

Norbert Matejek / Thomas Müller (Hg.)

Neurobiologie der Psychosen

FORUM DER PSYCHOANALYTISCHEN
PSYCHOSEN THERAPIE | BAND 19

Vandenhoeck & Ruprecht

Norbert Matejek / Thomas Müller (Hg.): Neurobiologie der Psychosen

V&R

FORUM DER PSYCHOANALYTISCHEN
PSYCHOENTHERAPIE

Schriftenreihe des Frankfurter
Psychosenprojekts e. V. (FPP)

Herausgegeben von Stavros Mentzos
Mitherausgeber: Günter Lempa, Norbert Matejek,
Thomas Müller, Alois Münch, Elisabeth Troje

Band 19: Norbert Matejek / Thomas Müller (Hg.)
Neurobiologie der Psychosen

Norbert Matejek / Thomas Müller (Hg.): Neurobiologie der Psychosen

Norbert Matejek / Thomas Müller (Hg.)

Neurobiologie der Psychosen

Mit 5 Abbildungen

Vandenhoeck & Ruprecht

Bibliografische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation
in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet
über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-525-45120-5

© 2008, Vandenhoeck & Ruprecht GmbH & Co. KG, Göttingen.
Internet: www.v-r.de

Alle Rechte vorbehalten. Das Werk und seine Teile
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen
als den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf
der vorherigen schriftlichen Einwilligung des Verlages.

Hinweis zu § 52a UrhG: Weder das Werk noch seine Teile
dürfen ohne vorherige schriftliche Einwilligung des Verlages
öffentlich zugänglich gemacht werden. Dies gilt auch
bei einer entsprechenden Nutzung für Lehr- und Unterrichtszwecke.

Printed in Germany.

Schrift: Minion

Satz: SchwabScantechnik, Göttingen

Druck und Bindung: ☉ Hubert & Co., Göttingen

Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier.

Inhalt

Editorial 7

■ THEORIE-FORUM

Hinderk M. Emrich und Wolfgang Dillo
Was heißt es zu halluzinieren? – Zur neurobiologischen
Konstruktion subjektiver Wahrnehmung 9

Dorothea von Haebler und Jürgen Gallinat
Ein Ausschnitt aus der Neurobiologie der Schizophrenie – Die
Glutamathypothese der Schizophrenie 18

Stavros Mentzos
Die gestörte Balance: Parallelitäten zwischen Neurobiologie
und Psychodynamik der Psychosen 37

Ulrich Eibach
Neurowissenschaften und religiöses Erleben gesunder und
psychotisch erkrankter Menschen 53

■ LITERATUR-FORUM

Thomas Müller
Rezension 80

Michael Putzke
Rezension 83

Elisabeth Troje

Psychose als Störung der sozialen Verbundenheit.

Essay über zwei Bücher 90

Die Autorinnen und Autoren 107

Editorial

Mit einer enorm beschleunigten Entwicklung der bildgebenden Verfahren in der neurobiologischen Forschung ergaben sich vielfältige Möglichkeiten zur Untersuchung des menschlichen Gehirns. Methoden, Untersuchungen und Veröffentlichungen sind mittlerweile in ihrem Umfang kaum noch zu überblicken. Neben enthusiastischen Einschätzungen der Potentiale wurden auch kritische Stimmen laut: Einwände richteten sich gegen eine durch die neuen neurowissenschaftlichen Methoden verstärkte Tendenz der biologisch orientierten Psychiatrie, das Subjekt und sein Erleben auszublenden. Der Versuch, das psychotische Erleben zu verstehen und dem psychotisch erkrankten Menschen dabei und bei seiner Verarbeitung zu helfen, würde damit überflüssig. Es gehe letztlich nur noch darum, eine »verrückte Symptomatik« wegzumachen (vgl. Eibach in diesem Band), vielleicht sogar – so könnte man hinzufügen – mit einer Haltung, die ihrerseits konkretistische Züge aufweist.

In diesem Band beschäftigen sich zunächst Hinderk M. Emrich und Wolfgang Dillo mit neurobiologischen Aspekten der Halluzinationen. Sie stellen »Pseudohalluzinationen« denen Schizophrener gegenüber und bringen diese mit dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell in Verbindung.

Dorothea von Haebler und Jürgen Gallinat befassen sich mit den Dysfunktionen des Glutamatsystems bei schizophrenen Störungen. Sie laden den an der psychoanalytischen Psychosentherapie interessierten Leser zu einem Perspektivenwechsel ein, »die Möglichkeit zu verfolgen, wie neurowissenschaftliche Forschungsergebnisse eine solche Hypothese untermauern und an welchen Stellen die Forschungsmethoden eine Korrelation zu den Befunden aus Untersuchungen von Schizophrenen zulassen«.

Stavros Mentzos betont, dass die neuen neurobiologischen Methoden – trotz der kritischen Einwände, die sich auf die Grenzen bei der Interpretation der Ergebnisse beziehen – »eine große und

früher kaum vorstellbare Bereicherung darstellen«. Durch sie seien die Zeiten der Herrschaft der Bewusstseinspsychologie vorbei und niemand bezweifle heute die Existenz und Bedeutung unbewusster Prozesse. Vor allem konnte das Gehirn auch in seiner Plastizität erkannt werden: »Nicht nur neuronale Funktionen, sondern auch Strukturen sind eindeutig durch Erfahrung, also sowohl unbewusste als auch bewusste, erlebbare Erfahrung, veränderbar.« Die Entwicklung der Neurobiologie könnte zu einer differenzierteren Erfassung somatopsychischer und psychosomatischer Zusammenhänge bei der Entstehung von manifesten Psychosen wesentlich beitragen.

Ulrich Eibach widmet sich einer neurophysiologisch begründeten Religionskritik. Diesen biologistischen Deutungsansatz kritisiert er als einem »physikalisch-ontologischen Reduktionismus« verpflichtet, der das Gehirn als »Produzent« religiöser Erlebnisse und Vorstellungen sieht. Geistige Vorgänge – damit auch personale Phänomene wie Liebe, ästhetisches Erleben und die Vorstellung, ein »Ich« (Selbst) zu sein – halte man durch rein biologisch bestimmte Ziele und physische Gegebenheiten für hinlänglich erklärbar, stelle sie als reines »Hirnprodukt« hin, dem keine »Wirklichkeit« außerhalb des Gehirns und des Bewusstseins entspreche. Nicht die empirischen Beobachtungen der Neurophysiologie seien umstritten, »sondern die Deutungen ...«.

