

Historische Modelle und aktuelle Erkenntnisse

# Entstehung schizophrener Erkrankungen

Andreas Heinz und Georg Juckel

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin



Andreas Heinz

psycho<sup>neuro</sup> 2004; 30 (3): 140–145

*Das entwicklungsbiologische Erklärungsmodell schizophrener Erkrankungen erklärt die Negativsymptomatik (Apathie, Konzentrationsstörungen, Sprachverarmung) durch eine früh erworbene Störung der Vernetzung des frontalen und temporolimbischen Kortex. Aktuelle bildgebende Studien zeigten, dass diese kortikale Funktionsstörung sekundär zu einer stressabhängig auftretenden Enthemmung der subkortikalen Dopaminfreisetzung führen kann, die mit der Schwere der Positivsymptomatik (Wahn, Ich-Störungen, Halluzinationen) verbunden war. Bildgebende Studien bei schizophrenen Patienten können auch erklären, warum eine hochgradige Blockade der subkortikalen Dopaminrezeptoren durch traditionelle Neuroleptika zu Motivationsstörungen führt, die sich kaum von der primären Negativsymptomatik unterscheiden. Der Einsatz sogenannter atypischer Neuroleptika ist mit der Hoffnung verbunden, medikamenteninduzierte Negativsymptome zu vermeiden und kognitive Störungen positiv zu beeinflussen.*

Schizophrene Erkrankungen sind vielgestaltig und in ihrem Verlauf häufig für die betroffenen Menschen sehr einschränkend. Die Symptome schizophrener Erkrankungen werden meist in Positiv- und Negativsymptome unterteilt: Zu den Positivsymptomen gehören die charakteristischen Kennzeichen wie das Hören von Stimmen in Rede und Gegenrede oder das Hören von Stimmen, die als Kommentare laufende Handlungen eines Menschen begleiten, weiterhin Ich-Störungen wie das Erlebnis, das fremde Gedanken „eingegeben“ werden, der Entzug der eigenen Gedanken oder das Gefühl, dass die Ge-

danken von der Umwelt beispielsweise mit Hilfe von Maschinen gelesen werden können. Auch Wahrnehmungen, bei denen einem alltäglichen, für alle Menschen beobachtbaren Ereignis von dem Betroffenen eine wahnhaftige Bedeutung zugeschrieben wird, die für die Umwelt beim besten Willen nicht aus der Beobachtung hervorgeht, gelten als besonders charakteristische Positivsymptome, die meist recht gut auf die Gabe von Neuroleptika ansprechen. Dies gilt in viel geringerem Umfang für die sogenannte Negativsymptomatik, zu der Auffälligkeiten der Denkabläufe wie ungewöhnliche Assoziationen, Sprachverar-

mung und Störungen der Konzentration und des Arbeitsgedächtnisses zählen, ferner Störungen der Motivation und eine schwerwiegende Einschränkung der Lebensfreude (Anhedonie) (2).

Die Unterscheidung in Positiv- und Negativsymptomatik geht auf den berühmten englischen Neurologen J. Hughlings Jackson zurück, der bereits im 19. Jahrhundert die damals aktuellen Theorien zur Evolution auf das Gehirn übertrug und vermutete, dass schwere neurologische und Geisteserkrankungen immer zuerst die evolutionär jüngsten und komplexesten Hirnzentren wie beispielsweise den frontalen Kortex angreifen und dass dieser Ausfall zur Negativsymptomatik führe. Jackson postulierte weiter, dass – wenn die Kontrolle der höheren Hirnzentren krankheitsbedingt ausfällt – es zu einer Enthemmung stammesgeschichtlich älterer und „einfacherer“ Hirnzentren komme. Die Funktion dieser Hirnzentren sei dann aber für den sozialen Kontext nicht adäquat und zeige sich als Einbruch fehlgehender Verhaltensweisen in das Alltagsleben, beispielsweise im Sinne von akustischen Halluzinatio-

