

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Neurobiologie der chronisch  
schizophrenen Erkrankungen:  
Progressive Enzephalopathie oder  
Störung der Neuroplastizität?**

Schmitt A, Wobrock T, Gruber O

Falkai P

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2011; 12 (2), 157-161

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,-

# 76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen  
Gesellschaft für Neurochirurgie



**2025**  
1.–4. Juni  
**HANNOVER**

[www.dgnc-kongress.de](http://www.dgnc-kongress.de)

Im Spannungsfeld zwischen  
Forschung und Patientenversorgung

**PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!**



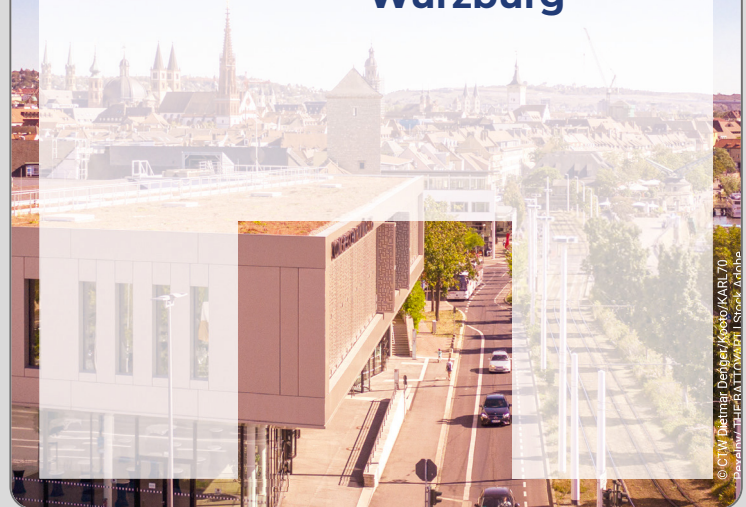
Deutsche  
Gesellschaft für  
Epileptologie



# 64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

**10.–13. Juni 2026**  
**Würzburg**



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70  
Bavaria/THP/Alto/Wiki | Stock Adobe

# Neurobiologie der chronisch schizophrenen Erkrankungen: Progressive Enzephalopathie oder Störung der Neuroplastizität?

A. Schmitt, T. Wobrock, O. Gruber, P. Falkai

**Kurzfassung:** Nur wenig ist bekannt über die molekularen Ursachen und Neurobiologie eines progressiven Erkrankungsverlaufs der Schizophrenie mit fortschreitendem Volumenverlust in Schlüsselregionen des Gehirns. Insbesondere stellt sich die Frage, ob neben einer neuronalen Entwicklungsstörung eine progressive Enzephalopathie mit Neurodegeneration zum chronischen Verlauf der Erkrankung beiträgt. Auf zellulärer Ebene zeigten *Post-mortem*-Studien keine Abnahme der Neuronenzahl oder Astroglie, wie man sie bei einer neurodegenerativen Enzephalopathie annehmen müsste. Es gibt jedoch Befunde einer Abnahme der Anzahl der Oligodendrozyten, die Myelinscheiden um die neuronalen Axone bilden. Ihr Verlust kann zu einer verminderten Nervenleitgeschwindigkeit und Störung der Makro-Konnektivität in neuronalen Netzwerken des Gehirns beitragen. Weiterhin gibt es Hinweise für verminderte synaptische Proteine, die zu einer Mikro-Konnektivitätsstörung mit verminderter synaptischer Plastizität führen. Das glutamaterge System hat eine besondere Bedeutung hinsichtlich der Verstärkung synaptischer Aktivität und Plastizität und ist im Sinne der Glutamat hypothesis der Schizophrenie vermindert aktiv. Dabei wirken Antipsychotika auch auf das glutamaterge System und die synaptische Plastizität, was durch vergrößerte

Volumina subkortikaler Regionen verdeutlicht wird. Neue Substanzen, welche die synaptische Plastizität und Kognition verbessern, sind z. B. Erythropoietin oder Glutamatagonisten. Auch körperliches Training verbessert synaptische Plastizität und das Hippokampusvolumen bei schizophrenen Patienten und sollte somit eine Rolle im multimodalen therapeutischen Ansatz spielen.