Auch Mentzos führt in seinem Aufsatz die Ansicht mancher Neurobiologen an, dass die »Kartierung höherer geistiger Leistungen und deren Pathologien in greifbare Nähe rücken« (Spitzer et al., 1998). Er hält jedoch an den »bemerkenswerten Analogien in Neurobiologie und Psychodynamik der Psychosen« fest, deren Berücksichtigung für beide Gebiete fruchtbar sein könne, wenn auch die dahinter stehende philosophische Frage der Kausalität weiterhin offen bleibe, aber Mentzos vergisst nicht hinzuzusetzen: für unsere praktischen Zwecke auch offen bleiben dürfe.

Das *Literaturforum* tritt in diesem Band ausnahmsweise an die Stelle des *Klinischen Forums* mit Buchbesprechungen von Michael Putzke, Thomas Müller sowie einem ausführlicheren Essay von Elisabeth Troje über die bemerkenswerten Bücher von Panksepp (1998) und Burns (2007).

Norbert Matejek
Thomas Müller

■ THEORIE-FORUM

Hinderk M. Emrich und Wolfgang Dillo

Was heißt es zu halluzinieren?

Zur neurobiologischen Konstruktion subjektiver Wahrnehmung

Psychotisches Geschehen gehört zu den Universalien des menschlichen Daseins insofern, als unter bestimmten Bedingungen jedes menschliche Gehirn einen »psychotischen« Wirklichkeitskonstitutionsmodus generieren kann (z. B. bei Reizdeprivation, protrahiertem Schlafentzug, Fieber, unter Drogen etc.). Nach derzeitigen Vorstellungen werden im psychotischen Geschehen Kohärenzstörungen beobachtet, die im Wesentlichen mit Imbalancen zwischen »Top-down«- und »Bottom-up«-Prozessen zu tun haben.

Mit Hilfe von funktionell bildgebenden Verfahren ist es möglich geworden, psychische Phänomene und zerebrale Funktionszustände abzubilden und zu untersuchen. Hierzu wurde in den letzten Jahren vor allem die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) eingesetzt. Untersuchungen mit Hilfe des fMRT und PET haben die Aktivierung bei Patienten während der von ihnen angegebenen An- und Abwesenheit von akustischen Halluzinationen gemessen. Es wurden dabei dieselben Patienten entweder im Abstand von einigen Wochen untersucht oder sie gaben innerhalb der etwa eine Stunde dauernden Messung an, wann die Stimmen vorhanden waren oder wann nicht. Es hat sich gezeigt, dass während des Hörens von Stimmen der linke, manchmal auch zusätzlich der rechte obere und mittlere temporale Pol aktiviert waren. Somit zeigen bei den Patienten mit akustischen Halluzinationen diejenigen Strukturen Signalveränderungen, welche auch bei der Wahrnehmung realer, externer Stimmen aktiviert sind, nämlich den akustischen Assoziationsarealen. Daneben fanden sich gleichzeitig Aktivierungen in Regionen der Emotionsverarbeitung, was als Korrelat der ängstlichen Stimmung interpretiert werden kann, die bei Stimmenhören meistens auftritt. Die bisherigen funktionellen Untersuchungen lassen jedoch bislang nur den Schluss zu, dass es bei Halluzinationen zu einer Aktivierung sensorischer Assoziationsareale kommt; ob dies die Ursache

der Störung ist oder nur eine Folge einer andersartigen Störung, lässt sich nicht sagen.

Die Aktivierung sensorischer Areale ohne entsprechenden physikalischen Reiz eines Sinnesorgans ist keineswegs pathognomonisch für Halluzinationen, sondern lässt sich auch bei gesunden Testpersonen einfach provozieren, zum Beispiel durch die Aufforderung, sich einen Gegenstand oder ein Geräusch vorzustellen. Bei Synästhetikern hingegen kann ein Sinneseindruck unwillkürlich den Eindruck einer anderen Sinnesmodalität auslösen. Zum Beispiel haben bestimmte gehörte Wörter Farben oder ein Geschmack ist nicht nur süß, sondern auch hell. Untersucht man Synästhetiker im fMRT, findet man ebenfalls Aktivierungen in sensorischen Arealen ohne entsprechenden physikalischen Reiz, sobald eine synästhetische Wahrnehmung ausgelöst wird. Eine Synästhetikerin zeigte zum Beispiel unter Ruhebedingungen im fMRT hochsignifikante und reproduzierbare Aktivierungen der Sehrinde. Nach der Untersuchung berichtete sie, dass das Untersuchungsgeräusch eine visuelle Wahrnehmung bei ihr ausgelöst habe, die wie ein hüpfender, gelber Tennisball aussah. Auch bei spät Ertaubten oder Erblindeten lassen sich Aktivierungen der sensorischen Assoziationsareale nachweisen. Diese Patienten leiden dann unter oft sehr lebhaften akustischen oder visuellen Pseudohalluzinationen.

Um sich dem Verständnis des Phänomens Halluzinationen zu nähern, liegt es daher nahe, genauer zu betrachten, wie es zur Aktivierung von sensorischen Assoziationsarealen kommt.

Zum einen werden die sensorischen Assoziationsareale durch die primären sensorischen Areale aktiviert und kontrolliert, zum anderen sind hierarchisch höher gelegene Areale in der Lage, bei Bedarf (z. B. bei der Imagination) die Assoziationsareale zu aktivieren. Offenbar ist dabei der Einfluss der primären sensorischen Areale beim Gesunden wesentlich stärker. Das alltägliche Phänomen, dass man sich nicht auf einen Gedanken konzentrieren kann, wenn man gleichzeitig ein Gespräch hört, lässt sich in diesem Sinn interpretieren. Die akustischen Signale scheinen die akustischen Assoziationsareale stärker zu aktivieren als der im Innern generierte Wunsch, einen bestimmten Gedanken als innere Stimme zu hören. In diesem Beispiel wäre das Hören eines Gespräches ein Bottom-up-Prozess, der in Konkurrenz zu einem Top-down-Prozess steht, nämlich dem Wunsch, einen Gedanken zu fassen.