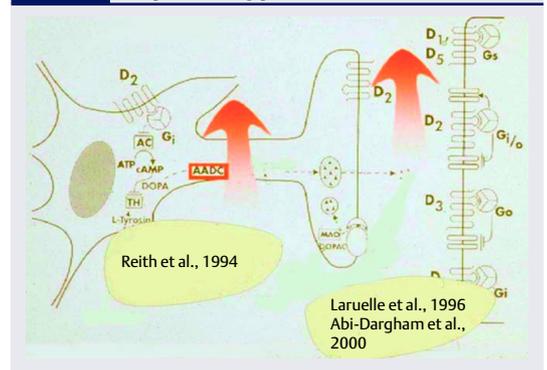
nen, wie sie oben beschrieben werden, oder von Gefühlen der Fremdbestimmung oder des Gemachten im Erleben der Umwelt, die als Ich-Störungen bezeichnet werden (10).

Man muss sich vergegenwärtigen, dass Jackson sein Modell nur etwa 20 Jahre nach der Beschreibung der Evolution durch Charles Darwin entwickelte und dass die wissenschaftliche Forschung damals von evolutionären Ideen absolut begeistert war. So wurde Jacksons Modell schnell verbreitet und es beeinflusste u.a. einen entscheidenden Denker, der maßgeblich die Entwicklung von Modellvorstellungen über den menschlichen Geist im 20. Jahrhundert beeinflusste: Sigmund Freud. Freud berief sich auf Jackson und kombinierte die Vorstellung des evolutionären Aufbaus des Gehirns und des krankheitsbedingten Abbaus mit der von Haeckel propagierten Annahme, dass die Entwicklung des Individuums (Ontogenese) eine kurze Wiederholung der stammesgeschichtlichen Entwicklung (Phylogenese) darstelle. Dementsprechend ging er davon aus, dass der Mensch erst im Laufe seiner Kindheit und Jugend die höchste Stufe des rationalen Denkvermögens erreiche und dass dies im Krankheitsfall im Sinne einer „pathogenen Regression“ wieder aufgehoben werden könne (5). Je früher die Störung des Individuums, desto stärker regrediere der Mensch im Rahmen der Erkrankung auf entwicklungsgeschichtlich frühe und einfache Entwicklungsstufen. Die Schizophrenie, die damals noch Dementia praecox genannt wurde, verortete Freud auf der frühesten psychosexuellen Entwicklungsstufe des Individuums, der Stufe des Autoerotismus. Auf dieser Stufe sei der Säugling noch nicht einmal in der Lage, zwischen den eigenen Gedanken und der Wahrnehmung der Umwelt zu unterscheiden. Auch existiert laut Freud noch kein abgegrenztes Ich und keine zuverlässige Wahrnehmung anderer Personen. So könne es zu den „magisch“ anmutenden psychotischen Denkinhalten kommen, bei denen eigene Gedanken als von außen gesteuert oder eigene Denkinhalte als von außen gesprochen erlebt werden. Freud kooperierte zu

Beginn des 20. Jahrhunderts eng mit Bleuler, von dem die erste große Monographie zu der von ihm jetzt als „Gruppe der Schizophrenien“ bezeichneten Erkrankung erschien. Bleuler (3) war allerdings Freuds Faszination mit den sexuellen Entwicklungsstufen des Menschen nicht ganz geheuer, so dass er aus dem Begriff Autoerotismus die Erotik verbannte und das Kunstwort des „Autismus“ kreierte. Dieser bezeichnete also ursprünglich nicht etwa eine schwere Entwicklungsstörung im Kindes- und Jugendalter, sondern ein Charakteristikum schizophrener Psychosen: Den Untergang des rationalen Denkens (Freuds „Sekundärprozess“) und das Wiederauftreten eines durch die Emotionen gesteuerten, vorrationalen Wunschenkens (Freuds „Primärprozess“). Die Voraussetzung für die Störung des rationalen Denkens war für Bleuler eine Assoziationsstörung, eine Störung der logischen Gedankenverbindungen zwischen einzelnen Begriffen, die ansonsten durch eine – wie Bleuler hoffte – vermeintlich rationale oder vernünftig strukturierte Wirklichkeit als Engramme im Denkapparat der Menschen hinterlassen werden. Nur wenn man beispielsweise vom Komplex der Vorstellungen, die sich um das eigene Ich ranken, nicht mehr auf einer geordneten, der Realität angepassten und vermeintlich logischen Bahn dazu fortschreitet, dass dieses Ich beispielsweise im 20. Jahrhundert geboren wurde und von daher nicht mit einem anderen Ich identisch sein kann, welches 100 Jahre früher starb, könne es beispielsweise zu einer wahnhaften Identitätsverknüpfung kommen. Den Gedankengebäuden von Jackson, Freud und Bleuler lag also die etwas optimistisch anmutende Annahme zugrunde, dass die Welt auf eine vernunftgemäße Art strukturiert ist und dass die Abbildung dieser Welt im Bewusstsein rationalen und logischen Kriterien entspricht, zumindest so lange kein Krankheitsprozess die logischen Gedankenverbindungen zerreißt.