**Schlüsselwörter:** Schizophrenie, Neuropathologie, Neuroplastizität, Konnektivität, Oligodendrozyten

**Abstract: The Neurobiology of Schizophrenia: Progressive Encephalopathy or Disturbed Neuroplasticity?** The knowledge of the molecular etiology and neurobiological underpinnings of the progressive course of schizophrenia with prodromal volume reductions in key brain regions is as yet only moderate. Of particular interest is the question whether besides a neurodevelopmental disturbance a progressive encephalopathy with neurodegeneration contributes to the chronic course of the disease. On the cellular level, *post-mortem* studies showed no reduction of the number of neurons or astro-

gliosis as should be expected in neurodegenerative encephalopathy. However, there are findings of a decreased number of oligodendrocytes establishing myelin sheaths around the neuronal axons. Their loss may contribute to a diminished neuronal conductivity and disturbance of the macro-connectivity in neuronal networks. Furthermore, there is evidence for decreased expression of synaptic proteins resulting in a disturbance of micro-connectivity and synaptic plasticity. The glutamatergic system has an important impact on enhancing synaptic activity and plasticity. The glutamate hypothesis of schizophrenia bases on the decreased activity of this neuronal system. However, antipsychotics may also alter the glutamatergic system, enhance synaptic plasticity, and increase volumes of subcortical brain regions. New substances improving synaptic plasticity and cognition are e. g. erythropoietin or glutamate agonists. Additionally, physical exercise is known to increase synaptic plasticity and hippocampus volumes in schizophrenia patients and should play a role in the multimodal therapeutic regime of schizophrenia. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (2): 157–61.**

**Key words:** schizophrenia, neuropathology, neuroplasticity, connectivity, oligodendrocytes

## ■ Einleitung

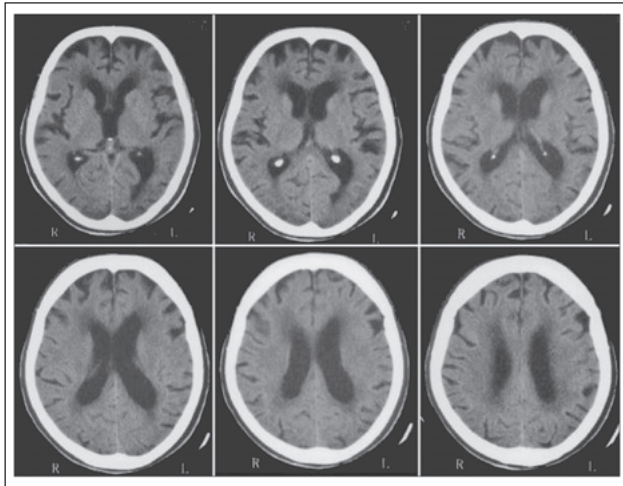
Die Schizophrenie gehört zu den 10 für das Gesundheitssystem teuersten Krankheiten weltweit [1]. Der Langzeitverlauf der Erkrankung ist sehr heterogen. Etwa 20 % der Patienten haben nur eine Episode mit vollständiger Remission. Weitere 30 % haben mehrere Rückfälle mit stabilem Residuum, welches vorwiegend durch die Negativsymptomatik gekennzeichnet ist. 30–40 % der Patienten entwickeln jedoch ein zunehmendes Ausmaß an Negativsymptomen von Rückfall zu Rückfall und somit einen progredienten Erkrankungsverlauf [2]. Die Symptomatik beinhaltet bei diesen Patienten eine kognitive Dysfunktion [3], die mit verminderten Fähigkeiten zu Arbeit und eigenem Einkommen einhergeht [4, 5]. Negativsymptome und kognitive Einbußen tragen dazu bei, dass