Dass es durch besondere Willensanstrengung dann unter Um-

ständen doch möglich ist, einen Gedanken zu denken, zeigt, dass das »Kräfteverhältnis« zwischen den verschiedenen Arealen beziehungsweise Prozessen – also zwischen Bottom-up und Top-down – nicht statisch, sondern dynamisch ist. Im gesunden Zustand besteht offenbar eine große Bandbreite von Gewichtungen, die je nach Bedarf der aktuellen Situation und den Erfordernissen angepasst werden kann.

Eine Störung des Gleichgewichtes zwischen den Prozessen könnte dann krankheitsauslösend sein. Im Fall von Musikhalluzinationen nach Ertaubung wäre nach diesem Modell der Wegfall des kontrollierenden Einflusses der primären Hörrinde eine solche starke Störung des Gleichgewichts. Übergeordnete Areale, die die Musikwahrnehmung verarbeiten und Musik speichern, erhalten einerseits keine realitätsbezogenen Informationen mehr, andererseits steigt der relative Einfluss auf untergeordnete Areale. Musikhalluzinationen wären somit Ausdruck eines unkontrollierten Top-down-Prozesses.

Da es bei der Schizophrenie keine Hinweise für Störungen der primären Sinnesverarbeitung gibt, müsste man sich daher – bei der Suche nach der ursächlichen Störung – auf den Einfluss der übergeordneten Areale, auf die Assoziationsareale, konzentrieren.

Hierzu ist es notwendig, den grundsätzlichen Prozess der Wahrnehmung genauer zu betrachten. Wahrnehmung ist nicht lediglich ein passiver Vorgang der Verarbeitung sensorischer Reize, also ein reines serielles Verarbeiten von Information. Vielmehr muss man davon ausgehen, dass Wahrnehmung ein aktiver Prozess ist, in dem interne Zustände des wahrnehmenden Systems einen starken Einfluss auf die Verarbeitung sensorischer Reize haben. Die im Gedächtnis gespeicherten Informationen werden mit den Sinnesdaten verglichen, so dass für das Individuum eine sinnvolle Wahrnehmung entsteht, die letztlich der Planung und Koordination von angepasstem Verhalten in der Umwelt dient. Es ergeben sich hieraus drei relevante Komponenten:

1. Eingehende Sinnesdaten (sensualistische / Bottom-up-Komponente)
2. Interne Konzeptualisierung (konstruktivistische / Top-down-Komponente)
3. Kontrolle (»Zensor«/Korrektur-Komponente)

Da unsere Sinneseindrücke wahrscheinlich nur selten mit den in unserem Gedächtnis gespeicherten Daten exakt übereinstimmen,

muss eine Integration der sensualistischen Bottom-up-Komponente mit der konstruktivistischen Top-down-Komponente stattfinden. Bei diesem Prozess kommt es zu einer »Kompromissbildung« zwischen Sinnesdaten und internen Konzepten. Beispielsweise können wir ein bekanntes Gesicht aus jeder Perspektive oder auch verzerrt in einem Spiegel oder durch eine Milchglasscheibe erkennen, wobei wir mit Sicherheit nicht jedes einzelne Bild in unserem Gedächtnis gespeichert haben.

Wie stark der Einfluss der Konzeptualisierung ist, hängt davon ab, wie stark ein Sinneseindruck im Gedächtnis gespeicherte Erinnerungen wachruft, was wiederum bei jedem Menschen individuell unterschiedlich ist. Als Beispiel lässt sich in der Abbildung der auf der Seite liegende Buchstabe kaum erkennen.



Selbst wenn man ihn in gewohnter Weise aufrecht sieht, drängt sich nicht unbedingt der Eindruck eines Buchstabens auf und es gibt noch verschiedene Möglichkeiten, die geometrischen Formen zu interpretieren.



In dem Moment, in dem man den Buchstaben jedoch im Kontext sieht, ist keine andere Interpretation mehr möglich.

Wolfgang

An diesem Beispiel zeigen sich deutlich die beschriebenen Komponenten. In der ersten Abbildung löst der Anblick wahrscheinlich bei den meisten Betrachtern keine inneren Konzepte aus, so dass man lediglich zwei nicht zusammenhängende Linien sieht. In der zweiten Abbildung hängt es stark von der eigenen Vorerfahrung ab, ob man hier bereits einen Buchstaben erkennt. In der dritten Abbildung ist der »semantische Druck« so hoch, dass wir sofort erkennen, dass es sich um Schrift handelt und das Erkennen der Buchstaben unmittelbar ist. Die Zensorkomponente scheint nicht nur Informationen zu filtern, sondern bei Bedarf auch hinzuzufügen, so dass man fast das Gefühl hat, die Buchstaben als Ganzes zu sehen. Die Zensorkomponente ist dabei möglicherweise keine eigene Instanz, sondern

das Ergebnis des Informationsaustausches zwischen Top-down und Bottom-up.

Das Zusammenwirken von Top-down- und Bottom-up-Prozessen ist dabei nicht auf eine Sinnesqualität beschränkt. Beispielsweise kann man in einem nicht synchronisierten Film die Englisch sprechenden Schauspieler schlecht verstehen. Nach Einblenden eines deutschen Untertitels gelingt es plötzlich, die gesprochenen Worte zu verstehen. Hierbei unterstützt gewissermaßen das Sprachzentrum im Sinne eines Top-down-Prozesses die akustischen Assoziationsareale, so dass eine sinnvolle Wahrnehmung entsteht.

Die Verarbeitung von Informationen in Richtung Top-down beziehungsweise Bottom-up ist ein Prozess der Interaktion unzähliger neuronaler Netzwerke, die ihre Informationen jeweils in beide Richtungen weitergeben. Der Einfluss, den eine Sinneswahrnehmung auf die Aktivität eines Netzwerkes hat, nimmt demnach ab, je höher ein Netzwerk in der Hierarchie liegt. Andersherum nimmt der Einfluss eines Konzeptes immer mehr ab, je niedriger ein Netzwerk in der Hierarchie liegt.

Aus anatomischen Untersuchungen weiß man, dass die große Mehrheit der kortikalen interarealen Projektionen reziprok angelegt ist. Besteht eine Bottom-up-Verbindung von einem tieferen Areal A zu einem hierarchisch höher gelegenen Areal B, so besteht auch mit hoher Wahrscheinlichkeit eine komplementäre Top-down-Verbindung in umgekehrter Richtung. Darüber hinaus liegt die Anzahl der Synapsen eines Neurons, die von Top-down-Verbindungen gebildet werden, in der gleichen Größenordnung wie die Anzahl der von Bottom-up-Verbindungen gebildeten Synapsen.