So angreifbar diese Annahme aus philosophischer Sicht sein mag, sie hat die nächsten 100 Jahre schi-

**Abb. 1 Dopaminhyperaktivität**



**Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass akut psychotisch erkrankte, schizophrene Patienten bereits vor jeder medikamentösen Therapie eine erhöhte präsynaptische Dopaminproduktion und eine erhöhte synaptische Dopaminfreisetzung im Striatum aufweisen**

zophrener Forschung weitgehend geprägt. Auch heute unterscheiden wir noch zwischen Positiv- und Negativsymptomatik und gehen in der Regel davon aus, dass die Negativsymptomatik, insbesondere die kognitiven Einschränkungen im Sinne der Konzentration, des Arbeitsgedächtnisses oder der Handlungsplanung, mit einer Störung im frontalen Kortex zusammenhängen, der uns als komplexeste Hirnstruktur des Menschen beeindruckt. Die Positivsymptomatik, das Korrelat der akustischen Halluzinationen und der Ich-Störungen, wird dagegen häufig in einer Enthemmung der dopaminergen Neurotransmission in subkortikalen Strukturen, beispielsweise im Bereich des limbischen Systems und des ventralen Striatums verortet (Abb. 1) (8). Interessanterweise haben aktuelle neurobiologische Untersuchungen einen Teil dieser Annahmen unterstützt, während andererseits das strenge Korsett des von Jackson vorgedachten evolutionären Aufbaus des Gehirns im Sinne interagierender neuronaler Systeme und Netzwerke modifiziert werden muss.

### ■ Weinbergers entwicklungsbiologische Theorie

Bereits 1987 postulierte Weinberger (17), dass es sich bei der schizophrenen Erkrankung um eine neurobiologisch verursachte Störung handle, bei der eine früh erworbene

Funktionsstörung des frontalen Kortex zur Negativsymptomatik führt und eine Enthemmung der Dopaminfreisetzung im Bereich „untergeordneter“, vom frontalen Kortex kontrollierter Hirnstrukturen wie dem Striatum bewirkt, die sich als Positivsymptomatik manifestieren. Anders als Freud vermutete Weinberger jedoch nicht, dass sich diese frühe Störung entwicklungspsychologisch im Rahmen von Traumata nach der Geburt einstelle, sondern er war sehr von neuropathologischen Arbeiten wie jenen von Jakob und Beckmann (12) beeindruckt, die Organisationsstörungen der Neurone im Bereich einer weiteren kortikalen Region beschrieben, die in enger Verbindung zum frontalen Kortex steht: dem temporo-limbischen Kortex. Solche neuronalen Auffälligkeiten wurden in der Folge in einer Vielzahl von Studien beobachtet, wobei allerdings immer wieder Unterschiede in der Methodik und in der Charakteristik der untersuchten Patienten dazu führten, dass die Befunde im Detail oft voneinander abwichen. Insgesamt spricht die überwiegende Zahl aller Studien aber dafür, dass tatsächlich eine entwicklungsgeschichtlich frühe, wahrscheinlich im zweiten Schwangerschaftsdrittel auftretende Störung der Wanderung der Neurone vom Ventrikel in die Rinde des Temporallappens stattfindet und dass dies dazu führen könnte, dass die Funktion des temporo-limbischen Kortex inklusive des entorhinalen Kortex und des Hippokampus beeinträchtigt ist (9). Als Folge davon oder auf Grund unabhängiger Faktoren manifestiert sich nach Ausbruch der Erkrankung offenbar eine progressive Abnahme der grauen Substanz im temporalen und frontalen Kortex (11). Kommt es entsprechend der Funktion dieser Hirnregionen zu einem unzuverlässigen Rückgriff auf Gedächtnisinhalte, könnte das zu einer Überbeanspruchung des Arbeitsgedächtnisses im frontalen Kortex beitragen, die sich als Funktionsstörung bzw. kognitive Negativsymptomatik zeigt, wenn derartige Leistungen verlangt werden.

