

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Vergleichsuntersuchung ausgewählter Immunparameter aus Serum und Liquor
bei Patienten mit zykliden und schizophrenen Psychosen**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Christiane Albrecht

aus Bad Salzungen

Würzburg, Oktober 2009

Referent : Priv.-Doz. Dr. med. B. Jabs

Koreferent : Prof. Dr. med. H. Wiendl

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung : 22. Januar 2010

-Die Promovendin ist Ärztin-

Meinem lieben Großvater

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	
1.1.	Einführung	1
1.2.	Ätiologische Hypothesen von schizophrenen Psychosen.....	1
1.2.1.	Schizophrene Psychosen und Autoimmunerkrankungen	1
1.2.2.	Morphologische Veränderungen bei schizophrenen Psychosen.....	2
1.2.3.	Infektionshypothese	4
1.2.4.	Humorale Faktoren	5
1.2.5.	Medikamenteninduzierte Modulationen des Immunsystems bei schizophrenen Psychosen	9
1.2.5.1.	Alternative Behandlungsstrategien auf der Basis immunologischer Hypothesen	9
1.3.	Der Weg zur Nosologie schizophrener Psychosen.....	11
1.4.	Die differenzierte Einteilung endogener Psychosen nach Karl Leonhard.....	14
1.5.	Untersuchung der immunologischen Pathogenese schizophrener Psychosen auf der Grundlage einer differenzierten Psychopathologie ...	16
1.6.	Fragestellung.....	18
2.	Methode und Patientenkollektiv	
2.1.	Patientenerfassung	19
2.2.	Ausschlusskriterien.....	19
2.3.	Datenerhebung	19
2.4.	Hypothesengeleitete Analyse.....	21
2.5.	Erfassung klinisch-biographischer Daten	23
2.6.	Statistische Methoden.....	24
3.	Ergebnisse	
3.1.	Hypothesengeleitete Vergleiche	
3.1.1.	Allgemeine Immunparameter	26
3.1.2.	Serum-Immunparameter	28

3.1.3.	Liquor-Immunparameter.....	29
3.1.4.	Serum-Liquor-Quotienten.....	30
3.2.	Klinisch-biographische Ergebnisse	
3.2.1.	Geschlecht.....	32
3.2.2.	Alter bei Erstsymptomatik und Alter bei Lumbalpunktion	33
3.2.3.	Stationäre Voraufenthalte	34
3.2.4.	Häusliche Vormedikation mit Psychopharmaka	35
3.2.5.	Allergien	37
3.2.6.	Gefäßrisikofaktoren und Substanzabusus.....	38
3.3.	Gegenüberstellung ausgewählter Parameter bei Ersthospitalisierten	
3.3.1.	Vergleich allgemeiner Laborparameter bei Ersthospitalisierten	41
3.3.2.	Vergleich allgemeiner Laborparameter bei ersthospitalisierten Patienten mit und ohne neuroleptische Vormedikation.....	44
4.	Diskussion	
4.1.	Diskussion der Methodik	
4.1.1.	Retrospektiver Ansatz.....	46
4.1.2.	Stichproben	47
4.2.	Diskussion der Laborparameter und der klinisch-biographischen Faktoren	
4.2.1.	Allgemeine, Serum- und Liquor-Immunparameter	48
4.2.2.	Geschlechterverteilung	49
4.2.3.	Alter bei Erstsymptomen	50
4.2.4.	Alter bei Lumbalpunktion.....	51
4.2.5.	Stationäre Voraufenthalte und deren Dauer	52
4.2.6.	Vormedikation mit Neuroleptika.....	54
4.2.7.	Vormedikation mit Benzodiazepinen und Antidepressiva	55
4.2.8.	Allergien	56
4.2.9.	Gefäßrisikofaktoren und BMI.....	57
4.2.10.	Suchtmittelkonsum	58
4.2.10.1.	Rauchen	59
4.2.10.2.	Konsum illegaler Drogen.....	60

5.	Zusammenfassung und Ausblick	62
6.	Literaturverzeichnis	64

Danksagung

Lebenslauf

1. Einleitung

1.1. Einführung

Circa 1% der Weltbevölkerung ist an schizophrenen Psychosen erkrankt. Durch Störung kognitiver und exekutiver Funktionen bedürfen diese Patienten regelmäßiger Untersuchung und Betreuung, was nicht nur für den einzelnen Betroffenen, sondern auch sozioökonomisch bedeutsam ist. Daher ist die Frage nach Ätiologie und Pathogenese immer wieder in den Mittelpunkt klinischer Studien gerückt, ohne letztgültig geklärt worden zu sein. Die teilweise sehr widersprüchlichen Ergebnisse basieren zum einen auf verschiedenen experimentellen Parametern und zum anderen auf einer groben psychopathologischen Differenzierung der Krankheitsbilder. Trotz inkonsistenter Datenlage gibt es viele Hinweise darauf, dass immunologische Prozesse maßgeblich an der Entstehung einer schizophrenen Erkrankung mitwirken. Viele verschiedene Studien haben sich bis heute mit dieser Fragestellung beschäftigt. Bereits seit dem 19. Jahrhundert wurden, mit dem Ausbruch einer epidemischen Psychose im Jahre 1845 (1) immunologische Aspekte hinsichtlich der Pathogenese schizophrener Psychosen vermutet, so dass beispielsweise die Fiebertherapie (2) angewandt wurde, um eine Besserung der Krankheitssymptomatik schizophrener Patienten zu erreichen.

1.2. Ätiologische Hypothesen von schizophrenen Psychosen

1.2.1. Schizophrene Psychosen und Autoimmunerkrankungen

Das klinische Bild schizophrener Psychosen zeigt Hinweise auf die Beteiligung immunologischer Prozesse. So lassen sich beispielsweise eindeutige Parallelen im Verlauf von schizophrenen Psychosen und Autoimmunerkrankungen nachweisen. Beide Erkrankungen haben ihre Erstmanifestation häufig im frühen Erwachsenenalter, oft in Assoziation mit akuten Belastungssituationen, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch, physikalischen Einflüssen oder Infektionen. Schubförmig-remittierende und chronisch-progrediente Verlaufsformen werden bei beiden Erkrankungen beschrieben (3). Darüber

hinaus können Patienten mit Autoimmunerkrankungen Symptome aufweisen, die schizophrenen Psychosen ähneln. Diese Symptome können wie bei dem Lupus erythematodes chronisch oder wie bei der Chorea Sydenham akut ablaufen (4). Chorea Sydenham verursacht Psychosen, Zwangsvorstellungen und abnormale Bewegungen, die zusammen mit systemischen Antigen-Antikörper-Titern zu- oder abnehmen können. Außerdem konnten bei Autoimmunerkrankungen mit zerebraler Beteiligung gehäuft psychiatrische Symptome beobachtet werden, die bereits vor der neurologischen Manifestation auftraten (5).

Eine weitere Parallele zwischen schizophrenen Psychosen und Autoimmunerkrankungen stellt die Geburtenhäufigkeit dar. Sowohl Patienten mit Diabetes mellitus Typ I als auch Patienten mit schizophrenen Psychosen weisen eine deutliche Häufung der Geburten in den Wintermonaten auf (6).

Epidemiologisch ist zudem bekannt, dass Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis ein erhöhtes Risiko haben, an Autoimmunerkrankungen zu leiden (7). Eine Ausnahme stellen hierbei die Rheumatoide Arthritis und der primär insulinpflichtige Diabetes mellitus dar. Beide Erkrankungen sind weniger stark mit dem Auftreten schizophrener Psychosen assoziiert als andere Autoimmunerkrankungen (8, 9).

Außerdem wird eine mögliche Assoziation der Vererbung schizophrener Psychosen mit der von Autoimmunerkrankungen diskutiert (10). So wurde beispielsweise in Familienstudien eine überzufällig hohe Rate an Autoimmunerkrankungen (z.B. autoimmune Schilddrüsenerkrankungen) nicht nur bei den Erkrankten selbst, sondern auch bei Verwandten ersten Grades entdeckt (7, 11), was die Hypothese einer immunologischen Pathogenese unterstützt.

1.2.2. Morphologische Veränderungen bei schizophrenen Psychosen

Dass eine Störung im Ablauf der embryonalen Neurogenese vorliegen könnte, ist eine gesicherte Hypothese bezüglich der Pathogenese schizophrener Psychosen (12). Darauf weisen strukturelle Veränderungen im entorhinalen Kortex und Hippocampus hin. Beides sind Strukturen, die in frühen Entwicklungsphasen entstehen (12, 13, 14, 15).

Die Regio entorhinalis stellt eine Verbindung zum Hippocampus dar und ist zugleich Sammelstelle aller sensorischen kortikalen Areale. Durch Veränderung der Zytoarchitektur der Regio entorhinalis kommt es zur Störung der Prozessierung und Filterung von Informationen innerhalb des limbischen Systems (16), was bereits im Tiermodell nachgewiesen werden konnte (17).