Auf der zytoarchitektonischen Ebene zeigt sich eine bedeutsame Asymmetrie zwischen Bottom-up und Top-down gerichteten interarealen Projektionen. So findet sich für Bottom-up- und Top-down-Verbindungen eine jeweils charakteristische laminäre Verteilung der synaptischen Zielstrukturen. Bottom-up projizierende Neurone terminieren mit ihren axonalen Projektionen typischerweise in den granulären Schichten des Zielareals. Top-down gerichtete Neurone hingegen projizieren in die infragranulären und insbesondere hohen supragranulären Laminae. In diesen pianahen supragranulären Laminae finden sich die weitverzweigten Ausläufer der apikalen Dendriten großer Pyramidenzellen, welche die größte Klasse kortikaler Neuronentypen und die hauptsächliche Ausgangszellpopulation der kortikalen Kolumne darstellen.

Das Hohlmaskenexperiment zur Messung der Stärke der Konzeptualisierung

Unterschiede in der Stärke der Konzeptualisierung zwischen Gesunden und schizophrenen Patienten lassen sich mit Hilfe eines Experimentes mit der binokulären Tiefeninversion nachweisen. Als Grundlage dieses Versuches dient die Hohlmaskenillusion (Abb. 1). Bei der Betrachtung dieser Maske nimmt der Betrachter fälschlicherweise an, er sehe ein normales, plastisches, konvexes Gesicht.

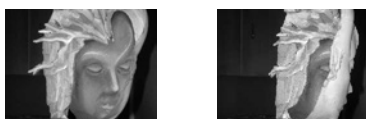


Abbildung 1: Die Hohlmaske. Ansicht von vorne und gedreht

Erst wenn die Maske um etwa 80 Grad gedreht ist, erkennt man die Illusion. Trotz der eindeutigen Sinnesdaten (»Hohlmaske«) kommt es zu einer Wahrnehmung, die nicht der Realität entspricht. Der Einfluss der Konzeptualisierung ist extrem stark, da Gesichter nur als konvex geformt im Gedächtnis gespeichert sind und somit die Kompromissbildung zwischen sensorischem Input und Konzept zugunsten des Konzepts ausfällt. Um die Hohlmaske aber als Gesicht sehen zu können, müssen die Sinnesdaten gefiltert beziehungsweise verändert werden, was wiederum als Leistung der Zensorkomponente zu verstehen ist.

In einem experimentellen Aufbau lässt man Versuchspersonen Gesichter und andere Gegenstände in einem Stereoskop betrachten. Im Stereoskop befinden sich mehrere Spiegel, die dazu dienen, dass jedes Auge ein separates Bild betrachtet. Das Betrachten von Bildern, die zuvor mit einer Stereokamera aufgenommen wurden, erzeugt dann den Eindruck eines dreidimensionalen Bildes. Vertauscht man die beiden Bilder, werden die Raumeindrücke invertiert, das heißt, dass man Gegenstände, die erst vor der Bildebene lagen, nach dem Vertauschen hinter der Bildebene lokalisiert. Für die Aufnahmen von Gesichtern bedeutet dies, dass aus dem normalen konvexen Gesicht ein konkaves wird und somit ein hohles Gesicht entstanden ist. In mehreren Versuchsreihen wurden Bilder von Gesichtern, Gegenständen und Landschaften gesunden Versuchspersonen, Versuchspersonen nach Schlafentzug, Versuchspersonen nach Cannabi-

biseinnahme und an Schizophrenie erkrankten Personen gezeigt. Alle Bilder wurden in geometrisch korrekter und in vertauschter Anordnung gezeigt. Durch einen standardisierten Fragebogen wurde erfasst, wie die Gesichter wahrgenommen wurden. Anhand dieses Fragebogens wurde ein Tiefeninversionsscore ausgerechnet, der aussagt, inwieweit die Testperson in der Lage war, die dargebotenen Bilder tatsächlich korrekt zu erkennen; das heißt, ob die Testperson die invertierten Gesichter als hohl wahrgenommen hat und die normal angeordneten Gesichter als konvex erkannt hat.

Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Unterschied in der Wahrnehmung gesunder Probanden und an Schizophrenie erkrankter Patienten. Während die gesunden – wie zu erwarten – die invertierten Gesichter nicht als hohl erkannten, war dies bei den Patienten, aber auch bei gesunden Probanden nach Schlafentzug oder Cannabiskonsum anders. Hier zeigte sich, dass diese Gruppen einen signifikant erhöhten Tiefeninversionsscore hatten als Ausdruck dafür, dass sie die invertierten Gesichter konkav wahrnahmen. Dies lässt sich als Hinweis darauf interpretieren, dass es in diesen Gruppen zu einer Veränderung der Balance zwischen Bottom-up und Top-down oder sensualistischer Komponente und Konzeptualisierung mit einer relativen Schwächung der Konzeptualisierung gekommen ist. Interessant ist, dass sowohl nach Cannabiskonsum als auch nach Schlafentzug ähnliche Phänomene hervorgerufen werden. Offensichtlich ist die Konzeptualisierung so weit geschwächt, dass die Wahrnehmung eines an sich unbekanntes Objekts möglich wird. In einer weiteren Versuchsreihe konnte gezeigt werden, dass bei erfolgreich behandelten Patienten der Tiefeninversionsscore fällt.

Wie das Experiment der binokulären Tiefeninversion zeigt, liegt bei der Schizophrenie eine Schwächung der konzeptualisierenden Komponente im Verhältnis zur sensualistischen vor.

Die inneren Konzepte erleichtern die Orientierung in der Umwelt und ermöglichen ein schnelles Reagieren auf Außenreize mit den für das Individuum gewohnten Reaktionsmustern. Andererseits grenzen Konzepte das Denken aber auch ein und verhindern gewissermaßen Kreativität.

Hierzu ein Beispiel. Lösen Sie folgende Aufgaben: Zeichnen Sie ein Viereck und anschließend eine Gerade, die die Linien des Vierecks zweimal kreuzt. Zeichnen Sie anschließend ein weiteres Viereck so, dass eine Gerade die Linien des Vierecks viermal kreuzt.