nur 20 % der Patienten mit Schizophrenie in Vollzeit arbeiten können und nur 30 % in einer langdauernden Beziehung leben [5]. Nur wenig ist bekannt über die molekularen Ursachen und Neurobiologie dieses ungünstigen Erkrankungsverlaufs. Insbesondere stellt sich hier die Frage, ob neben einer neuronalen Entwicklungsstörung in der perinatalen Periode eine progressive Enzephalopathie mit Neurodegeneration zum chronischen Verlauf der Erkrankung beiträgt. Hierbei sollte sich ein progressiver Volumenverlust von Gehirngewebe im Verlauf der chronischen Erkrankung zeigen. In einer longitudinalen Untersuchung ersterkrankter schizophrener Patienten waren nach 10 Jahren die Seitenventrikel gegenüber dem ersten Untersuchungszeitpunkt deutlich erweitert [6]. Strukturelle Magnetresonanztomographie- (MRT-) Untersuchungen zeigten weiterhin bei Patienten mit chronischem Verlauf und zunehmenden Residualsymptomen nach 6 Jahren ebenfalls eine fortschreitende Erweiterung der Ventrikel [7]. Im Subgruppenvergleich zeigten chronisch schizophrene Patienten gegenüber älteren gesunden Kontrollpersonen und jüngeren schizophrenen Patienten eine statistisch signifikante Zunahme der Ventrikelgröße (Abb. 1) sowie eine Abnahme der grauen Substanz [8]. Im Vergleich zu jüngeren wurde bei älteren Patienten mit chronischer Erkrankung auch eine zunehmende Abnahme des Hippokampusvolumens gefunden

Eingelangt am 4. November 2009; angenommen nach Revision am 9. Februar 2010; Pre-Publishing Online am 11. März 2010

Aus der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Göttingen, Deutschland

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

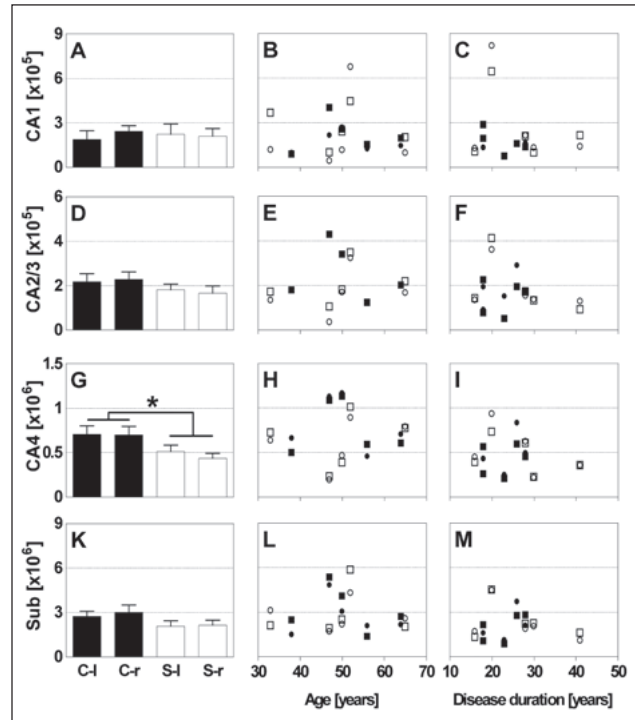


**Abbildung 1:** MRT-Aufnahmen eines chronisch schizophrenen Patienten (48 a), die vergrößerte Ventrikel und eine kortikale Atrophie zeigen.

[9]. Die zugrunde liegenden Mechanismen dieser Volumendefizite sind jedoch noch unklar und können auf zellulärer und molekularer Ebene liegen.