Im Gehirn verstorbener Patienten weisen sowohl verminderte Dendritenzahlen als auch eine verminderte Anzahl an synaptischen Kontakten auf eine zelluläre Fehlfaltung hin (12, 18, 19). Diese morphologischen Auffälligkeiten sind vornehmlich in orbitofrontalen Strukturen lokalisiert und könnten auf eine Störung neuronaler Funktionen hinweisen (20). Radiologisch imponieren sie im entorhinalen Kortex als Erweiterungen der Ventrikel und Vergrößerung des Gyrfizierungsindex (21).

Eine weitere morphologische Veränderung stellt die Atrophie von Temporallappen, sowie von prä- und orbitofrontalen Strukturen dar. Ein spezielles Sulcus-Gyrus-Muster im Temporallappen könnte auf eine Störung in einer bestimmten Periode der Hirnentwicklung hinweisen, in der gegen Ende des fünften Schwangerschaftsmonats die Zellwanderung in die Regio entorhinalis stattfindet (16, 22, 23).

Sowohl Umwelteinflüsse während der Gestationsperiode als auch Irritationen im genetischen Programm der pränatalen Zellmigration im ZNS könnten eine spätere Entwicklung der Erkrankung begünstigen (19). Immunologische Einflüsse werden bei beiden Möglichkeiten diskutiert.

Dass bei ca. einem Viertel der Patienten mit schizophrenen Psychosen eine Störung der Blut-Hirn-Schranke vorliegt, untermauert die Hypothese einer immunologischen Beteiligung an der Entstehung schizophrener Psychosen (24, 25, 26, 27).

Einige Studien gingen von einer embryonalen Pathogenese schizophrener Psychosen aus (28, 29). Sowohl der fehlende radiologische Progress von morphologischen Auffälligkeiten, als auch eine fehlende Astrogliose stützten diese Hypothese.

Allerdings konnte im Rahmen anderer Untersuchungen mit seriellen Schnittbildaufnahmen eine progressive kortikale Atrophie nachgewiesen werden, was auf eine neurodegenerative Pathogenese schizophrener Psychosen hindeuten könnte (30, 31). In diesem Fall wäre die Aktivierung von Mikroglia und Makrophagen entscheidend, was wiederum für eine Beteiligung des Immunsystems sprechen könnte (32, 33, 34). Jedoch konnte nur ein Teil der Studien Hinweise auf neurodegenerative Prozesse bei

schizophrenen Psychosen erbringen (35).

In Gesamtschau dieser Ergebnisse ist zu sagen, dass zwar morphologische Veränderungen der Hirnstruktur bei Patienten mit schizophrenen Psychosen nachgewiesen wurden, eine einheitliche Erklärung für diese Veränderungen steht jedoch noch aus.

1.2.3. Infektionshypothese

Ein weiterer möglicher Ansatzpunkt für die Klärung der Pathogenese schizophrener Psychosen stellt die Infektionshypothese dar. So konnte in Studien ein Zusammenhang zwischen erhöhter Häufigkeit viraler Infektionen bei Müttern während der Schwangerschaft und der späteren Entwicklung bestimmter schizophrener Psychosen beim Kind aufgezeigt werden (36, 37, 38). Nach Influenza-Epidemien wurden zudem überzufällig häufig Kinder geboren, die im späteren Leben schizophrene Psychosen entwickelten (37, 39). Man nimmt an, dass maternale Antikörper die Placenta und somit auch die noch unreife Blut-Hirn-Schranke des Feten passieren und mit dessen Hirngewebe kreuzreagieren, was zu einer Störung der normalen Entwicklung führt (40). Dies konnte bereits am Tiermodell gezeigt werden (41, 42). In der Folge waren die Nachkommen in Verhalten, Elektrophysiologie, Neurotransmission und Morphologie auffällig. Die Entstehung dieser Abnormalitäten fällt in den Zeitraum, in dem Entwicklungsprozesse des entorhinalen Kortex und von Teilen des Hippocampus stattfinden (43). Diese Region ist, wie oben erwähnt, auch das neurale Substrat für jene psychopathologischen Auffälligkeiten, die im Zusammenhang mit schizophrenen Psychosen stehen (12). Daher kann, immunologisch bedingt, sowohl eine funktionelle als auch strukturelle Schädigung des Gehirns erfolgen, die in der Entwicklung einer schizophrenen Psychose endet (44, 45).

Bislang wurden im Rahmen serologischer Untersuchungen verschiedene virale Erreger, die als mögliche Ursache schizophrener Psychosen gelten könnten, isoliert (18, 46, 47, Tabelle 1). Es konnten beispielsweise retrovirale RNA und Enzyme aus Hirnproben verstorbener Patienten mit schizophrenen Psychosen nachgewiesen werden (48), obgleich dieser Zusammenhang nicht konsistent in allen folgenden Studien nachvollzogen werden konnte. Für diese Inkonsistenz der Datenlage könnte die hohe

Durchseuchungsrate der oben genannten Viren ursächlich sein, wodurch die Probanden zwar antikörperpositiv, zumeist jedoch klinisch asymptomatisch sind (18). In weiterführenden klinischen Studien konnte aufgezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen maternalen Schwangerschaftsinfektionen und dem späteren Auftreten schizophrener Psychosen nur dann statistisch signifikant wird, wenn differenziertere Klassifikationssysteme als das im klinischen Alltag übliche DSM IV angewandt werden (37). Zusammenfassend konnte die Infektionshypothese aufgrund des fehlenden Nachweises eindeutig ursächlicher Erreger bislang nicht einheitlich bewiesen werden (49).

Tabelle 1: In Studien ursächlich für schizophrene Psychosen vermutete Erreger (nach 18)

Borna Disease-Virus
Epstein Barr-Virus
Herpes simplex-Virus
Japan-Enzephalitis-Virus
Influenza-Virus
Masern-Virus
Mumps-Virus
Röteln-Virus
Toxoplasma gondii
Zytomegalie-Virus

1.2.4. Humorale Faktoren

Im Rahmen humanexperimenteller immunologischer Forschung haben Daten darauf hingewiesen, dass insbesondere Zytokine an der Entstehung psychopathologischer Symptome und an der Beeinflussung der Hirnentwicklung beteiligt sind. Zytokine, humorale Faktoren mit Signalcharakter, sind nicht nur für die angeborene und erworbene Immunantwort, sondern auch für eine Fülle von Stoffwechselfvorgängen und Lernprozessen verantwortlich (Übersicht in 50). Zudem produzieren und reagieren verschiedene Zelltypen des ZNS auf Zytokine (51).

Eines der am meisten erforschten Zytokine stellt das Interleukin-2 (IL-2) dar. Jedoch ist die Datenlage zur Veränderung von Zytokinen bei schizophrenen Psychosen inkonsistent. IL-2 wird von aktivierten T-Lymphozyten produziert, ist aber auch selbst an der Aktivierung von B- und T-Lymphozyten beteiligt. Es gilt als Serummarker für

die Aktivierung von T-Lymphozyten (52). Zusammen mit IFN- γ initiiert es den Entzündungsprozess bei Autoimmunerkrankungen (53). Im Gehirn erstreckt sich die Verteilung von IL-2 und dessen Rezeptoren über die gesamte graue Substanz. Im Rahmen schizophrener Psychosen ist es insofern interessant, als es die neuronale Aktivität moduliert. So konnte im Striatum von Ratten, durch IL-2 stimuliert, eine vermehrte Freisetzung von Dopamin durch NMDA und Kainat festgestellt werden, welche die Glutamat-Rezeptor-Subtypen regulieren (54, 55, 56). Diese Störung der Beziehung zwischen dem Glutamat- und Dopaminsystem ist ein oft zu findendes Merkmal schizophrener Psychosen (57). Interessanterweise moduliert IL-2 exakt die Neurotransmitter-Störungen, die bei schizophrenen Psychosen aufzufinden sind (58). Widersprüchliche Ergebnisse traten bei in vivo-Konzentrationen von IL-2 auf, die bei Patienten mit schizophrenen Psychosen in Serum, Plasma und Liquor bestimmt wurden (Tabelle 2).

Ein weiterer möglicher Ansatzpunkt für die Erschließung der Pathogenese schizophrener Psychosen ist der lösliche IL-2-Rezeptor im Serum, der auch als ein Marker für die Aktivität von T-Lymphozyten gilt. Zwar konnte in den meisten Arbeiten eine Erhöhung der Spiegel bei schizophrenen Psychosen festgestellt werden, jedoch wurden bei anderen Untersuchungen unveränderte Spiegel des löslichen IL-2-Rezeptors im Vergleich zu gesunden Probanden gefunden (Tabelle 2).