Die Ursachen für das Auftreten der neuronalen Migrationsstörun-

gen im zweiten Schwangerschaftsdrittel könnten vielfältig sein, genetische Faktoren kommen ebenso in Betracht wie Umweltereignisse. So wurde in vielen, allerdings längst nicht in allen Studien zu Grippe-Epidemien beobachtet, dass das Auftreten dieser Epidemien mit einer erhöhten Schizophrenierate bei jenen Menschen verbunden war, die in dieser Zeit im zweiten Trimenon ihrer intrauterinen Entwicklung waren. In dieselbe Richtung weist der erschreckende Befund, dass bei den Kindern schwangerer Frauen, die in den Niederlanden während des zweiten Weltkriegs als Jüdinnen verfolgt waren und im Versteck in unterernährtem Zustand überlebten, eine erhöhte Rate schizophrener Erkrankungen auftrat. Die Unterernährung oder andere Stressfaktoren in dieser extremen Belastungssituation könnten also die neuronale Entwicklung des fetalen Gehirns beeinträchtigen, wenn sie im entsprechenden Zeitraum der fetalen Entwicklung auftreten (9).

Es gibt also viele Hinweise dafür, dass schizophrene Patienten eine entwicklungsgeschichtlich früh auftretende Organisationsstörung des temporo-limbischen Kortex aufweisen. Aber ist die damit verbundene, relativ kompliziert anmutende Theorie überhaupt neurobiologisch plausibel, dass nämlich diese früh entstandene temporo-limbische Funktionsstörung zeitverzögert, d.h. erst nach der Pubertät die Kontrolle des frontalen Kortex über die subkortikale Dopaminfreisetzung beeinträchtigen kann? Gibt es Hinweise bei schizophrenen Patienten dafür, dass kortikale Funktionsstörungen mit einer Enthemmung der subkortikalen Dopaminfreisetzung verbunden sind?

### **Entwicklungsgeschichtlich frühe temporo-limbische Störung**

Am National Institute of Mental Health hat Barbara Lipska eine Serie von Studien durchgeführt, in denen deutlich wird, dass eine entwicklungsgeschichtlich sehr früh eintretende Störung im Bereich des temporo-limbischen Kortex (Läsion des ventralen Hippokampus) tatsächlich

dazu führt, dass die Tiere nach der Pubertät an einer überdauernden, erhöhten Vulnerabilität ihres dopaminergen Systems leiden (18). Die betroffenen Ratten reagieren stärker auf Substanzen, die direkt oder indirekt die dopaminerge Neurotransmission stimulieren. Ähnliche Funktionsstörungen traten nicht auf, wenn erst im Erwachsenenalter eine Funktionsstörung des temporo-limbischen oder auch des frontalen Kortex eintrat. Erhellend ist in diesem Zusammenhang eine Reihe von Untersuchungen bei Primaten, die direkt nach der Geburt ein Trauma im Bereich ihres temporo-limbischen Systems (entorhinaler Kortex, Amygdala und Hippokampus) erlitten. Diese Tiere wuchsen weitgehend normal auf, waren aber besonders stressempfindlich und zogen sich bei sozialen Auseinandersetzungen schnell hilflos zurück. In solchen Stress-Situationen ist bekannt, dass monoaminerge Botenstoffe wie Dopamin und Noradrenalin im präfrontalen Kortex verstärkt freigesetzt werden. Werden diese Botenstoffe nun experimentell bei den genannten Tieren im präfrontalen Kortex freigesetzt, dann ist die normalerweise eintretende Kontrolle des präfrontalen Kortex über die subkortikale Dopaminausschüttung in ihr Gegenteil verkehrt. Bei gesunden Tieren und bei Tieren, die eine temporo-limbische Läsion erst im Erwachsenenalter erlitten, ist die Kontrolle des frontalen Kortex über das Striatum intakt und bei frontaler Stimulation wird die subkortikale Dopaminfreisetzung im Bereich des Striatums gehemmt. Bei den Tieren mit entwicklungsgeschichtlich früher, temporo-limbischer Läsion steigt dagegen unter dieser simulierten Stresssituation die Dopaminfreisetzung im Bereich des Striatums längerfristig an (7). Die Tiere sind also besonders stressempfindlich und reagieren in einer solchen Belastungssituation mit einer verstärkten Dopaminausschüttung im Bereich jenes Ortes, von dem schon lange postuliert wurde, dass hier eine verstärkte Dopaminfreisetzung bei schizophrenen Patienten stattfindet: dem Striatum. Natürlich sind solche Untersuchungen im Tier-