### ■ Neuropathologie auf zellulärer Ebene

Neuropathologisch sind eine Zunahme von Astrozyten und Abnahme der Neuronenzahl ein Hinweis auf einen neurodegenerativen Prozess. 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 erniedrigt [10, 11]. Dies bedeutet, dass die Neuronendichte hier signifikant bei Schizophrenie vermindert ist. Im Gegensatz dazu wurde im präfrontalen Kortex mit stereologischer Zellzählung bislang eher eine Zunahme der Neuronenzahl als eine Abnahme gefunden, was gegen einen neurodegenerativen Prozess spricht [12, 13]. Auch bezüglich der Astrozytenzahl konnte bislang keine Zunahme im Sinne einer Astrogliose gefunden werden [14, 15]. Allerdings zeigt eine Studie [16], dass bei paranoider Schizophrenie die Dichte von S100β-gefärbten Astrozyten im dorsolateralen präfrontalen Kortex erhöht war. In einer stereologischen Untersuchung der verschiedenen Cornu-ammonis- (CA-) Areale des posterioren Hippokampus chronisch schizophrener Patienten fanden wir verglichen mit gesunden Kontrollfällen keine Unterschiede in der Anzahl der Astrozyten, aber eine signifikante Zunahme der Astrozytenzahl mit dem Alter in beiden Gruppen [17]. Dieser Befund spricht gegen eine schizoprenieassoziierte Astrozytose. Hinsichtlich der Gesamtzahl der Neurone fanden wir ebenfalls keine Unterschiede, jedoch zeigte sich die Anzahl an Oligodendrozyten bei schizophrenen Patienten in CA4 signifikant vermindert (Abb. 2). Da Oligodendrozyten eine wichtige Aufgabe hinsichtlich der Markscheidenbildung der Neurone und ihrer Konnektivität haben, und Neurone trophisch unterstützen, könnte diese Verminderung auch eine verminderte Funktion von Neuronen und ihrer Leitfähigkeit nach sich ziehen. Dieser Befund bedarf noch der Replizierung, wobei neben Krankheitseffekten auch die Medikation mit Antipsychotika die Astrozyten- sowie Oligodendrozytenzahl beeinflussen kann [18].



**Abbildung 2:** Anzahl der Oligodendrozyten in CA1 des Hippokampus (A–C), CA2/3 (D–F), CA4 (G–I) und Subiculum (K–M) in beiden Hemisphären von 10 Patienten mit Schizophrenie (S-l: links und S-r: rechts) und 10 gesunden Kontrollen (C-l: links und C-r: rechts). In A, D, G und K sind die Daten als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts dargestellt. In B, C, E, F, H, I, L und M sind die individuellen Daten der linken Hemisphäre (dunkle Punkte Männer, offene Punkte Frauen) und rechten Hemisphäre (dunkle Quadrate Männer, offene Quadrate Frauen) dargestellt. B, E, H und L zeigen die Zusammenhänge zwischen Oligodendrozytenzahl der Kontrollen und Alter, C, F, I und M zeigen die Zusammenhänge zwischen der Oligodendrozytenzahl der schizophrenen Patienten und der Dauer der Erkrankung. In CA4 sind bei schizophrenen Patienten die Oligodendrozytenzahlen in beiden Hemisphären erniedrigt (\* $p < 0,05$ ). Nachdruck aus: [Acta Neuropathologica, 117, 2009, 395–407. Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. Schmitt A, Steyskal C, Bernstein HG, Parlapani E, Schaeffer EL, Gattaz WF, Bogerts B, Schmitz C, Falkai P. Figure # 4]. With kind permission of Springer Science+Business Media.

### ■ Neuroplastizität und Mikro-Konnektivitätsstörung

Da nun eine klassische neurodegenerative Erkrankung mit verminderter Neuronenzahl und Astrozytose bei der Schizophrenie nicht vorzuliegen scheint, könnte eine Störung der Neuroplastizität bei der Erkrankung zu dysfunktionalen Neuronen und ihrer Synapsen führen. Neuroplastizität oder synaptische Plastizität ist die Eigenschaft von Synapsen oder Neuronen, sich je nach Beanspruchung oder Einflüssen in ihren Eigenschaften zu verändern. So können Synapsen ruhen oder aktiv sein und sich dynamisch verändern [19]. Dabei spielt das glutamaterge System eine bedeutende Rolle. Glutamat sowie der hemmende Neurotransmitter GABA müssen in einem funktionellen Gleichgewicht stehen, um eine regelrechte synaptische Funktion zu gewährleisten [20]. Bei der Schizophrenie wurde eine Unterfunktion am glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor postuliert [21], wobei sowohl eine veränderte Expression von Untereinheiten des Rezeptors [22] als auch eine verminderte Phosphorylierung des Rezeptors eine Rolle spielen und synaptische Plastizität verändern kann [23]. Bei der Schizophrenie wird ein Defizit der synaptischen Aktivität als Mikro-Konnektivitätsstörung angenommen, welches zur Entstehung von Sympto-