Diese an sich einfache Aufgabe kann erst gelöst werden, wenn

man in der Lage ist, sich von dem Konzept eines Vierecks als einem Rechteck zu lösen. Sobald dieses Konzept einmal wachgerufen wurde, ist es schwierig, es wieder zu verlassen und zu Gunsten anderer kreativer Konzepte zu verändern. Das Konzept eines Vierecks als Rechteck ist möglicherweise gar nicht stabil. Deswegen ist es in diesem Beispiel notwendig, zunächst die erste Aufgabe zu stellen, die – gerade weil sie so leicht ist – in der Regel die Vorstellung eines Rechtecks wachruft, welche dann anschließend alternative Ideen blockiert.

Es stellt sich die Frage wie sich die Balance zwischen sensualistischer und konzeptueller Komponente entwickelt. Grundsätzlich kann ein Gleichgewicht nur entstehen, wenn beide Komponenten vorhanden sind. Das bedeutet, dass es sich bei der Entstehung des Gleichgewichts um einen Lernprozess handeln muss, da man davon ausgehen kann, dass das Gehirn des Neugeborenen weitgehend unprogrammiert ist und kaum Konzepte besitzt. In dem Maße, wie sich ein Individuum im Laufe seines Lebens Konzepte aneignet, ist es nötig, diese mit den aktuellen Erfahrungen in Einklang zu bringen. Je nach individuellen Erfordernissen wird sich hieraus unter gesunden Bedingungen ein flexibles Gleichgewicht herausbilden. Ähnlich wie bei einer Kinderwippe lässt sich ein Gleichgewicht zwischen zwei Kräften nur in der Schwebelage halten, wenn beide Seiten aktiv dazu beitragen. Bekommt eine der Seiten ein Übergewicht, so dass der Zustand vom schwebenden Gleichgewicht in eine Extremposition ausgelenkt wird, sind besondere Kräfte notwendig, um wieder in die Mittelstellung zu gelangen.

Lernen ist jedoch kein einheitlicher Prozess; während es für den einen Menschen sinnvoll sein kann, ein flexibles Gleichgewicht auszubilden, kann es für einen anderen sinnvoll und überlebenswichtig sein, sich generell auf seine Wahrnehmung zu verlassen. In diesem Fall wird sich kein flexibles, sondern ein starres System bilden mit relativ schwachem Einfluss der inneren Konzepte.

Schizophrenie ist eine erworbene Schwäche der Konzeptualisierung

Wie lassen sich mit dieser Hypothese psychotische Symptome erklären? Weiter oben wurde bereits die Hypothese formuliert, dass Halluzinationen die Folge einer Störung des kontrollierenden Ein-

flusses der konzeptionellen Komponente auf sensorische Areale sein könnten. Im Gegensatz zu den beschriebenen Musikhalluzinationen ist bei der Schizophrenie der kontrollierende Einfluss von übergeordneten Arealen auf die akustischen Assoziationsareale vermindert. Der unterschiedliche Entstehungsmechanismus könnte auch als Erklärung für die unterschiedlichen Charakteristika der Halluzinationen dienen. Denn bei den Musikhalluzinationen handelt es sich um »Pseudohalluzinationen«, das heißt, der Betroffene kann den Trugcharakter der Wahrnehmung erkennen, während der Schizophrene sich nicht von seinen Wahrnehmungen distanzieren kann.

Wahnhafte Symptome lassen sich in analoger Weise interpretieren. Zum Beispiel berichtet ein Patient: »Als ich aus dem Haus gegangen bin, schaltete die Ampel auf Rot, dies war ein Zeichen für mich, dass heute etwas passiert.« Die wiederholte Erfahrung, dass eine Ampel regelmäßig auf Rot springt, ist zwar mit hoher Sicherheit im Erfahrungsschatz der Patienten vorhanden. Dieses Konzept ist aber nicht stabil genug, es gibt ihm nicht genügend Sicherheit, dass er sich darauf verlassen kann. Die Möglichkeit, die Ampel sei seinetwegen umgesprungen, ist dann möglicherweise plausibler.

Zusammenfassend lässt sich dieses Krankheitskonzept auch auf das Vulnerabilitäts-Stress-Modell anwenden. Gerade unter Bedingungen mit erhöhten Anforderungen (Stress) sind stabile Konzepte notwendig, um erhöhte Belastungen zu verkraften. Ist das Individuum nicht in der Lage, für die Anforderungen der Umwelt entsprechende Konzepte bereitzustellen, kommt es zur Dekompensation im Sinne eines Krankheitsausbruchs. Entsprechend dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell kann im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität die Konzeptualisierung aufgrund innerer Prozesse geschwächt sein. Vermehrter Stress hingegen ist in dem Maße krankheitsauslösend, wie die vorhandenen stabilen Konzeptualisierungen nicht ausreichend sind, den Anforderungen gerecht zu werden.

Dorothea von Haebler und Jürgen Gallinat

Ein Ausschnitt aus der Neurobiologie der Schizophrenie – Die Glutamathypothese der Schizophrenie

Der folgende Artikel mag innerhalb des *Forums der psychoanalytischen Psychosentherapie* als Fremdkörper erscheinen. Das Thema Neurobiologie der Schizophrenie ist allerdings unendlich groß und hat verschiedenste Zugangsmöglichkeiten. Der in den letzten beiden Jahrzehnten immer wieder auch mit gutem Erfolg erbrachte Brückenschlag zwischen den innovativen neurowissenschaftlichen Erkenntnissen und der Symptomatik der Schizophrenie und noch mehr: Der spannende und inzwischen nicht einmal mehr zu gewagte Brückenschlag zu Therapie – ja sogar Psychotherapie, deren Effekte zunehmend messbar werden –, diese Neuerungen und Hypothesen werden mit Spannung verfolgt und in diesem Forum sicherlich eher erwartet als eine Übersicht über den aktuellen Forschungsstand zu einer Neurotransmitterhypothese der Schizophrenie. Die Freude über die Tatsache, dass psychotherapeutische und neurowissenschaftliche Theorien sich nicht widersprechen, lässt manch einen unkritisch die angebotenen Hypothesen als Theorien annehmen, die bei besserem Grundlagenwissen eine wunderbare Basis zur Diskussion sein könnten. Die Beschäftigung mit den Grundlagen macht dann wiederum deutlich, wie groß die Lücken noch sind und dass für eine so komplexe und vielgestaltige Erkrankung wie die Schizophrenie eine Argumentation mit Wahrscheinlichkeiten und Korrelationen am realistischsten ist. Die im Folgenden beschriebene Glutamathypothese der Schizophrenie bietet die Möglichkeit zu verfolgen, wie neurowissenschaftliche Forschungsergebnisse eine solche Hypothese untermauern und an welchen Stellen die Forschungsmethoden eine Korrelation zu den Befunden aus Untersuchungen von Schizophrenen zulassen. Die Anforderungen an eine Neurotransmitterhypothese der Schizophrenie sind komplex: Sie soll Entstehung, den Verlauf der Erkrankung, die hirmorphologischen Veränderungen der Erkrankung, die verschiedenen Ausprägungen der Erkrankung und die Interaktion mit anderen Systemen beinhalten.