modell immer nur eine grobe Annäherung an das Geschehen beim Menschen. Und sie liefern nicht mehr als einen plausiblen Hinweis dafür, welche neuronalen Regelkreise bei früher Störung im Bereich des temporo-limbischen Kortex beeinflusst sein könnten. Sehr interessant für das Entstehen schizophrener Psychosen sind jedoch zwei Mechanismen, die sich hier zeigten: Eine entwicklungsgeschichtlich frühe, nicht aber eine im späteren Verlauf des individuellen Lebens erworbene Schädigung im Bereich des temporo-limbischen Kortex kann dazu führen, dass unter Stressbedingungen die Kontrolle des frontalen Kortex über die subkortikale Dopaminfreisetzung ausfällt. Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass nicht jede, sondern eben nur eine entwicklungsgeschichtlich sehr frühe Störung in der Vernetzung zwischen dem temporo-limbischen und frontalen Kortex zur stressabhängigen Enthemmung der Dopaminfreisetzung in subkortikalen Regionen beitragen kann.

Das Tiermodell liefert also einen deutlichen Hinweis auf die Bedeutung von sozialen Stressfaktoren. Denn die Bedingung, unter der die striäre Dopaminfreisetzung stimuliert wurde, die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin im frontalen Kortex, simuliert die Stressexposition. Auch in der alltäglichen Beobachtung waren die Tiere erst dann auffällig, wenn sie sozialen Konflikten oder Stressfaktoren ausgesetzt waren. Das Modell ist insofern interessant, als die genannten Untersuchungen auch mit bildgebenden Verfahren nachvollzogen wurden, die sich wiederum beim Menschen anwenden lassen.

### **Bildgebende Untersuchungen**

Ein plötzlicher Anstieg der Dopaminfreisetzung im Bereich des Striatums lässt sich bildgebend darstellen, da das freigesetzte Dopamin beispielsweise mit der Bindung eines Liganden, d.h. eines markierten Arzneimittels mit hoher Affinität für Dopaminrezeptoren, um die Bindung am Rezeptor konkurriert. Solche Liganden werden beispiels-

weise im Rahmen von Positron-Emission-Tomography (PET) oder der Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT) Untersuchungen eingesetzt, um die Verfügbarkeit der Dopaminrezeptoren bei Patienten mit extrapyramidal motorischen Bewegungsstörungen zu bestimmen. Diese Liganden verteilen sich auf einen Teil aller zur Verfügung stehenden Dopaminrezeptoren im Bereich des Striatums. Sehr gut darstellbar sind die Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren, an die auch alle bekannten und wirksamen Neuroleptika binden. Steigt der Dopaminspiegel nun plötzlich an, beispielsweise nach Gabe von Amphetamin, das die Dopaminausschüttung erheblich erhöht, so bewirkt das eine Verdrängung dieser Radioliganden vom Rezeptor, und das Ausmaß der Verdrängung spiegelt sehr genau den Anstieg des intrasynaptischen Dopamins, wie beispielsweise in parallelen Untersuchungen mit Mikrodialyse und Bildgebung gezeigt werden konnte (8).

