Axmann T, Dani I, Wagner M, Rietschel M, Müller DJ, Schulze TG, Gaebel W, Cordes J, Schönell H, Schild HH, Block W, Träber F, Steinmetz H, Maier W, Tepest R. Disturbed frontal gyrification within families affected with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 805–13.
- DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 130: 57–70.
- Kawakami Y, Vogeley K, Jung V, Tepest R, Hütte H, Schleicher A, Falkai P. Automated image analysis of disturbed cytoarchitecture in Brodmann area 10 in schizophrenia: a post-mortem study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24: 1093–104.
- Vogeley K, Tepest R, Schneider-Axmann T, Hütte H, Zilles K, Honer WG, Falkai P. Automated image analysis of disturbed cytoarchitecture in Brodmann area 10 in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62: 133–40.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 805–20.
- Selemon LD, Mrzljak J, Kleinman JE, Herman MM, Goldman-Rakic PS. Regional specificity in the neuropathologic substrates of schizophrenia: a morphometric analysis of Broca's area 44 and area 9. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 69–77.
- Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, Reynolds R. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 137–50.
- Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999; 25: 48–53.
- Steiner J, Bernstein HG, Bielel H, Berndt A, Brisch R, Mawrin C, Keilhoff G, Bogerts B. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC neuroscience* 2007; 8: 2.
- Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Sweet RA, Pierri JN, Zhang W, Sampson AR, Lewis DA. Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 759–65.
- Honer WG, Falkai P, Chen C, Arango V, Mann JJ, Dwork AJ. Synaptic and plasticity-associated proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness. *Neuroscience* 1999; 91: 1247–55.
- Honer WG, Falkai P, Bayer TA, Xie J, Hu L, Li HY, Arango V, Mann JJ, Dwork AJ, Trimble WS. Abnormalities of SNARE mechanism proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness. *Cereb Cortex* 2002; 12: 349–56.
- Sawada K, Barr AM, Nakamura M, Arima K, Young CE, Dwork AJ, Falkai P, Phillips AG, Honer WG. Hippocampal complexin proteins and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 263–72.
- Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 998–1007.
- Reif A, Fritzen S, Finger M, Strobel A, Lauer M, Schmitt A, Lesch KP. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 514–22.
- Reif A, Schmitt A, Fritzen S, Lesch KP. Neurogenesis and schizophrenia: dividing neurons in a divided mind? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 290–9.
- Schmitt A, Weber S, Jatzko A, Braus DF, Henn FA. Hippocampal volume and cell proliferation after acute and chronic clozapine or haloperidol treatment. *J Neural Transm* 2004; 111: 91–100.
- Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stöber G, Willinger MU, Wright P, Murray RM. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1220–7.