Im Folgenden versuchen wir für Interessierte an psychoanalytischer Psychosentherapie einen Perspektivwechsel. Zusätzlich sollte nicht unerwähnt bleiben, dass Neurowissenschaften und Psychotherapie sich zwar näher kommen, aber im Bereich der Psychosenpsychotherapie noch ein Graben besteht, für dessen Überwindung wir alle etwas tun können.

Neurobiologische Erklärungsmodelle der Schizophrenie

Die Hypothese einer gestörten dopaminergen Neurotransmission hat in den letzten Jahrzehnten die biologische Erforschung der Schizophrenie im Wesentlichen geprägt. Die Dopaminhypothese ist nach wie vor das experimentell am besten gesicherte neurobiologische Modell der Schizophrenie und die daraus abgeleitete antidopaminerge Pharmakotherapie ist die bisher wirksamste und gängigste Therapie. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass ein gestörtes Dopaminsystem nicht die initiale und ursächliche Pathologie der Schizophrenie bildet, sondern sich vielmehr als Folge oder Epiphänomen einer anderen Pathophysiologie darstellt. Eine Erklärung zu der in der Dopaminhypothese einerseits beschriebenen Überfunktion im mesolimbischen Trakt (wodurch die produktive Symptomatik erklärt wird) und der andererseits gleichzeitigen Unterfunktion im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPC) (wodurch ein Großteil der Negativsymptomatik erklärt wird) ist am besten durch Interaktion mit einem anderen System erklärbar. Es gibt viele Hinweise für eine zusätzliche Störung des Glutamatsystems, welches sehr eng mit dem dopaminergen System interagiert und seinerseits großen Einfluss auf gesundes und dysfunktionales Verhalten hat. Der erste experimentelle Hinweis auf eine Unterfunktion des Glutamatsystems bei Schizophrenie wurde in einer abnorm verminderten Konzentration von Glutamat im Liquor schizophrener Patienten gesehen (Kim, Kornhuber, Schmid-Burgk u. Holzmüller, 1980), konnte in späteren Studien jedoch nicht immer repliziert werden. Der folgende Artikel fokussiert auf das Glutamatsystem, welches in den letzten Jahren in das Blickfeld der neurobiologischen Erforschung der Schizophrenie gerückt ist.

Das pathobiologische Spektrum der Schizophrenie

Die Schizophrenie weist eine Vielzahl von pathobiologischen Besonderheiten auf der makroskopischen und mikroskopischen Ebene auf, so dass eine monokausale Erklärung oder ein zentraler Pathomechanismus unwahrscheinlich anmutet. Dennoch mag ein biologischer Kernmechanismus existieren, welcher sekundäre Veränderungen bewirkt, die durch die moderne Forschung immer differenzierter darstellbar sind. Ein tragfähiges Modell der Pathobiologie der Schizophrenie sollte die charakteristischen Anomalien der Erkrankung erklären und in Zusammenhang stellen können. Zu diesen Anomalien zählen histologische Veränderungen (Rarifizierung von Zellausläufern, von spezifischen Synapsen), Störungen der Hirnmorphologie (Gyrifizierung, Volumen und Struktur der grauen und weißen Substanz), Störungen der zerebralen Aktivität sowie Dysfunktionen in der Neurotransmission (vor allem Dopamin und Glutamat). Ein Modell, welches diese Kernpathologien in einen Zusammenhang setzen könnte, ist die Dysfunktion der glutamatergen Neurotransmission.

Über den zeitlichen Ablauf dieser genannten morphologischen Veränderungen gibt beziehungsweise gab es Diskussionen: Ist die Schizophrenie eine Erkrankung der neuronalen Entwicklung (Murray u. Lewis, 1987) oder eine neurodegenerative Erkrankung (DeLisi, 1999)? Auch hier bietet die Glutamathypothese Erklärungsmöglichkeiten. Die Entwicklung der glutamatergen Neurone und die lebenszeitliche Entwicklung der Glutamatrezeptorstruktur passen zu dem altersabhängigen Auftreten der Schizophrenie. Ebenso lässt sich durch Glutamat, den Transmitter, der für den Zelltod nach Ischämie oder bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) verantwortlich ist, Neurodegeneration erklären. Das heißt, nicht das eine oder das andere, sondern wie auch bei den Neurotransmitterhypothesen: Beide Annahmen haben ihre Berechtigung.

Mittlerweile dokumentieren mehrere hundert Studien mit der Magnetresonanztomographie (MRT) eine Volumenminderung der grauen Substanz mesiotemporal, temporal und frontal. Am häufigsten zeigen sich Volumendefizite im Gyrus temporalis superior und Gyrus frontalis inferior jeweils links (Shenton, Dickey, Frumin u. McCarley, 2001). Die Veränderungen bestehen bereits vor Krankheitsbeginn und finden sich zum Teil auch bei gesunden Angehörigen ersten Grades. Es ist konzeptuell und methodisch umstritten,

ob die Volumenverminderungen im Krankheitsverlauf im Sinne der Neurodegeneration progredient sind (Weinberger u. McClure, 2002). Die bisherigen Daten hierzu sind nicht ganz überzeugend und ermitteln teils unrealistische Progressionsraten. Es ist auch umstritten, welche Histopathologie den Volumendefiziten zugrunde liegt. Initiale Berichte über eine Verminderung von Zahl, Größe und Ordnungsgrad der Neurone sind von methodisch modernen Arbeiten nicht voll repliziert worden (Harrison, 2004). Aktuell geht man von einer Reduktion der synaptischen Verbindungen und einer Rarifizierung dendritischer Spines und apikaler Dendriten aus (Rosoklija et al., 2000), was mit Störungen der Neurotransmission, insbesondere einer glutamatergen Störung, gut kompatibel ist.