Die Arbeitsgruppe von Anissa Abi-Dargham und Marc Laurelle an der Columbia University in New York hat die entscheidenden Untersuchungen bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Schon vorher war bekannt, dass schizophrene Patienten eine präsynaptisch deutlich erhöhte Produktion von Dopamin im Bereich des Striatums zeigen, auch wenn sie noch nie mit Neuroleptika behandelt worden waren (15). Die Arbeitsgruppe von der Columbia University konnte nun zeigen, dass die Gabe von Amphetamin, das präsynaptisch Dopamin freisetzt, bei schizophrenen Patienten eine deutlich erhöhte Dopaminfreisetzung im Bereich des Striatums im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bewirkt (14). Dies war allerdings nur dann der Fall, wenn die Patienten akut psychotisch erkrankt waren und sogenannte Positivsymptome zeigten. Die Studie sollte auch als klarer Hinweis darauf dienen, dass Drogen, die Dopamin freisetzen, wie z.B. Amphetamin, für schizophrene Patienten besonders gefährlich sind, denn viele Patienten berichteten über eine Verstärkung ihres psycho-

tischen Erlebens. Bis hierher zeigen die Untersuchungen jedoch nur, dass schizophrene Patienten offenbar präsynaptisch mehr Dopamin produzieren als Gesunde und beim Gebrauch von Drogen besonders vorsichtig sein sollten. Dass akut psychotische Patienten tatsächlich auch ohne Drogeneinnahme zuviel Dopamin freisetzen, zeigte eine weitere Untersuchung, bei der die Arbeitsgruppe an der Columbia University die Dopaminproduktion durch Gabe eines Medikamentes fast vollständig unterbrach. Mit dem fast vollständigen Stopp der Dopaminproduktion fielen die Dopaminspiegel in der Synapse ab und die Bindung des Radioliganden am D<sub>2</sub>-Rezeptor nahm zu. Wiederum zeigten akut psychotische Patienten eine ausgeprägtere Veränderung als gesunde, was darauf hindeutet, dass sie tatsächlich in der Synapse erhöhte Dopaminkonzentrationen aufweisen. Und wiederum war die Erhöhung des Dopaminumsatzes im Bereich des Striatums mit der Stärke positiver Symptome korreliert (1).

Weinbergers Gruppe beobachtete zudem, dass das Ausmaß der Erhöhung der striären Dopaminproduktion schizophrener Patienten tatsächlich mit der Einschränkung der Leistung des frontalen Kortex bei Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe korreliert: Je stärker die Funktion des frontalen Kortex eingeschränkt war, desto ausgeprägter war die Dopaminproduktion im Bereich des Striatums (16). Die Vernetzungsstörung des temporo-limbischen und frontalen Kortex betrifft wahrscheinlich die Botenstoffe Glutamat und GABA: wurde einem gesunden Menschen der Glutamat-Antagonist Ketamin gegeben, so zeigte sich eine ähnliche Enthemmung der striären Dopaminfreisetzung wie bei schizophrenen Patienten (13). Glutamat- und Dopaminhypothese der Schizophrenien sind also keine Gegensätze, sondern ergänzen sich (Abb. 2) (4). Zusammen mit den Untersuchungen im Tiermodell weisen die bildgebenden Untersuchungen beim Menschen darauf hin, dass schizophrene Patienten eine wahrscheinlich lebenslang bestehende Empfindlichkeit gegen Stress-Situa-



primäre Störungen im Bereich der motivationalen Gehirnzentren, des sogenannten „Belohnungssystems“, nachzuweisen sind. Das Belohnungssystem beinhaltet als Kernregion das ventrale Striatum, das wiederum mit einer Vielzahl limbischer Hirnareale vernetzt ist (8). Untersuchungen darüber, ob bisher unbehandelte schizophrene Patienten Funktionsstörungen in diesem für das lustvolle Erleben der Umwelt zentralen Netzwerk aufweisen, sind derzeit in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Charité Mitte in Gange. Sie sollen Erkenntnisse darüber geben, welche psychotherapeutischen Verfahren am besten helfen und welche Medikamente verordnet werden können, die diese Störung am besten beeinflussen, ohne selbst weitere Funktionsstörungen zu induzieren. Für die Zukunft besteht die Hoffnung, mit der funktionellen Bildgebung ein besseres Verständnis der Einschränkungen, aber auch der Kompensationsmöglichkeiten und Stärken schizophrener Patienten zu gewinnen, so dass Medikamente gezielt eingesetzt werden können und ihre Nebenwirkungen für den individuellen Patienten so gering wie möglich bleiben.