men und kognitiven Defiziten beiträgt. Dies wird belegt durch neurobiologische *Post-mortem*-Studien in Gehirngewebe, die eine verminderte Expression von präsynaptischen Proteinen nachweisen wie Complexinen, „Synaptosome-associated protein 25“ (SNAP-25) und Syntaxin, die den löslichen „N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor“- (SNARE-) Komplex bilden und für die Freisetzung von Neurotransmittern verantwortlich sind [24–33]. Einen weiteren Beitrag zu verminderter Neuroplastizität bei Schizophrenie könnte zudem eine gestörte Neubildung von Neuronen im Hippokampus oder der subventrikulären Zone (Neurogenese) leisten [17, 34].

### ■ Makro-Konnektivitätsstörung und molekulare Befunde

Auf der anderen Seite könnte eine zusätzliche Makro-Konnektivitätsstörung durch eine Verminderung der Oligodendrozytenzahl zur Pathophysiologie der Erkrankung beitragen. „Diffusion-Tensor-Imaging“-Studien zeigen eine herabgesetzte fraktionale Anisotropie als Zeichen einer Störung der weißen Substanz (Projektionsbahnen, Makrokonnektivität) im frontotemporalen Netzwerk inklusive dem Hippokampus, dem anterioren Gyrus cinguli sowie dem Corpus callosum, in dem ein Großteil der axonalen Bahnen zwischen den Hemisphären verlaufen [35, 36]. Der zugrunde liegende pathologische Prozess ist jedoch unklar und kann sowohl eine Abnahme der Oligodendrozytenzahl als auch einen verminderten Metabolismus beinhalten. *Post-mortem*-Studien zeigen eine Abnahme der Anzahl der myelinbildenden Oligodendrozyten, besonders der perineuronal gelegenen, und derjenigen im präfrontalen Kortex und Hippokampus bei schizophrenen Patienten [17, 37–39].

Es gibt jedoch auch aus Genexpressionsstudien Hinweise auf verminderte Expression von Genen für Oligodendrozytenfunktionen, was mit einer verminderten Myelinisierung einhergehen könnte. So fanden mehrere cDNA-Microarray-Studien im präfrontalen Kortex bei Schizophrenie eine verminderte Expression myelinassoziierter Gene [40–43]. Katsel et al. untersuchten 15 Gehirnregionen und berichteten, dass die prominentesten Unterschiede bei Schizophrenie in der Genexpression im anterioren Gyrus cinguli und Hippokampus zu finden sind [41, 43]. Nogo ist ein Protein in Oligodendrozyten, das das Wachstum von Neuriten und Axonen beeinflusst und eine wichtige Rolle bei der Regulation neuronaler Migration und Plastizität besitzt. Die Nogo-C-Variante ist bei der Schizophrenie überexprimiert und mit einem Polymorphismus assoziiert, der in einigen Studien mit Schizophrenie in Zusammenhang steht, während das Nogo-A-Protein unverändert war. Zudem war der Nogo-Rezeptor-1 ein Kandidatengen für Schizophrenie, was bislang jedoch nicht repliziert werden konnte [44–46].

Traditionelle Schizophreniehypothesen, die auf Veränderungen einzelner Moleküle wie Dopamin oder Glutamat basieren, sind relativ unspezifisch, da diese Neurotransmitter viele Funktionen im Gehirn haben. Eine neuere Hypothese der Pathophysiologie des progressiven Krankheitsverlaufes ist die Autoimmunhypothese der Schizophrenie, die durch Befunde von Serum-Autoantikörpern gegen Gehirnstrukturen

gestützt wird [48]. Auch der Anstieg von Serum- oder Plasma-Interleukinen und deren Rezeptoren unterstützt diese Hypothese [49]. Zusätzlich wurde eine erhöhte Expression von Immungenen im präfrontalen Kortex chronisch schizophrener Patienten gefunden [50–53]. Allerdings gibt es eine Vielzahl von Immungenen und weitere Expressionsstudien im Gehirn sollten zur Überprüfung einer Autoimmunhypothese durchgeführt werden.