Die klassische Dopaminhypothese der Schizophrenie postuliert eine Überaktivität von Dopamin im Striatum als neurobiologische Basis von Positivsymptomen. Ergänzend hierzu postulierte Weinberger (1987) eine Minderfunktion von Dopamin im präfrontalen Kortex als Korrelat für Negativsymptomatik. Die Überaktivität von Dopamin im Striatum ist mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei unmedizierten schizophrenen Patienten experimentell nachgewiesen worden (Abi-Dargham et al., 2000). In Übereinstimmung mit der Hypothese ist diese verstärkte Dopaminaktivität mit dem Schweregrad von Positivsymptomen assoziiert. Durch die hohe Dichte von dopaminergen Fasern im Striatum ist eine bildgebende Darstellung in diesem Bereich möglich, jedoch kaum für den eher gering dopaminerg innervierten zerebralen Kortex. Daher ist eine präfrontale Unterfunktion von Dopamin bei schizophrenen Patienten mittels PET schwer nachweisbar und der Nachweis für eine Unterfunktion stützt sich vorwiegend auf Tierexperimente, pharmakologische Provokationsversuche und molekulargenetische Ansätze mit intermediären Phänotypen (Gallinat et al., 2003; Lipska u. Weinberger, 1998; Willner, 1997). Inzwischen gibt es erste Untersuchungen mit neuen D1-Rezeptor-sensitiven Radioliganden, die teilweise eine Erhöhung der Verfügbarkeit von D1-Rezeptoren im dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigten (Abi-Dargham et al., 2002), was als indirekter Hinweis auf eine Unterfunktion des Dopaminsystems interpretiert werden kann.

Zentral für die Klinik und durch die Dopaminhypothese nicht ausreichend erklärbar sind die kognitiven Störungen bei der Schizophrenie, darunter vor allem Defizite der Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen. Obwohl ihr Ausmaß mit 1,5–2 Standardab-

weichungen unterhalb der Norm allenfalls moderat ist (Bilder et al., 1995), zählen kognitive Störungen zu den Kernsymptomen der Schizophrenie und sind mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert. Da Negativsymptomatik und Kognition relativ unabhängige Dimensionen der Erkrankung darstellen (Nieuwenstein, Aleman u. de Haan, 2001), muss ein neurobiologisches Schizophreniemodell auch die kognitiven Defizite erklären können.

Die am meisten abgebildete Störung der Hirnfunktion bei Schizophrenie ist eine Unterfunktion des *präfrontalen Kortex* (Gallinat et al., 2003; Weinberger, 1987), die ebenfalls bereits bei Krankheitsbeginn besteht und relativ verlaufsunabhängig fortbesteht. Interessanterweise zeigt die zerebrale Bildgebung eine Verbindung zwischen dem Ausmaß der präfrontalen Funktionsstörung und der subkortikalen (ventrales Striatum) Dopaminaufnahme bei unmedizierten schizophrenen Patienten (Bertolino et al., 2000; Meyer-Lindenberg et al., 2002). Somit scheint ein Zusammenhang zwischen kortikalen Funktionsstörungen (welche als Ursache vieler kognitiver Defizite interpretiert werden) und der Neurotransmission subkortikaler Kerngebiete zu bestehen.

Das Glutamatsystem und seine Dysfunktionen bei Schizophrenie

Glutamat ist der häufigste Neurotransmitter des Gehirns: Beinahe alle Gehirnzellen haben Rezeptoren, um auf Glutamat zu reagieren, und mehr als die Hälfte der 100 Billionen Neurone des Gehirns bilden Glutamat als Neurotransmitter. Im Gegensatz dazu hat das Gehirn nur etwa 10 000 Dopamin bildende Neurone. Glutamat ist ein erregender Neurotransmitter, da die Membranen der innervierten Nervenzellen depolarisiert werden und somit ihre Entladungswahrscheinlichkeit erhöht wird. Dennoch kann die Aktivierung des Glutamatsystems inhibitorische Effekte haben, nämlich dann, wenn hemmende Neurone (z. B. GABAerge Nervenzellen) innerviert (erregt) werden, die dann ihrerseits eine inhibitorische Wirkung auf andere Nervenzellen ausüben. So ist es möglich, dass eine (pharmakologisch) verminderte Aktivität glutamaterger Neuronen dann andernorts eine erhöhte Aktivität glutamaterger Neuronen bewirkt (s. Abb. 1). Dieser interessante Umstand wurde im tierexperimentellen Schlaganfallmodell entdeckt, wo der schädliche Glutamalex-

zess durch NMDA-Rezeptorantagonisten gemindert werden sollte. Anstatt der angestrebten Neuroprotektion bewirkte die Zugabe von NMDA-Rezeptorantagonisten sogar eine verzögerte neuronale Degeneration, die mit der beschriebenen sekundären Disinhibition glutamaterger Neurone erklärt wird (Olney u. Farber, 1995; Wöhrl, Eisenach, Manahan-Vaughan, Heinemann u. von Haebler, 2007).

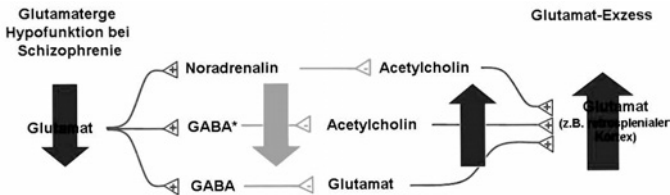


Abbildung 1: Eine durch Blockierung der NMDA-Rezeptoren induzierte Hypofunktion des Glutamatsystems kann durch reduzierte Aktivität hemmender Neurotransmitter (z. B. GABA*) sekundär zu einer verstärkten exzitatorischen Neurotransmission führen, die zu einer exzessiven Freisetzung von Glutamat in anderen zerebralen Bereichen führt (z. B. retrosplenialer Cortex).