#### The Evolution of Schizophrenic Diseases: Historical Models and Current Knowledge

*The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia suggests that negative symptoms (e.g. apathy, cognitive dysfunction, alogia) are caused by an early developmental disconnection between the frontal and temporolimbic cortex. Current imaging studies have shown that cortical dysfunction can lead to a secondary, stress-related disinhibition of subcortical dopaminergic neurotransmission that is associated with the severity of the positive symptoms (e.g. delusion, hallucinations, depersonalization). Imaging studies in schizophrenic patients may also explain why a high occupancy of subcortical dopamine receptors by traditional neuroleptics can cause motivational disorders that are difficult to differentiate from primary negative symptoms. The use of so-called atypical neuroleptics is as-*

*sociated with the hope that they may reduce drug-induced negative symptoms and have a positive effect on cognitive dysfunction.*

**Key Words:** schizophrenia – dopaminergic neurotransmission – negative symptoms – pathogenesis

#### Literatur

1. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M. From the cover: increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in Schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8104–8109
2. Andreasen NC. Positive and negative symptoms: historical and conceptual aspects. In: Andreasen NC (Hrsg). *Positive and negative symptoms and syndromes*. Basel, Karger, *Mod Probl Pharmacopsychiat* 1990; 24: 1–42
3. Bleuler E. *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Berlin, Springer, 1911
4. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Interactions in schizophrenia. *Biol Psychiat* 1999; 46: 1388–1395
5. Freud S. Psychoanalytische Bemerkungen über einen autobiographisch beschriebenen Fall von Paranoia (Dementia paranoides). In: *Gesammelte Werke*, Band VIII. 5. Ausgabe. Frankfurt, Fischer, 1977: 239–320
6. Heinz A, Knable MB, Coppola R, Gorey JG, Jones DW, Lee KS, Weinberger DR. Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability – an IBZM study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1998; 31: 19–26
7. Heinz A, Saunders RC, Kolachana BS, Bertolino A, Jones DW, Gorey JG, Bachevalier J, Lee KS, Knable MB, Saunders RC, Weinberger DR. Disinhibition of subcortical dopaminergic neurotransmission in rhesus monkeys with neonatal mesial temporal lesions. *Synapse* 1999; 39: 71–79
8. Heinz A. Das dopaminerge Verstärkungssystem: Funktion, Interaktion mit anderen Neurotransmittersystemen und psychopathologische Korrelate. In: Hippus H, Saß H, Sauer H (Hrsg). *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie*. Darmstadt, Steinkopff, 2000
9. Heinz A, Weinberger DR. Schizophrenie: die neurobiologische Entwicklungshypothese. In: *Psychiatrie der Gegenwart*. Band 5. Berlin, Springer, 2001
10. Heinz A. Anthropologische und evolutionäre Modelle in der Schizophrenieforschung. In: Heise T, Schuler J (Hrsg). *Das transkulturelle Psychoforum*. Band 9. Berlin, Verlag Wissenschaft Bildung, 2002
11. 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: 585–594

12. Jakob H, Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986; 65: 303–326
13. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, Cooper TB, Carlsson A, Laruelle M. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 627–640
14. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9235–9240
15. Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, Yasuhara Y, Kuwabara H, Anderman F, Bachneff S, Cumming P, Diksic M, Dyve SE. Elevated dopa decarboxylase activity in the living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11651–11654
16. Meyer-Lindenberg A, Miletič RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, Weinberger DR, Berman KF. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in Schizophrenia. *Nat Neurosci* 2002; 5: 267–271
17. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1987; 44: 660–669
18. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 1995; 16: 87–110

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Andreas Heinz  
Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Campus Charité Mitte  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Schumannstr. 20/21  
10117 Berlin  
andreas.heinz@charite.de  
www.charite.de/psychiatrie