### ■ Pathophysiologie der Schizophrenien: Entwicklungsstörung und degenerative Komponente?

Eine neuronale Entwicklungsstörung ist möglicherweise die Grundlage für das Entstehen einer Schizophrenie im jungen Erwachsenenalter [54]. *Post-mortem*-Untersuchungen bei Schizophrenie zeigen zytoarchitektonische Veränderungen und Volumenverluste, die auf eine Entwicklungs- und Migrationsstörung im zweiten Trimester schließen lassen [55]. Gene und Umweltfaktoren wie Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen führen in einer perinatalen vulnerablen Phase der Gehirnentwicklung zu grundlegenden Störungen, die erst nach dem synaptischen Reifungsprozess mit Abbau weniger genutzter Synapsen und Reifung der neuronalen Verbindungen zum präfrontalen Kortex zu Symptomen des schizophrenen Syndroms führen [56]. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese findet sich schon bei ersterkrankten schizophrenen Patienten eine Erweiterung der Seitenventrikel [57]. 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 (linke Hemisphäre größer als rechte), insbesondere der Temporalappen, beeinflusst [58]. Ein Defizit der synaptischen Plastizität und der Myelinisierung könnte in Zusammenschau der Befunde nicht nur Zeichen einer degenerativen Komponente sein, sondern schon durch eine perinatale Entwicklungsstörung entstehen. Bei chronisch schizophrenen Patienten mit persistierender Negativsymptomatik und fortschreitenden Ventrikelerweiterungen sowie kortikalem Volumenverlust (Abb. 1) könnte jedoch eine zusätzliche Störung der neuronalen Plastizität zum chronischen Verlauf beitragen.

### ■ Veränderung der Neuroplastizität durch Therapie

Die bisherige Therapie mit Antipsychotika kann Einfluss auf das Gehirnvolumen haben, insbesondere wurde nach typischen Neuroleptika in Patienten und im Tierversuch eine Zunahme des Volumens der Basalganglien und des Hippokampus gefunden [9, 59]. Haloperidol bindet als Antagonist an D<sub>2</sub>-Rezeptoren und regt somit die Glutamatausschüttung an, wodurch die neuronale Plastizität mit Synapsenbildung erhöht wird und eine Volumenzunahme des Striatums möglich ist. Dies könnte therapeutisch auf das bei der Schizophrenie postulierte glutamaterge Defizit im präfrontal-striatal-thalamischen Schaltkreis wirken [60]. Andererseits wirkt die Glutamatüberaktivität im Striatum nach Langzeitbehandlung mit Haloperidol möglicherweise auch neurotoxisch und spielt bei der Pathophysiologie der tardiven Dyskinesien eine Rolle [61, 62]. Dabei wirken Antipsychotika möglicherweise im

Striatum und anderen Gehirnregionen auch direkt auf das glutamaterge System und damit auch auf die synaptische Plastizität [63–65].

Neue Substanzen, welche die synaptische Plastizität und auch die Kognition verbessern, sind zum Beispiel Erythropoetin [66] oder Glutamatagonisten [67]. Aber auch körperliches Training erhöhte bei schizophrenen Patienten das Hippokampusvolumen und bewirkte ein Anstieg des Verhältnisses von N-acetyl-Aspartat zu Kreatin als Marker verbesserter neurologischer Funktion [68].

Zukünftige Therapien der Schizophrenie sollten auf Verbesserungen der synaptischen Plastizität hin untersucht werden, um neue kausale Strategien zur Verbesserung der Kognition und Negativsymptomatik zu entwickeln.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

## ■ Relevanz für die Praxis

Die Therapie mit atypischen Antipsychotika kann die Aktivierung von Gehirnregionen und die neuronale Plastizität beeinflussen. Zusätzliche körperliche Aktivität sollte Patienten mit Schizophrenie empfohlen werden.