Da Zytokine in besonderem Maße Störeinflüssen unterlegen sind, wurde die Kapazitätsbestimmung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes eingeführt. Durch Mitogene stimuliert, werden diese Zellen zur Produktion von Zytokinen bzw. löslichen Zytokinrezeptoren stimuliert. Auch im Rahmen dieser in vitro-Untersuchungen konnten keine einheitlichen Ergebnisse gewonnen werden. Sowohl Abnahmen, Zunahmen als auch unveränderte Produktion von IL-2 konnten in den verschiedenen Studien beobachtet werden (50, Tabelle 2). Die Verwendung unterschiedlicher Lymphozyten-Präparate, Mitogenkonzentrationen, Inkubationszeiten und Detektionssysteme sind mögliche Ursachen hierfür. Auch unterschiedliche Gruppengrößen sowie die Inhomogenität schizophrener Unter- und Verlaufsformen könnten für die Inkonsistenz der Datenlage verantwortlich sein (50).

Dennoch ist die Abnahme der IL-2-Produktion in vitro einer der am meisten untersuchten und am wenigsten bestrittenen (77) immunologischen Befunde bei

schizophrenen Psychosen (53). Auch bei bestimmten Autoimmunerkrankungen kann diese Abnahme nachgewiesen werden, was mit der Überproduktion von IL-2 in vivo erklärt wird, die zu einer T-Zell-Erschöpfung und somit zur Minderstimulierbarkeit in vitro führt (133).

Bei Untersuchungen anderer Zytokine wie IL-6, IL-10, IL-18 usw. konnten ebenfalls keine einheitlichen Daten erhoben werden (Tabelle 2).

Zusammenfassend kann man sagen, dass viele Ergebnisse von Arbeiten existieren, die sich mit in vivo-Spiegeln und der in vitro-Produktion von Zytokinen bzw. deren löslichen Rezeptoren beschäftigen (50). Die Inkonsistenz der Datenlage könnte ihre Ursachen sowohl in experimentellen als auch in biologischen Einflussfaktoren haben.

Tabelle 2: Literaturangaben zu Zytokin-Spiegeln in Plasma, Serum oder Liquor (in vivo) oder ihrer Stimulierbarkeit in vitro bei Patienten mit schizophrenen Psychosen im Vergleich zu gesunden Kontrollen (81)

Zytokin	Best.	Veränd.	Literatur
IFN-γ	in vivo	$\uparrow\leftrightarrow$	61, 68, 94, 95, 96, 97
	Liquor	$\downarrow\uparrow\leftrightarrow$	68, 98, 99, 100
	in vitro	$\downarrow\uparrow\leftrightarrow$	68, 72, 74, 77, 78, 79, 101, 102, 103, 104, 105
IL-1	in vivo	$\uparrow\leftrightarrow$	59, 87, 90, 106, 107, 108, 134
	Liquor	$\uparrow\leftrightarrow$	63, 64, 65, 98
	in vitro	$\uparrow\leftrightarrow$	50, 75, 109
IL1-RA	in vivo	$\uparrow\leftrightarrow$	88, 110, 111, 112
IL-2	in vivo	$\uparrow\leftrightarrow$	59, 60, 61, 134
	Liquor	$\uparrow\leftrightarrow$	62, 63, 64, 65, 66, 67
	in vitro	$\downarrow\leftrightarrow\uparrow$	53, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83
sIL-2R	in vivo	$\uparrow\leftrightarrow$	58, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93
	Liquor	$\uparrow\leftrightarrow$	63, 85, 92
	in vitro	\leftrightarrow	50
IL-6	in vivo	$\uparrow\downarrow\leftrightarrow$	59, 60, 86, 87, 88, 96, 106, 107, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 134
	Liquor	$\uparrow\leftrightarrow$	63, 98, 107, 113
	in vitro	\leftrightarrow	78
sIL-6R	in vivo	$\uparrow\downarrow\leftrightarrow$	85, 98, 107, 113
TNF-α	in vivo	$\uparrow\leftrightarrow$	86, 87, 90, 111, 116, 124, 125, 126, 134
	Liquor	\leftrightarrow	98
	in vitro	\leftrightarrow	126
sTNF-Rp55	in vivo	(\downarrow)	86
sTNF-Rp75	in vivo	\downarrow	86
IL-3	in vivo	\uparrow	108, 134
	in vitro	(\uparrow)	75
IL-4	in vivo	\leftrightarrow	68
	Liquor	\uparrow	98
	in vitro	\leftrightarrow	73
IL-8	in vivo	$\uparrow\leftrightarrow$	60, 90, 116, 127, 128
IL-10	in vivo	$\uparrow\downarrow\leftrightarrow$	128, 129
	in vitro	$\uparrow\downarrow\leftrightarrow$	72, 74, 79
IL-12	in vivo	\leftrightarrow	130
IL-18	in vivo	\uparrow	130
TGF-β 1, 2	Liquor	\leftrightarrow	131
	in vivo	\uparrow	132
Clara-Zell-P	in vivo	\downarrow	110

(\uparrow = erhöht, \downarrow = erniedrigt, \leftrightarrow = unverändert)

1.2.5. Medikamenteninduzierte Modulationen des Immunsystems bei schizophrenen Psychosen

Monoamin-Neurotransmitter wie Dopamin und Serotonin sind wichtige Faktoren im Rahmen der Pathogenese schizophrener Psychosen. Es wurde in klinischen Studien ein Modell entwickelt, das ein glutamerges Defizit bei schizophrenen Psychosen vorschlägt (57). Beispielsweise können Dopamin-Agonisten wie L-Dopa und Amphetamine, sowie glutaminerge Antagonisten wie Ketamin akute Psychosen hervorrufen. Die klassischen Neuroleptika, die zur Schizophreniebehandlung zum Einsatz kommen, haben alle einen Dopamin-Antagonismus gemein. Die neueren atypischen Neuroleptika wie deren Prototyp Clozapin blockieren sowohl Dopamin- als auch Serotonin-Rezeptoren. Ihnen werden zudem immunmodulatorische Effekte zugeschrieben.

Allerdings gibt es viele widersprüchliche Aussagen bezüglich der immunsuppressiven Effekte von Neuroleptika (171, 172, 173, 174). Einige dieser Studien konnten sogar immunaktivierende Effekte *in vitro* nachweisen (174). Allerdings müssen stets Kurz- und Langzeit-, *in vitro*- und *in vivo*- Effekte berücksichtigt werden, wenn man diese Studien auswertet (10). Betrachtet man die Kurzzeitbehandlung, scheint es, dass sich die typischen und atypischen Neuroleptika bezüglich der Effekte im Immunsystem unterscheiden. Beispielsweise verändert Haloperidol die Spiegel von sIL-2R α nicht (175), wohl aber Clozapin, ein atypisches Neuroleptikum (176). Diese Nachweise erhöhter sIL-2R α -Spiegel bei atypischen Neuroleptika könnten ihre Ursache in der gemeinsamen Blockade von D2 und 5HT2a-Rezeptoren haben (10). Allerdings konnten nach einer 6-monatigen Behandlung sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika keine Unterschiede bezüglich der sIL-2R α -Spiegel gefunden werden (177).

1.2.5.1. Alternative Behandlungsstrategien auf der Basis immunologischer Hypothesen

Zur Behandlung schizophrener Psychosen wurden mehrfach ungesättigte Fettsäuren vorgeschlagen. Eine mögliche Membrandysfunktion bei Patienten mit schizophrenen

Psychosen, die sich auf die Immunparameter auswirken könnte, ist Hintergrund dieser Behandlungsversuche (137, 138, 139).

Die vielfältigen Hinweise auf eine immunologische Beteiligung sowie die Parallelen zu Autoimmunerkrankungen hatten einige experimentelle Therapieversuche mit immun-supprimierenden Medikamenten zur Folge (10).

So wurden beispielsweise in einer Studie 12 Patienten mit chronisch schizophrenen Psychosen mit einer Kombination aus Neuroleptika und Glukokortikoiden behandelt. Aufgrund progredient schlechter werdender Symptomatik musste bei zwei der zwölf Patienten die Untersuchung abgebrochen werden. Bei sieben Patienten wurde jedoch eine 50-prozentige Besserung der Erstrangsymptomatik erreicht (10, 135).

Im Rahmen einer anderen Studie wurde 14 Patienten das Immunsuppressivum Azathioprin verabreicht. Bei diesen Probanden wurden im Vorfeld hohe Antikörpertiter gegen Bestandteile der Thrombozyten-Membran bestimmt. Nur zwei der 11 Patienten, die compliant waren, zeigten eine Besserung der psychiatrischen Symptome (10, 136).