33. Kendler KS, Gardner CO. The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med* 1997; 27: 411–9.
34. McNeil TF, Cantor-Graae E, Ismail B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 166–78.
35. Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 403–8.
36. Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S. [Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings]. *Nervenarzt* 1999; 70: 955–69.
37. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 405–11.
38. Levinson DF, Holmans PA, Laurent C, Riley B, Pulver AE, Gejman PV, Schwab SG, Williams NM, Owen MJ, Wildenauer DB, Sanders AR, Nestadt G, Mowry BJ, Wormley B, Bauché S, Soubigou S, Ribble R, Nertney DA, Liang KY, Martinolich L, Maier W, Norton N, Williams H, Albus M, Carpenter EB, DeMarchi N, Ewen-White KR, Walsh D, Jay M, Deleuze JF, O'Neill FA, Papadimitriou G, Weibaecker A, Lerer B, O'Donovan MC, Dikeos D, Silverman JM, Kendler KS, Mallet J, Crowe RR, Walters M. No major schizophrenia locus detected on chromosome 1q in a large multicenter sample. *Science* 2002; 296: 739–41.
39. Hennah W, Varilo T, Kestilä M, Paunio T, Arajärvi R, Haukka J, Parker A, Martin R, Levitzky S, Partonen T, Meyer J, Lönqvist J, Peltonen L, Ekelund J. Haplotype transmission analysis provides evidence of association for DISC1 to schizophrenia and suggests sex-dependent effects. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3151–9.
40. Porteous DJ, Millar JK. Disrupted in schizophrenia 1: building brains and memories. *Trends Mol Med* 2006; 12: 255–61.
41. Kempermann G, Krebs J, Fabel K. The contribution of failing adult hippocampal neurogenesis to psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 290–5.
42. Duan X, Chang JH, Ge S, Faulkner RL, Kim JY, Kitabatake Y, Liu XB, Yang CH, Jordan JD, Ma DK, Liu CY, Ganesan S, Cheng HJ, Ming GL, Lu B, Song H. Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell* 2007; 130: 1146–58.
43. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 40–68.
44. Falls DL. Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. *Exp Cell Res* 2003; 284: 14–30.
45. Stefansson H, Steinthorsdottir V, Thorgeirsson TE, Gulcher JR, Stefansson K. Neuregulin 1 and schizophrenia. *Ann Med* 2004; 36: 62–71.
46. Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, Gunnarsdottir S, Walker N, Petursson H, Crombie C, Ingason A, Gulcher JR, Stefansson K, St Clair D. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 83–7.
47. Gruber O, Falkai P, Schneider-Axmann T, Schwab SG, Wagner M, Maier W. Neuregulin-1 haplotype HAP(ICE) is associated with lower hippocampal volumes in schizophrenic patients and in non-affected family members. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 1–6.
48. Parlapani E, Schmitt A, Wirths O, Bauer M, Sommer C, Rueb U, Skowronek MH, Treutlein J, Petroianu GA, Rietschel M, Falkai P. Gene expression of neuregulin-1 isoforms in different brain regions of elderly schizophrenia patients. *World J Biol Psychiatry* 2008; 7: 1–8.
49. McNeil TF, Cantor-Graae E, Weinberger DR. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 203–12.
50. Van Erp TG, Saleh PA, Rosso IM, Huttunen M, Lönqvist J, Pirkola T, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjöld-Nordenstam CG, Cannon TD. Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1514–20.
51. Cannon TD, Yolken R, Buka S, Torrey EF; Collaborative Study Group on the Perinatal Origins of Severe Psychiatric Disorders. Decreased neurotrophic response to birth hypoxia in the etiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 797–802.
52. Pillai A. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in the pathogenesis and novel pharmacotherapy of schizophrenia. *Neurosignals* 2008; 16: 183–93.
53. Buckley PF, Mahadik S, Pillai A, Terry A Jr. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 94: 1–11.
54. Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Ashtari M, Napolitano B, Bilder RM, Kane JM, Goldman D, Malhotra AK. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 631–6.
55. Durany N, Michel T, Zochling R, Boissl KW, Cruz-Sanchez FF, Riederer P, Thome J. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res* 2001; 52: 79–86.
56. Scharfman H, Goodman J, Macleod A, Phani S, Antonelli C, Croll S. Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Exp Neurol* 2005; 192: 348–56.
57. Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castren M, Castren E. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2005; 25: 1089–94.
58. Donovan MH, Yamaguchi M, Eisch AJ. Dynamic expression of TrkB receptor protein on proliferating and maturing cells in the adult mouse dentate gyrus. *Hippocampus* 2008; 18: 435–9.

Dr. med. Andrea Schmitt

Geboren 1964. Medizinstudium in Heidelberg und Mannheim. 2005 Habilitation zu „Effects of antipsychotics on schizophrenia-associated metabolism and neurotransmitter systems: investigation on platelets and in animal models“. 1991–1995 Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim. 1995–1996 Neurologische Klinik, Universität Heidelberg, 2003–2006 Abteilung für Psychiatrie, Universität des Saarlandes, seit 2006 Abteilung für Psychiatrie, Universität Göttingen.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)