* gamma-amino-Buttersäure

Die Glutamatrezeptoren unterteilen sich in ionotrope NMDA- (N-methyl-D-Aspartat), AMPA- (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isloxazolpropionat) und Kainat-Rezeptoren. Veränderungen der zerebralen Dichte und Struktur dieser Rezeptoren werden als Hinweis für eine gestörte glutamaterge Neurotransmission gewertet. In Post-mortem-Untersuchungen bei schizophrenen Patienten wurde konsistent über eine erhöhte präfrontale Dichte der Kainat-Rezeptoren und eine verminderte Dichte der Kainat- und AMPA-Rezeptoren im Hippocampus berichtet (Kerwin, Patel u. Meldrum, 1990; Harrison, Law u. Eastwood, 2003). NMDA-Rezeptoren scheinen in ihrer Dichte bei Schizophrenie kaum verändert zu sein, möglicherweise sind jedoch die Untereinheiten dieses Rezeptortyps (NR1, NR2 und NR3) verändert. Die metabotropen Glutamatrezeptoren (mGlu) wurden bei Schizophrenie bisher nur wenig untersucht. Die mindestens 8 Subtypen (mGlu1-8) finden sich präsynaptisch, postsynaptisch und auf Gliazellen und modulieren unter anderem die Freisetzung von Glutamat und die neuronale Erregbarkeit. Bedeutsam ist, dass ionotrope und metabotrope Rezeptoren entscheidend und direkt die neuronale Aktivität determinieren. So sind die exzi-

tatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP), die die Grundlage des EEG, aber auch der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) darstellen, durch Glutamat vermittelt.

Wegweisend für die Glutamathypothese der Schizophrenie ist die Beobachtung, dass durch NMDA-Rezeptorblockade (Ketamin, Phencyklidin) paranoid-halluzinatorische Syndrome bei Gesunden erzeugt werden können, die der Symptomatik bei Schizophrenie auffällig gleichen. Es finden sich Positivsymptome wie Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen sowie aggressive Durchbrüche. Beachtlicher Weise und im Gegensatz zu Dopaminrezeptoragonisten zeigen sich nach der Einnahme auch Negativsymptome und kognitive Störungen, die dem Profil kognitiver Defizite bei der Schizophrenie ähneln (Newcomer et al., 1999; im Tierversuch: Manahan-Vaughan, von Haebler, Winter, Juckel u. Heinemann, 2008). Betroffen sind vor allem die Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis und das verbale Gedächtnis. Spezifische Prozesse, die in die Gedächtnisbildung involviert sind, wie die long term potentiation (LTP), werden durch Glutamat vermittelt und durch NMDA-Rezeptorblockade gehemmt. Glutamat spielt damit eine Schlüsselrolle bei der Neuroplastizität und Kognition. Deshalb sind immer wieder pharmakologische Ansätze zur Verbesserung der Kognition über die Modulation des Glutamatsystems versucht worden. Es gibt jedoch ein therapeutisches Fenster: Eine geringe Erhöhung der NMDA-vermittelten Glutamattransmission verbessert die Kognition, eine starke Erhöhung bedingt Neurotoxizität. Zudem ist Glutamat an der Informationsfilterung im Hippocampus beteiligt. Durch eine NMDA-Rezeptorblockade ist die Filterung, das »gating«, gestört, und es kommt zu einer ungeordneten Informations- und Gedankenflut, die ebenfalls als Symptom der Schizophrenie bekannt ist. Sämtliche Kernsymptome der Schizophrenie sind also durch eine einfache Modulation eines einzigen Transmittersystems induzierbar. Dies bedeutet jedoch nicht, dass andere Transmittersysteme unbeeinflusst bleiben.

NMDA-Rezeptorblockade reduziert die Amplitude später ereigniskorrelierter Potentiale (akustisch evozierte N100- und P300-Komponente) im Tierversuch, aber auch beim Menschen (Javitt, Jayachandra, Lindsley, Specht u. Schroeder, 2000; Ehlers, Kaneko, Wall u. Chaplin, 1992; Oranje, van Berckel, Kemner, van Ree, Kahn u. Verbaten, 2000). Die Amplituden beider Komponenten sind bei Schizophrenie vermindert und gelten als eines der robustesten Defizite bei dieser Erkrankung (Gallinat et al., 2002). Darüber hinaus

führt die experimentelle Verabreichung des NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin bei Gesunden zu einer verstärkten Perfusion im anterioren Zingulum, präfrontalen Kortex und der Insula sowie zu einer verminderten Perfusion im mesialen Temporallappen (Breier, Malhotra, Pinals, Weisenfeld u. Pickar, 1997; Vollenweider, Leenders, Oye, Hell u. Angst, 1997). Eine frontale Minderperfusion zeigt sich auch bei Konsumenten von Phenzyklidin. Die Topographie dieser Perfusionsänderungen zeigt Ähnlichkeiten mit den zerebralen Veränderungen von Metabolismus und Durchblutung bei Schizophrenie (Dolan, Fletcher, Frith, Friston, Frackowiak u. Grasby, 1995, Sabri et al., 1997) und entspricht zudem der Anatomie der glutamatergen Innervation (Ulas, Brunner, Geddes, Choe u. Cotman, 1992). Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, dass NMDA-Rezeptorblockade das Auftreten irregulärer Entladungen präfrontaler Neurone vermehrt (Jackson, Homayoun u. Moghaddam, 2004). Dies führt zu einem verschlechterten Signal-Rausch-Verhältnis frontaler Funktionen und liefert einen pharmakologischen Erklärungsrahmen für die gut beschriebenen präfrontalen Dysfunktionen bei Schizophrenie (Winterer et al., 2006).

Die bereits oben beschriebene, durch eine glutamaterge Minderfunktion bedingte verzögerte Neurodegeneration zeichnet sich durch Vakuolenbildung und Neurodegeneration aus, führt jedoch nicht zu einer Gliose. Ähnliche histologische Charakteristika zeigen sich in Post-mortem-Gehirnen von schizophrenen Patienten, bei denen ebenfalls eine Gliose fehlt (Falkai u. Bogerts, 1986). Die tierexperimentell beobachteten Veränderungen infolge NMDA-Rezeptorblockade finden sich im anterioren und posterioren Zingulum, Hippocampus und retrosplenialen Kortex und zeigen somit eine Parallele zu den histopathologischen Verhältnissen bei Schizophrenie (Olney u. Farber, 1995; Wöhrl et al., 2007). Interessanterweise zeigte sich eine Korrelation zwischen der Konzentration von Glutamat (und Aspartat) im Liquor und dem Ausmaß tardiver Dyskinesien, welche unter anderem mit neurodegenerativen Vorgängen in Verbindung gebracht werden (Tsai, Goff, Chang, Flood, Baer u. Coyle, 1998a; Goff, Tsai, Beal u. Coyle, 1995a).