Ein anderer Behandlungsversuch wurde durch die Verabreichung einer Kombination aus einem Neuroleptikum wie Risperidon und COX-2-Inhibitoren wie Celecoxib unternommen (140, 146). Hintergrund hierfür ist die Fähigkeit des Prostaglandins-E2 (PG-E2), die Produktion von sogenannten Typ-2-Zytokinen wie IL-4, IL-5, IL-6 und IL-10 zu stimulieren und die Produktion von Typ-1-Zytokinen wie IFN- γ , IL-2 und IL-12 zu hemmen (140, 141). Sowohl die Typ-1-, als auch die Typ-2-Immunantwort im ZNS wird von Astrozyten und Mikroglia repräsentiert. Hierbei werden die Typ-1 Zytokine (s.o.) vor allem von Mikroglia und die Typ-2-Zytokine von Astrozyten ausgeschüttet (140, 150). PG-E2 besitzt sowohl Typ-2-induzierende als auch Typ-1-hemmende Wirkungen (140, 141). Daher kann durch Hemmung der PG-E2-Synthese ein guter Erfolg in der Therapie von Erkrankungen mit fehlgesteuerter Immunantwort erreicht werden (142). Die Bildung von PG-E2 wird durch die Cyclooxygenase-2 (COX-2), einem Arachidonsäurederivat, stimuliert. Daher führt eine Hemmung der COX-2 auch zur Hemmung von PG-E2. Im ZNS ist COX-2 in für schizophrene Psychosen bedeutenden Zentren (z.B. Hippocampus) exprimiert.

In Studien konnten erhöhte Spiegel von PG-E2 bei Patienten mit schizophrenen Psychosen ebenso nachgewiesen werden (143), wie eine erhöhte Expression von

COX-2 (144). Die Hemmung von COX-2 scheint das Gleichgewicht zwischen Typ-1- und Typ-2-Immunantwort durch Hemmung von IL-6 und PG-E2 und Stimulation der Typ-1-Antwort wieder herzustellen (141, 145). Die Behandlung schizophrener Patienten mit Celecoxib und einem Neuroleptikum erbrachte sowohl einen therapeutischen Effekt im Sinne von Symptombesserung, als auch einen immunologischen Anstieg der Typ-1-Immunantwort in der Behandlungsgruppe. Besonders zu erwähnen ist außerdem die Verbesserung der Kognition der Patienten (146, 147, 148). Allerdings ist die Effizienz der Behandlung abhängig von der Dauer der Erkrankung. Eine antiinflammatorische Therapie ist laut Studienlage in den ersten Jahren nach Beginn der schizophrenen Erkrankung am erfolgreichsten. Diese Erkenntnisse konnten in Tierversuchen bestätigt werden (149).

Zusammenfassend kann man sagen, dass zwar verschiedene alternative Ansätze in der Therapie schizophrener Psychosen existieren, aber eine suffiziente, nachhaltige und kausal orientierte medikamentöse Therapie steht bislang noch aus.

1.3. Der Weg zur Nosologie schizophrener Psychosen

Bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts war man um eine nosologische Erfassung und Einordnung der schizophrenen Psychosen bemüht. Dabei waren und sind bis heute noch zwei unterschiedliche Klassifikationssysteme mit verschiedenen Ansätzen zu verzeichnen. Die Wurzeln des ersten Klassifikationssystems gehen auf Emil Kraepelin (1856-1926) zurück, der 1893 psychiatrische Erkrankungen prognostisch orientiert in exogene und endogene Psychosen einteilte. Innerhalb der endogenen Psychosen unterschied Kraepelin die Dementia praecox, eine als progredient fortschreitende und mit Defekten einhergehende Psychose, von dem manisch-depressiven Irresein, das er als phasisch verlaufend und potentiell heilbar beschrieb (151). Somit entstand eine prognostische Dichotomie. Doch Kraepelin selbst merkte bereits damals an, dass nicht alle Patienten der prognostisch ungünstigen Gruppe chronisch erkrankt blieben (152, 153).

Der Züricher Professor für Psychiatrie Eugen Bleuler (1857-1939) folgte Kraepelins Zweiteilung endogener Psychosen, ersetzte jedoch den Begriff der „Dementia praecox“

durch den Terminus „Schizophrenie“ (154). Der griechische Begriff (schizein: abspalten, phren: Zwerchfell, Seele) beinhaltet somit sowohl die Spaltung der Persönlichkeit als auch die Gefühlswelt der Patienten. Bleulers Hauptaugenmerk lag daher vornehmlich auf der Spaltung psychischer Funktionen. Er prägte die Begriffe Grundsymptome, die er bei den Formen der kraepelinschen Dementia praecox entdeckt hatte, und akzessorische Symptome wie Wahn, Halluzination und Störung des Ich-Erlebens (151).

Basierend auf dieser Einteilung differenzierte Kurt Schneider 1938 zwischen Symptomen ersten und zweiten Ranges. Dabei waren die Erstrangsymptome für die Diagnosestellung von entscheidender Bedeutung (157).

Mit der Einführung der „International Classification of Diseases“ (ICD) erreichte man in den siebziger Jahren erstmalig eine Vereinheitlichung der Krankheitsentitäten. Diese heute übliche Klassifikation fußt sowohl auf der dichotomen Einteilung Kraepelins als auch auf den symptomorientierten Lehren Bleulers und Schneiders, worin die prognostische Einschätzung an Bedeutung verlor (151).

Ein weiteres wichtiges Klassifikationssystem geht zurück auf Carl Wernicke (1848-1905), der in der Neurologie und der beschreibenden Psychiatrie tätig war. Er ging bei seiner Klassifikation der psychiatrischen Erkrankungen (155) vom Zustandsbild der Erkrankung aus, nicht von der Prognose. Er führte den Begriff der zyklischen Motilitätspsychose ein. Mit zyklisch bezeichnete er die bipolare Eigenschaft der Psychose, die von bewegungsarm bis hyperkinetisch reichen konnte. Die Bipolarität der Verwirrtheitspsychose beschrieb Wernicke mit den Bezeichnungen maniakalisch und akinetisch. Zudem prägte er die Begriffe der Angstpsychose und der Autopsychose (155).

Psychopathologische Auffälligkeiten begründete er durch die Sejunktionslehre, d.h. durch die Unterbrechung neuronaler Verbindungen, die wiederum zu Fehlfunktionen, wie bei der Motorik zu Hyper- oder Akinese, führten.

Karl Kleist (1879-1960), ebenfalls Neurologe und Psychiater und Schüler Wernickes,

verarbeitete Wernickes Lehre mit der von Kraepelin (156). Mit seinem Begriff der „Randpsychosen“ gliederte er diese aus der Zweiteilung Kraepelins aus. Diese „Randpsychosen“ erinnerten zwar vom Krankheitsbild her an Schizophrenien, nahmen jedoch laut Kleist einen günstigen und phasischen Verlauf. Er teilte sie in zyklische und paranoide Formen. Zu den zyklischen Formen zählte er die Verwirrtheits- und Motilitätspsychosen. Bei den paranoiden Formen unterteilte er die Angst- und Eingebungspsychose. Kleist stellte mit seiner Klassifikation eine Verbindung zwischen Zustandsformen bzw. Symptomkonstellationen und Verlauf her.

Karl Leonhard (1904-1988), ein Schüler von Karl Kleist, erarbeitete gemessen an den heutigen Schizophrenieklassifikationssystemen mit seiner Aufteilung der endogenen Psychosen eines der differenziertesten Systeme (159). Beeinflusst durch Carl Wernicke und Karl Kleist fußen Leonhards Ausführungen in großem Maße auf deren Auffassungen. Karl Leonhard, Professor für Psychiatrie in Erfurt und Berlin, hatte seinen Forschungsschwerpunkt in der klinischen Psychopathologie und Verlaufsforschung.

Basierend auf dem täglichen und intensiven Umgang mit den Patienten und einer statistischen Auswertung von 2965 Fällen entstand Leonhards Klassifikation der endogenen Psychosen (158). Durch detaillierte Quer- und Längsschnittuntersuchungen dieses großen Patientenkollektivs und durch die genaue Erfassung psychopathologischer Auffälligkeiten konnte ein solches Klassifikationssystem entstehen (161).

Leonhard konnte durch diese empirisch-klinische Vorgehensweise genau umschriebene Krankheitsbilder mit der speziellen Verlaufscharakteristik abgrenzen. Diagnostische Kriterien wurden genau festgelegt. Eine Diagnose der von ihm beschriebenen Erkrankungen konnte nur dann erfolgen, wenn alle Kriterien erfüllt waren. Somit setzte und setzt Leonhards Klassifikationssystem eine hoch operationalisierte Diagnostik voraus (161).

1.4. Die differenzierte Einteilung endogener Psychosen nach Karl Leonhard

Leonhard distanzierte sich von der Zweiteilung der endogenen Psychosen und unterteilte diese 1941 in fünf Hauptgruppen, die durch weitere Differenzierung vielfältige Einzel- und Unterformen ergaben. Er unterschied die monopolar phasische Psychosen, die manisch depressive Erkrankung und die zyklischen Psychosen, denen ein phasischer Verlauf mit vollständiger Remission der Phasen und fehlende Residualsymptomatik gemein ist, von den systematischen und unsystematischen Schizophrenien. Diese zeichnen sich durch einen ungünstigen Verlauf mit Residualsymptomatik aus (161).