## Literatur:

- Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740–3.
- Watt DC, Katz K, Shepherd M. The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med* 1983; 13: 663–70.
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 321–30.
- McGurk SR, Mueser KT, Harvey PD, et al. Cognitive and symptom predictors of work outcomes for clients with schizophrenia in supported employment. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 1129–35.
- Häfner H, An der Heiden W. Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch S, Weinberger D (eds). *Schizophrenia*. Blackwell Science, Malden, 2003; 101–39.
- DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, et al. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 130: 57–70.
- Lieberman J, Chakos M, Wu H, et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 487–99.
- Schmitt A, Weber-Fahr W, Jatzko A, et al. [Current overview of structural magnetic resonance imaging in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; 69: 105–15.
- Chakos MH, Schobel SA, Gu H, et al. Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 26–31.
- Kawasaki Y, Vogeley K, Jung V, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999; 25: 48–53.
- Steiner J, Bernstein HG, Bielau H, et al. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neuroscience* 2007; 8: 2.
- Schmitt A, Steyskal C, Bernstein HG, et al. Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 395–407.
- Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Sweet RA, et al. Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 759–65.
- Star EN, Kwiatkowski DJ, Murthy VN. Rapid turnover of actin in dendritic spines and its regulation by activity. *Nat Neurosci* 2002; 5: 239–46.
- Lipton SA, Kater SB. Neurotransmitter regulation of neuronal outgrowth, plasticity and survival. *Trends Neurosci* 1989; 12: 265–70.
- Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 998–1007.
- Schmitt A, Koschel J, Zink M, et al. Gene expression of NMDA receptor subunits in the cerebellum of elderly patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 101–11.
- Li B, Devidze N, Barenegots D, et al. NMDA receptor phosphorylation at a site affected in schizophrenia controls synaptic and behavioral plasticity. *J Neurosci* 2009; 29: 11965–72.
- Eastwood SL, Cairns NJ, Harrison PJ. Synaptophysin gene expression in schizophrenia. Investigation of synaptic pathology in the cerebral cortex. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 236–42.
- Eastwood SL, Harrison PJ. Hippocampal synaptic pathology in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: a study of complexin mRNAs. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 425–32.
- Eastwood SL, Harrison PJ. Synaptic pathology in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and mood disorders. A review and a Western blot study of synaptophysin, GAP-43 and the complexins. *Brain Res Bull* 2001; 55: 569–78.
- Eastwood SL, Harrison PJ. Decreased expression of vesicular glutamate transporter 1 and complexin II mRNAs in schizophrenia: further evidence for a synaptic pathology affecting glutamate neurons. *Schizophr Res* 2005; 73: 159–72.
- Honer WG, Falkai P, Bayer TA, et al. Abnormalities of SNARE mechanism proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness. *Cereb Cortex* 2002; 12: 349–56.
- Knable MB, Barci BM, Webster MJ, et al. Stanley Neuropathology Consortium. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 609–20.
- Kuromitsu J, Yokoi A, Kawai T, et al. Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res Gene Expr Patterns* 2001; 1: 17–21.
- Sawada K, Barr AM, Nakamura M, et al. Hippocampal complexin proteins and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 263–72.
- Sawada K, Young CE, Barr AM, et al. Altered immunoreactivity of complexin protein in prefrontal cortex in severe mental illness. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 484–92.
- Sokolov BP, Tcherepanov AA, Haroutunian V, et al. Levels of mRNAs encoding synaptic vesicle and synaptic plasma membrane proteins in the temporal cortex of elderly schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 184–96.
- Reif A, Fritzen S, Finger M, et al. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 514–22.
- Konrad A, Winterer G. Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? *Schizophr Bull* 2008; 34: 72–82.
- Rotarska-Jagiela A, Schönemeyer R, Oertel V, et al. The corpus callosum in schizophrenia – volume and connectivity changes affect specific regions. *Neuroimage* 2008; 39: 1522–32.
- Hof PR, Haroutunian V, Copland C, et al. Molecular and cellular evidence for an oligodendrocyte abnormality in schizophrenia. *Neurochem Res* 2002; 27: 1193–200.
- Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL Jr, et al. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1075–85.
- Vostrikov V, Orlovskaya D, Uranova N. Deficit of pericapillary oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9: 34–42.
- Hakak Y, Walker JR, Li C, et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4746–51.
- Katsel PL, Davis KL, Haroutunian V. Large-scale microarray studies of gene expression in multiple regions of the brain in schizophrenia and Alzheimer's disease. In *Rev Neurobiol* 2005; 63: 51–82.
- Mitkus SN, Hyde TM, Vakkalanka R, et al. Expression of oligodendrocyte-associated genes in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 98: 129–38.
- Haroutunian V, Katsel P, Dracheva S, et al. Variations in oligodendrocyte-related gene expression across multiple cortical regions: implications for the pathophysiology of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 565–73.
- Novak G, Tallero T, Nogo A, B and C expression in schizophrenia, depression and bipolar frontal cortex, and correlation of Nogo expression with CAA/TATC polymorphism in 3'-UTR. *Brain Res* 2006; 1120: 161–71.
- Hsu R, Woodroffe A, Lai WS, et al. Nogo receptor 1 (RTN4R) as a candidate gene for schizophrenia: analysis using human and mouse genetic approaches. *PLoS One* 2007; 2: e1234.
- Meng J, Shi Y, Zhao X, et al. No association between the genetic polymorphisms in the RTN4R gene and schizophrenia in the Chinese population. *J Neural Transm* 2007; 114: 249–54.
- Ganguli R, Brar JS, Chengappa KN, et al. Autoimmunity in schizophrenia: a review of recent findings. *Ann Med* 1993; 25: 489–96.
- Yang ZW, Chengappa KN, Shurin G, et al. An association between anti-hippocampal antibody concentration and lymphocyte production of IL-2 in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1994; 24: 449–55.
- Potvin S, Stip E, Sepehry AA, et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 801–8.
- Saetre P, Emilsson L, Axelsson E, et al. Inflammation-related genes up-regulated in schizophrenia brains. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 46.
- Martins-de-Souza D, Gattaz WF, Schmitt A, et al. Prefrontal cortex shotgun proteome analysis reveals altered calcium homeostasis and immune system imbalance in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 151–63.
- Arion D, Unger T, Lewis DA, et al. Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 711–21.
- Narayan S, Tang B, Head SR, et al. Molecular profiles of schizophrenia in the CNS at different stages of illness. *Brain Res* 2008; 1239: 235–48.
- Weinberger DR. On the plausibility of the "neurodevelopmental hypothesis" of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14 (Suppl): 1S–11S.
- Jakob H, Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986; 65: 303–26.
- Sullivan PF. The genetics of schizophrenia. *PLoS Medicine* 2005; 2: 614–8.
- Schmitt A, Weber-Fahr W, Jatzko A, et al. Aktueller Überblick über strukturelle Magnetresonanztomographie bei Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; 69: 105–15.