Zu den monopolar phasischen Psychosen zählte er jene Erkrankungen, denen ein Gegenpol fehlt. Sie zeichnen sich durch fest umschriebene Zustandsbilder aus und neigen im Gegensatz zur manisch-depressiven Erkrankung weniger zur Periodizität, allerdings dauern die Phasen bis zur vollen Remission länger. Zu dieser Gruppe gehören die reine Melancholie, die reine Manie, die fünf Formen der reinen Depressionen und reinen Euphorien.

Davon abzugrenzen sind die zyklischen Psychosen, die Leonhard in Angst-Glücks-Psychose, Motilitätspsychose und Verwirrtheitspsychose einteilte. Ihnen wird eine geringe Erbllichkeit zugeschrieben. Bei der Angst-Glücks-Psychose unterscheidet man den Angstpol mit Misstrauen, Eigenbeziehungen, Trugwahrnehmungen mit teils schwerer Erregung und ängstlicher Spannung und den Glückspol mit Eingebungen, Erleuchtungs-, Glücks- und Beziehungsideen.

Bei der Verwirrtheitspsychose steht vor allem die Störung des Denkens im Vordergrund der Erkrankung. Dieses kann sowohl beschleunigt und inkohärent (Inkohärenz der Themenwahl oder abschweifende Themenwahl), als auch verlangsamt sein. Im Rahmen einer Verwirrtheitspsychose können verschiedene Zustandsbilder auftreten. Diese können vom Rededrang im erregten Stadium über Personenverkennungen bis hin zum Stupor, Ratlosigkeit und Mutismus im gehemmten Stadium reichen.

Bei der Motilitätspsychose kann man zwischen hyper- und akinetischen Phasen unterscheiden. Reaktiv- und Expressivbewegungen sind typisch für die Phase der Hyperkinese, in der jedoch der natürliche Bewegungsablauf stets erhalten bleibt. Der Pol der Akinese ist gekennzeichnet durch eine Starrheit der Haltung und Mimik, in der die Psychomotorik allgemein reduziert ist.

Unter dem Begriff der unsystematischen Schizophrenien subsumierte Leonhard die affektvolle Paraphrenie, die Kataphasie und die periodische Katatonie. Überschneidungen zwischen den Einzelformen treten gelegentlich auf. Den unsystematischen Schizophrenien ist eine hohe Erblichkeit und ein relativ später Beginn der Erkrankung gemein. Patienten mit einer affektvollen Paraphrenie zeichnen sich durch tiefe affektive Bindung ihrer Wahnideen aus. Wahn und Sinnestäuschungen (Phoneme und Körpersensationen), Erinnerungsverfälschungen, Personenverkennungen und Größenideen werden beschrieben. Im Verlauf der Erkrankung entwickelt sich zunächst ein ängstliches dann ein sogenanntes gereiztes Beziehungssyndrom. Die Kataphasie ist nach zwei Polen ausgerichtet. Es kommt zu Erregung und Hemmung im Denk- und Sprachablauf mit verworrenem Rededrang im erregten und mit mutistischem Verhalten und Denkhemmung im gehemmten Zustand. Kennzeichnend für diese Erkrankung sind Denkstörungen wie Zerfahrenheit, Kontaminationen und Inkohärenz sowie sprachliche Störungen wie Neologismen, Para- und Agrammatismus. Bei der periodischen Katatonie stehen sich ein hyper- und akinetischer Pol gegenüber. Diese können phasenhaft im Wechsel ineinander übergehen. Parakinesen, Stereotypien, Grimassieren, Ausdrucks- und Reaktivbewegungen treten auf. Eine gewisse Reizbarkeit der Patienten wird beschrieben. Im Verlauf der Erkrankung wird eine affektive Abstumpfung und eine deutliche Verlangsamung der Patienten beobachtet, die bis hin zu einer sogenannten Lahmheit und völligem Fehlen von Eigeninitiative führen kann.

Die systematischen Schizophrenien zeichnen sich durch einen einförmigen Verlauf mit schleichendem frühen Beginn und persistierendem Residualzustand aus. Ihnen wird eine geringe Erblichkeit zugeschrieben. Leonhard unterteilte diese Gruppe in Hebephrenien, die sich vor allem in starker Affektverflachung äußern, systematische Paraphrenien, deren Bild durch Wahnvorstellungen und Sinnestäuschungen geprägt ist

und systematische Katatonien, bei denen psychomotorische Erscheinungen im Vordergrund der Erkrankung stehen. Jede dieser drei Gruppen wird wiederum in Subgruppen eingeteilt. So werden nach Leonhard läppische, verschrobene, flache und autistische Hebephrenien unterschieden, denen allen eine affektive Abstumpfung und im fortgeschrittenen Stadium eine intellektuelle Leistungsminderung gemein ist. Die systematischen Katatonien werden in parakinetische, manierierte, proskinetische, negativistische, sprechbereite und sprachträge Katatonie unterteilt, die neben der Störung der Psychomotorik auch Wahnvorstellungen und Sinnestäuschungen aufweisen können. Systematische Paraphrenien, die Leonhard in hypochondrische, phonemische, inkohärente, phantastische, konfabulatorische und expansive Paraphrenien einteilt, gehen mit Sinnestäuschungen und Denkstörungen einher (158-161).

Die klinische Relevanz der Leonhard-Klassifikation erklärt sich aus der prognostischen Aussagekraft der fünf Hauptgruppen (161, 162). Beispielsweise ist bei den zykliden Psychosen wegen des günstigen Verlaufs keine neuroleptische Dauermedikation nötig, jedoch sind häufig sogenannte Phasenprophylaktika angezeigt. Daher können und müssen die zykliden Psychosen bezüglich der therapeutischen Strategien von schizophrenen Erkrankungen abgegrenzt werden.

Die Residualzustände der systematischen Schizophrenien sind medikamentös kaum beeinflussbar (163), starke Erregungszustände kann man durch Neuroleptikagabe eindämmen. Zur Prävention schwerster Ausprägungen der Erkrankung zeigten Studien bessere Ergebnisse bei der Anwendung von Sozio- bzw. Ergotherapie, als bei rein medikamentösen Therapien (161).

1.5. Untersuchung der immunologischen Pathogenese schizophrener Psychosen auf der Grundlage einer differenzierten Psychopathologie

Dass eine Dysregulation des Immunsystems für die Entstehung schizophrener Psychosen ursächlich ist, konnte bislang noch nicht definitiv belegt werden. Den teils widersprüchlichen Studienergebnissen könnte eine unzureichende klinische und psychopathologische Subklassifizierung der Patientengruppen zugrunde liegen.

Der in dieser Arbeit vertretene Ansatz geht davon aus, dass es sich bei den schizophrenen Psychosen nicht um eine einzelne Erkrankung, sondern um verschiedene Krankheitsentitäten handelt, die wiederum unterschiedlichen pathogenetischen Prinzipien unterliegen (10, 18, 35, 164).

In den meisten heutigen Studien werden Klassifikationssysteme angewandt (DSM IV, ICD-10), die eine Mindestzahl an Symptomen aus einem Katalog schizophrener Grund- und Zusatzsymptome fordern. Daraus ergibt sich eine Vielzahl von möglichen Symptomkonstellationen innerhalb einer schizophrenen Grundkategorie mit dem Vorteil einer guten Reliabilität auch unabhängig vom klinischen Ausbildungsstand des Untersuchers, jedoch mit unzureichender Validität der gestellten Diagnosen. Somit resultieren, wie oben erläutert, häufig inkonsistente und widersprüchliche Forschungsergebnisse (161).

Die Einteilung der endogenen Psychosen nach Karl Leonhard (158) stellt im Gegensatz dazu eine hoch differenzierte, nosologisch orientierte Krankheitsklassifikation dar. Sie zeichnet sich durch eine exakte Darstellung der diagnostischen Kriterien und durch eine Vielzahl von präzise voneinander abgegrenzten Krankheitsbildern mit spezifischer Verlaufscharakteristik aus. Die sehr genaue Charakterisierung der Syndrome kann durch Erfassung feinsten Unterschiede psychopathologischer Einzelbilder erreicht werden. Diese Diagnostik erfordert zwar eine gründliche Einarbeitung des Untersuchers, jedoch kann dadurch eine der differenziertesten Untergliederungen endogener Psychosen vorgenommen werden, die bei genügend klinischer Praxis des Untersuchers auch dem Anspruch der Reliabilität genügt (161, 170). Nicht nur die klinische Relevanz der Klassifikation, sondern auch die einfachere Erfassung klinisch homogener Entitäten erlaubt einen wichtigen Schritt zur Aufklärung der Pathogenese schizophrener Psychosen. Die Validität der Leonhard-Klassifikation konnte im Rahmen mehrerer Studien unterstrichen werden. So existieren klinisch-genetische, molekular-genetische (47, 165), epidemiologische (166, 167), elektrophysiologische (168) und radiologische (169) Untersuchungen, die eine ätiologische Verschiedenheit der diagnostischen Kriterien der Leonhard-Klassifikation unterstreichen und die Hypothese ihrer nosologischen Eigenständigkeit bekräftigen.

1.6. Fragestellung

Gegenstand dieser Arbeit ist daher der Vergleich ausgewählter Immunparameter in Serum und Liquor von Patienten mit schizophrenen und zykliden Psychosen gemäß der Leonhard-Klassifikation.

Hypothese ist, dass sich beim variablen Bild der zykliden Psychosen mit immer wiederkehrenden Manifestationen die Immunparameter im Vergleich zu den unsystematischen Schizophrenien, die überwiegend hereditärer Genese sind, und im Vergleich zu den systematischen Schizophrenien, die eher monomorph und monophasisch ablaufen, deutlich unterscheiden.

Ziel ist es, durch eine exakte Differenzierung der endogenen Psychosen, wie sie die Leonhard-Klassifikation bietet, eine mögliche Immunpathogenese bestimmter Formen endogener Psychosen belegen zu können.

2. Methode und Patientenkollektiv

2.1. Patientenerfassung

Gemäß der Fragestellung wurden Patienten gesucht, die eine Leonhard-Diagnose schizophrener oder zyklischer Psychosen erhalten hatten. Um eine Homogenität des Patientenkollektivs zu erreichen, wurden folgende **Einschlusskriterien** aufgestellt:

- gesicherte Leonhard-Diagnose der Patienten mit schizophrenen Psychosen (zyklische Psychosen, systematische Schizophrenien, unsystematische Schizophrenien)
- Liquorpunktion

Untersucht wurden stationäre Aufenthalte im Zeitraum von 1993 bis 2006.

2.2. Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden folgende Patienten:

- Patienten, die keiner Lumbalpunktion unterzogen worden waren
- Patienten, bei denen primär eine organische Ursache vorlag
- Patienten, die zwar eine Diagnose nach Leonhard erhalten hatten, bei denen aber der Beobachtungszeitraum zu kurz oder die Symptomatik nicht eindeutig genug beschrieben war

2.3. Datenerhebung

Bei der Rekrutierung der Probanden wurden zwei Wege beschritten:

In einem ersten Schritt wurden anhand der Aufenthalts- und Diagnosebücher des Zeitraumes zwischen März 1993 und September 2002 aus dem Archiv der Psychiatrischen Universitätsklinik Würzburg jene Patienten heraus gesucht, die eine ICD-10-Diagnose

aus dem schizophrenen Formenkreis erhalten hatten. Dieses Patientenkollektiv umfasste insgesamt 1258 Patienten. In einem nächsten Schritt wurden die Akten auf das Vorhandensein einer Leonhard-Diagnose und auf eine stattgehabte Lumbalpunktion überprüft. Nach Ausschluss der Patienten, die keine Leonhard-Diagnose erhalten hatten und keiner Lumbalpunktion unterzogen wurden, umfasste das Patientenkollektiv 91 Patienten. Diese Patientenakten wurden nun durch einen Psychiater, der mit der Leonhardklassifikation vertraut ist (BJ), zur Sicherung der Diagnose durchgesehen.

Nach diesem Schritt ergab sich eine Gruppengröße von 48 Patienten. Diese unterteilte sich in 25 Patienten mit zykliden Psychosen, 15 Patienten mit systematischen und 8 Patienten mit unsystematischen Schizophrenien.

Der zweite Weg zur Patientenrekrutierung erfolgte anhand der Aufzeichnungen des Liquorlabors der neurologischen Universitätsklinik. Diese Daten erstrecken sich im Zeitraum von Dezember 2003 bis Januar 2006 mit einem Umfang von insgesamt 156 Patienten. Unter diesen Patienten waren solche mit schizophrenen Psychosen, endogenen Depressionen und dementiellen Syndromen. Nach Ausschluss der Patienten, die weder eine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis noch eine Leonhard-Diagnose erhalten hatten und nach erneuter Aktenprüfung durch einen Psychiater, der mit der Leonhardklassifikation vertraut ist (BJ), wurde das Patientenkollektiv um 7 Patienten mit zykliden Psychosen, 6 Patienten mit systematischen Schizophrenien und 4 Patienten mit unsystematischen Schizophrenien erweitert. Somit waren zum Ende der Datenerhebung insgesamt 65 Patienten erfasst worden, davon 32 Patienten mit zykliden Psychosen, 21 mit systematischen Schizophrenien und 12 mit unsystematischen Schizophrenien. Nach endgültigem Einschluss der Krankenakten erfolgte die u.g. Aufnahme und Analyse der Parameter aus Blut und Liquor und die klinisch-biographische Analyse.

2.4. Hypothesengeleitete Analyse

Unter der Annahme, dass immunologische Prozesse maßgeblich an der Entstehung schizophrener Psychosen beteiligt sind, wurden immunologischen Parameter aus Liquor und Serum verglichen. Als Marker wurden die bei den Routinelaboranalysen untersuchten Entzündungsparameter Leukozyten, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP) sowie die Körpertemperatur am Aufnahme- und am Punktionstag erfasst. Als Liquorparameter wurden Zellzahl, Eiweiß, oligoklonale Banden, Liquor-Serum-Quotienten für alle drei Immunglobulinklassen und antikörperspezifische Indizes untersucht.

Mit diesen Parametern wurden die Gruppen der zyklischen Psychosen, der systematischen und unsystematischen Schizophrenien verglichen. Diese Parameter wurden hierbei hypothesengeleitet einer gesonderten Analyse unterzogen.

Folgende **Allgemeine Immunparameter** wurden erhoben:

- Leukozyten
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- C-reaktives Protein
- Körpertemperatur am Aufnahme- und am Punktionstag erfasst.

Im Einzelnen wurden bei jedem Patienten folgende **Laborparameter** erhoben:

Blut:

Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit, Hämoglobin, MCV, MCH, MCHC, Blutsenkungsgeschwindigkeit 1 und 2, CRP, TSH, T3, T4, Blutzucker, Albumin, IgG, IgM, IgA, Isoelektrische Fokussierung und Beurteilung, ACE, β -2-Mikroglobulin, Mumps-KBR, Mumps-IgG, Mumps-IgM, Masern-IgG, Masern-IgM, Masern HAT, Masern-KBR, Röteln-IgG, Röteln-IgM, HSV-KBR, HSV-IgG, HSV-IgM, HIV-EPN, HAV-Ak-gesamt, HAV-IgM, HBs-Ag, HBc-Ak gesamt, HCV-Ak, VZV-KBR, VZV-IgG, VZV-IgM, EBV-EBNA, EBV-IgG, EBV-IgM, FSME-IgG, FSME-IgM, Borrelien-IgM-Index-ELISA, Borrelien-IgG Index-ELISA, Borrelien-Immunoblot-IgM, Borrelien-Immunoblot-IgG, Borrelien-Immunoblot-IgG p65, 41,

Borrelie-HAT, Borrelie-IgG-EPN, Treponema pallidum-HAT, VDRL, Gonorrhoe-KBR, Toxoplasma-IgG Direkt-Agglutination, Toxoplasma-Sabin-Feldman-Test, Toxoplasma-KBR, Toxoplasma-IFT, Toxoplasma-IgM-Immunoblot, Toxoplasma-IgA-Immunoblot, Toxoplasma-Competition, ELFA-IgG, ELFA-IgG-Konzentration, ELFA-IgM, ELFA-IgM-indirekt, Histoplasma-KBR, Histoplasma-IE, Cryptokokken-Widal, Kryptokokken-Ag, Mycoplasma pneumoniae-KBR, Antistreptokokken DNase, Antistreptolysin-O, Adenoviren-KBR, Coxsackieviren-KBR, Coxsackieviren-NTT, ECHO-Viren-KBR, ECHO-Viren-NTT, CMV-KBR, CMV-IgG, CMV-IgM, Candida-KBR, Candida-HAT, Yersinien-ps. 1, Yersinien 03/09, Yersinien-IgG, Yersinien-IgA, Listerien-Widal O1/O4/H1/H4

Liquor:

Protein, Albumin, IgG, IgA, IgM, QAlbumin/1000, QIgG/1000, QIgA/1000, IgG-Index, Isoelektrische Fokussierung und Gesamtbeurteilung des Liquorbefundes, Liquorglukose, Liquorzellzahl, Erythrozythenzahl, ACE, β -2-Transferrin, Masern-IgG, Röteln-IgG, VZV-IgG, VZV-DNS, HSV-IgG, HSV-DNS, Enterovirus-RNA, Borrelie-Immunoblot-IgM, Borrelie-Immunoblot-IgG, Borrelie-Immunoblot-IgG -31, -34 und -65,