58. Crow TJ, Colter N, Frith CD, et al. Developmental arrest of cerebral asymmetries in early onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 29: 247–53.
59. Schmitt A, Weber S, Jatzko A, et al. Hippocampal volume and cell proliferation after acute and chronic clozapine or haloperidol treatment. *J Neural Transm* 2004; 111: 91–100.
60. Carlsson A, Hansson LO, Waters N, et al. Neurotransmitter aberrations in schizophrenia: new perspectives and therapeutic implications. *Life Sci* 1997; 61: 75–94.
61. Gunne LM, Andren PE. An animal model for coexisting tardive dyskinesia and tardive parkinsonism: a glutamate hypothesis for tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 90–5.
62. Tsai G, Goff DC, Chang RW, et al. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1207–13.
63. Schmitt A, Zink M, Müller B, et al. Effects of long-term antipsychotic treatment on NMDA receptor binding and gene expression of subunits. *Neurochem Res* 2003; 28: 235–41.
64. Schmitt A, May B, Müller B, et al. Die Wirkung von Antipsychotika auf glutamaterge Neurotransmission im Tiermodell. *Nervenarzt* 2004; 75: 16–22.
65. Segnitz N, Schmitt A, Gebicke-Härter P, et al. Differential expression of glutamate transporter genes after chronic oral treatment of rats with aripiprazole. *Neurochem Int* 2009; 55: 619–28.
66. Adamcio B, Sargin D, Stradomska A, et al. Erythropoietin enhances hippocampal long-term potentiation and memory. *BMC Biol* 2008; 6: 37.
67. Millan MJ. N-methyl-D-aspartate receptors as target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacology* 2005; 179: 30–53.
68. Pajonk F, Wobrock T, Gruber O, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 133–43.

### **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“. 1991–2007 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](#)