Treponema Pallidum p.T.-Titer, Treponema pallidum-HAT, VDRL, Toxoplasma Direkt-Agglutination IgG, Sabin-Feldman-Test, Toxoplasma-KBR, Toxoplasma Competition, Coxsackieviren-AK, ECHO-Viren-AK, FSME-IgG, Candida-HAT, Candida-KBR, Listerien-Widal -O1, -O4, -H1 und -H4

2.5. Erfassung klinisch-biographischer Daten

Ergänzend zur Erfassung immunologischer Parameter wurden bei jedem Patienten folgende epidemiologische Parameter erhoben:

- Geschlecht
- Alter
- Diagnose nach der Leonhard-Klassifikation
- Alter bei Lumbalpunktion
- Alter bei ersten psychiatrischen Symptomen
- Alter bei Erstdiagnose einer schizophrenen Psychose
- Anzahl und Dauer eventueller psychiatrisch-stationärer Voraufenthalte
- Vorerkrankungen ohne zerebrale Beteiligung: Voroperationen, Allgemeinerkrankungen
- Erkrankungen mit zerebraler Beteiligung: Schädel-Hirn-Traumata, Apoplex, Epilepsie, Borreliose, Multiple Sklerose
- infektiöse Vorerkrankungen
- psychopharmakotherapeutische Medikation: Neuroleptika, Benzodiazepine, Antidepressiva
- Berechnung der Neuroleptikadosis (Clozapinäquivalent) am Tage vor der Lumbalpunktion
- Gefäßrisikofaktoren: Fettstoffwechselstörung (Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie), Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas (Body Mass Index $>30\text{kg/m}^2$), Nikotinkonsum
- Suchtmittelkonsum: Rauchen, täglicher Zigarettenkonsum, regelmäßiger Alkoholkonsum, Konsum illegaler Drogen
- Allergien

Diese Daten wurden ebenfalls einer gesonderten Analyse unterzogen.

2.6. Statistische Methoden

Die vorliegenden Patientendaten wurden in Tabellen des Statistikprogramms SPSS Version 15.0. eingefügt und analysiert. Zur Beschreibung der Ergebnisse bzw. der erhobenen Werte wurden Mittelwerte und Standardabweichungen dieser Werte bestimmt. Als Testverfahren wurden folgende statistischen Berechnungen angewandt:

- Einfaktorielle ANOVA
Die Prozedur Einfaktorielle ANOVA führt eine einfaktorielle Varianzanalyse für eine quantitative abhängige Variable mit einer einzelnen (unabhängigen) Faktorvariablen durch. Dieses Verfahren ist eine Erweiterung des T-Tests bei zwei Stichproben.
- T-Test bei unabhängigen Stichproben
Im T-Test bei unabhängigen Stichproben werden die Mittelwerte von zwei Fallgruppen verglichen.
- Chi-Quadrat-Test
Im Chi-Quadrat-Test werden dichotome Werte verglichen.

Zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse wurden p-Werte berechnet. Aufgrund der durchgeführten Mehrfachtestungen verschiedener Merkmale ist statistisch gesehen ein Korrekturfaktor notwendig. Da bei den vorliegenden Berechnungen jedoch nur p-Werte $<0,01$ anstatt wie üblich $<0,05$ als signifikant bezeichnet wurden, verzichteten wir auf eine weitere Berechnung mittels Korrekturfaktor.

3. Ergebnisse

3.1. Hypothesengeleitete Vergleiche

Im Folgenden wurden einzelne immunologische Parameter der Erkrankungsgruppen (zykloide Psychosen, unsystematische Schizophrenien und systematische Schizophrenien) miteinander verglichen. Im Anschluss erfolgte die Gegenüberstellung der Parameter von Patienten mit zykliden Psychosen und mit schizophrenen Psychosen. In die Gruppe der schizophrenen Psychosen wurden Patienten mit systematischen und unsystematischen Schizophrenien subsummiert. Die Bestimmung der Signifikanzen erfolgte mittels einfaktorieller ANOVA, einer einfaktoriellen Varianzanalyse.

Die Erkrankungsgruppe der schizophrenen Psychosen entspricht der Zusammenfassung von unsystematischen und systematischen Schizophrenien, um bei dem Vergleich von schizophrenen Psychosen mit zykliden Psychosen ähnliche Gruppengrößen zu erhalten. Dennoch lagen nicht bei dem gesamten Probandenkollektiv alle Parameter vollständig vor, so dass teilweise eine Gesamtgruppengröße von unter $n=65$ auftritt.

3.1.1. Allgemeine Immunparameter

Tabelle 3: Daten zu den allgemeinen immunologischen Parametern

	zykloide Psychosen (n=32)	schizophrene Psychosen (n=33)*	systematische Schizophrenien (n=21)	unsystematische Schizophrenien (n=12)
Leukozytenzahl ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	8,13 ($\pm 3,72$)	7,36 ($\pm 3,01$)	6,95 ($\pm 2,25$)	8,08 ($\pm 4,19$)
	zykloide Psychosen (n=30)	schizophrene Psychosen (n=30)*	systematische Schizophrenien (n=19)	unsystematische Schizophrenien (n=11)
Blutsenkungsgeschwindigkeit Stunde 1 (BSG 1)	8,5 ($\pm 7,09$)	6,63 ($\pm 8,83$)	7,53 ($\pm 10,27$)	5,09 ($\pm 5,68$)
	zykloide Psychosen (n=29)	schizophrene Psychosen (n=30)*	systematische Schizophrenien (n=19)	unsystematische Schizophrenien (n=11)
Blutsenkungsgeschwindigkeit Stunde 2 (BSG 2)	21,21 ($\pm 16,43$)	17,37 ($\pm 19,69$)	18,89 ($\pm 22,46$)	14,73 ($\pm 14,27$)
	zykloide Psychosen (n=21)	schizophrene Psychosen (n=22)*	systematische Schizophrenien (n=13)	unsystematische Schizophrenien (n=9)
C-reaktives Protein (CRP)	0,52 ($\pm 1,89$)	0,13 ($\pm 0,45$)	0,06 ($\pm 0,12$)	0,23 ($\pm 0,69$)
	zykloide Psychosen (n=30)	schizophrene Psychosen (n=31)*	systematische Schizophrenien (n=19)	unsystematische Schizophrenien (n=12)
Körpertemperatur bei Aufnahme	36,45 ($\pm 0,60$)	36,44 ($\pm 0,54$)	36,35 ($\pm 0,62$)	36,57 ($\pm 0,36$)
	zykloide Psychosen (n=26)	schizophrene Psychosen (n=26)*	systematische Schizophrenien (n=14)	unsystematische Schizophrenien (n=12)
Körpertemperatur bei Lumbalpunktion	36,17 ($\pm 0,57$)	36,28 ($\pm 0,57$)	36,40 ($\pm 0,56$)	36,14 ($\pm 0,56$)

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Die statistische Auswertung der Leukozytenzahlen im peripheren Blut ergab weder einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen ($p=0,436$) noch zwischen zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen ($p=0,362$). Bei der Gegenüberstellung der Mittelwerte der Leukozytenzahlen zeigten Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 4).

Tabelle 4: Leukozytenzahlen bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern

	Raucher (n=22)	Nichtraucher (n=31)	
Leukozyten in $\times 10^3/\mu\text{l}$	8,32 ($\pm 3,26$)	6,69 ($\pm 2,71$)	$p=0,054$

Die Erkrankungsgruppen wurden bezüglich der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach der ersten Stunde (BSG 1) und nach der zweiten Stunde (BSG 2) miteinander verglichen. Hier zeigten die einzelnen Erkrankungsgruppen weder hinsichtlich der BSG 1 ($p=0,489$) noch der BSG 2 ($p=0,605$) einen signifikanten Unterschied. Auch bei der Gegenüberstellung der Patienten mit zykliden und schizophrenen Psychosen war weder hinsichtlich der BSG 1 ($p=0,370$) noch hinsichtlich der BSG 2 ($p=0,420$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorhanden.

Bezüglich des C-reaktiven Proteins (CRP) konnte sowohl bei der Gegenüberstellung der einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,634$) als auch bei der Gegenüberstellung von zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,359$) werden.

Bei dem Vergleich der Körpertemperatur bei stationärer Aufnahme (A) und der Körpertemperatur am Tag der Lumbalpunktion (L) ergaben sich weder signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,595$ (A) und $p=0,407$ (L)) noch zwischen zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen ($p=0,903$ (A) und $p=0,496$ (L)).

3.1.2. Serum-Immunparameter

Tabelle 5: Daten zu Serum-Immunparametern

	zykloide Psychosen (n=31)	schizophrene Psychosen (n=32)*	systematische Schizophrenien (n=21)	unsystematische Schizophrenien (n=11)
Seumalbumin in mg/dl	4339,65 (±432,66)	4383,53 (±434,96)	4375,09 (±424,42)	4399,65 (±475,16)
Serum-IgG in mg/dl	956,24 (±215,99)	1032,36 (±251,24)	1048,07 (±236,09)	1000,65 (±287,26)
	zykloide Psychosen (n=26)	schizophrene Psychosen (n=22)*	systematische Schizophrenien (n=16)	unsystematische Schizophrenien (n=6)
Serum-IgM in mg/dl	115,53 (±53,39)	114,30 (±56,86)	114,16 (±34,32)	114,67 (±99,06)
Serum-IgA in mg/dl	194,54 (±79,76)	206,60 (±73,16)	209,00 (±81,62)	200,17 (±49,24)

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Die statistische Auswertung des Serumalbumins ergab weder zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,913$) noch zwischen zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen ($p=0,690$) signifikante Unterschiede.

Der Vergleich des Serum-Immunglobulin G (Serum-IgG) erbrachte weder zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,385$) noch zwischen zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen ($p=0,212$) einen signifikanten Unterschied.

Bei der Gegenüberstellung der Werte des Serum-Immunglobulin M (Serum-IgM) der Erkrankungsgruppen konnte weder zwischen einzelnen Krankheitsgruppen ($p=0,997$) noch zwischen zykliden und schizophrenen Psychosen ($p=0,939$) ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die Gegenüberstellung des Serum-Immunglobulin A (Serum-IgA) erbrachte weder einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen ($p=0,842$) noch zwischen zykliden und schizophrenen Psychosen ($p=0,597$).

3.1.3. Liquor-Immunparameter

Tabelle 6: Daten zu Liquor-Immunparametern

	zykloide Psychosen (n=32)	schizophrene Psychosen (n=33)*	systematische Schizophrenien (n=21)	unsystematische Schizophrenien (n=12)
Liquor-Protein (P) in mg/dl	39,43 (±17,57)	41,90 (±17,96)	44,48 (±19,99)	37,38 (±13,33)
Liquor-Albumin (A) in mg/dl	24,46 (±11,42)	26,42 (±12,63)	28,24 (±14,13)	23,23 (±9,15)
Liquor-IgG in mg/dl	2,27 (±1,72)	2,79 (±1,27)	3,07 (±1,39)	2,28 (±0,87)
	zykloide Psychosen (n=22)	schizophrene Psychosen (n=16)*	systematische Schizophrenien (n=11)	unsystematische Schizophrenien (n=5)
Liquor-IgM in mg/dl	0,05 (±0,04)	0,04 (±0,03)	0,04 (±0,02)	0,04 (±0,04)
	zykloide Psychosen (n=25)	schizophrene Psychosen (n=20)*	systematische Schizophrenien (n=14)	unsystematische Schizophrenien (n=6)
Liquor-IgA in mg/dl	0,30 (±0,24)	0,31 (±0,16)	0,32 (±0,16)	0,30 (±0,17)
	zykloide Psychosen (n=31)	schizophrene Psychosen (n=33)*	systematische Schizophrenien (n=21)	unsystematische Schizophrenien (n=12)
Liquor-Zellzahl in x/µl	2,17 (±2,61)	1,61 (±1,33)	1,62 (±1,17)	1,58 (±1,65)

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Bei der Gegenüberstellung des Liquorproteins konnte weder ein signifikanter Unterschied der einzelnen Krankheitsgruppen ($p=0,470$) noch zwischen zykliden und schizophrenen Psychosen festgestellt werden ($p=0,447$).

Auch der Vergleich des Liquoralbumins erbrachte weder einen signifikanten Unterschied zwischen allen Erkrankungsgruppen ($p=0,420$) noch zwischen zykliden und schizophrenen Psychosen ($p=0,401$).

Die statistische Auswertung des Liquor-Immunglobulin G (IgG) ergab weder bei Gegenüberstellung der einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,345$) noch bei der Gegen-

überstellung von zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen ($p=0,816$) einen signifikanten Unterschied.

Der Vergleich des Liquor-Immunglobulin M (IgM) erbrachte weder zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,728$) noch zwischen zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen ($p=0,425$) einen signifikanten Unterschied.

Bei der Gegenüberstellung der Werte des Liquor-Immunglobulin A (IgA) konnte weder ein signifikanter Unterschied der einzelnen Krankheitsgruppen ($p=0,968$) noch zwischen zykliden und schizophrenen Psychosen festgestellt werden ($p=0,858$).

Hinsichtlich der Liquorzellzahlen konnte sowohl bei der Gegenüberstellung der einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,533$) als auch bei der Gegenüberstellung von zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,372$) werden.

3.1.4. Serum-Liquor-Quotienten

Tabelle 7: Daten zu den Serum-Liquor-Quotienten

	zykloide Psychosen (n=31)	schizophrene Psychosen (n=28)*	systematische Schizophrenien (n=19)	unsystematische Schizophrenien (n=9)
Serum-Liquor-Quotient Albumin in $x/10^3$	5,77 ($\pm 2,71$)	6,22 ($\pm 2,81$)	6,64 ($\pm 2,79$)	5,35 ($\pm 2,80$)
	zykloide Psychosen (n=29)	schizophrene Psychosen (n=24)*	systematische Schizophrenien (n=16)	unsystematische Schizophrenien (n=8)
Serum-Liquor-Quotient IgG in $x/10^3$	2,77 ($\pm 1,40$)	2,96 ($\pm 1,55$)	3,11 ($\pm 1,54$)	2,66 ($\pm 1,62$)
	zykloide Psychosen (n=24)	schizophrene Psychosen (n=13)*	systematische Schizophrenien (n=8)	unsystematische Schizophrenien (n=5)
Serum-Liquor-Quotient IgA in $x/10^3$	1,45 ($\pm 1,03$)	1,59 ($\pm 1,06$)	1,70 ($\pm 1,15$)	1,40 ($\pm 0,98$)

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Bei der statistischen Auswertung der Serum-Liquor-Quotienten für Albumin (Q-Albumin) konnte weder ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen ($p=0,427$) noch zwischen zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen festgestellt werden ($p=0,392$).

Die Gegenüberstellung der Serum-Liquor-Quotienten für Immunglobulin G (Q IgG) ergab sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen ($p=0,697$) noch zwischen zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen ($p=0,488$).

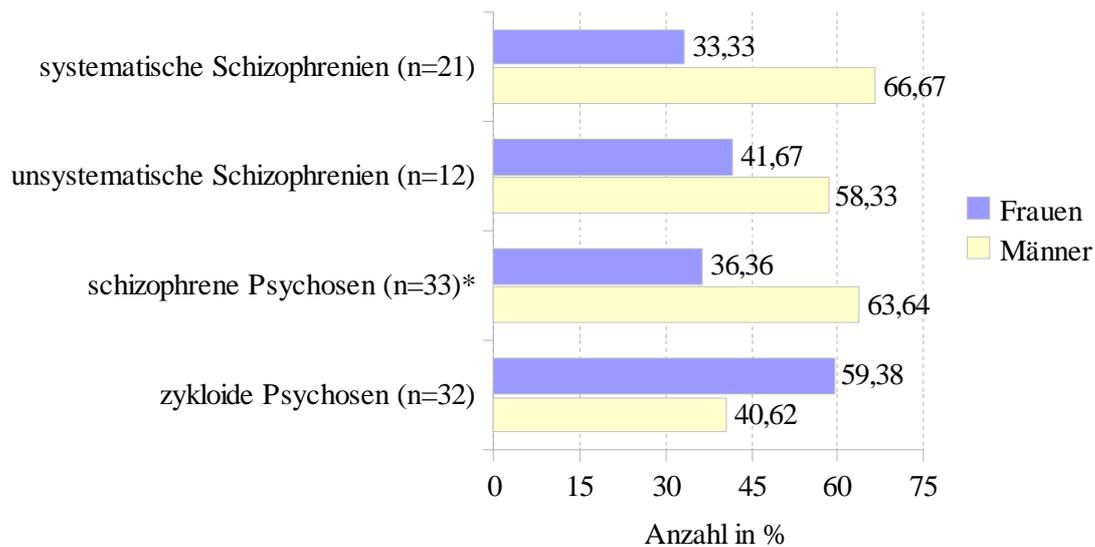
Auch der Vergleich der Serum-Liquor-Quotienten für Immunglobulin A (Q IgA) erbrachte weder einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,826$) noch zwischen zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen ($p=0,514$).

3.2. Klinisch-biographische Ergebnisse

Im Folgenden wurden einzelne anamnestische Parameter der Erkrankungsgruppen (zykloide Psychosen, unsystematische Schizophrenien und systematische Schizophrenien) miteinander verglichen. Die Bestimmung der statistischen Signifikanz erfolgte mittels einfaktorieller ANOVA. Bei signifikanten Unterschieden einzelner Merkmale wurden anschließend T-Tests zur Signifikanzbestimmung zwischen einzelnen Erkrankungsgruppen durchgeführt. Eine Ausnahme bildete die Analyse des Merkmals „Geschlecht“. Hier erfolgte die Signifikanzbestimmung durch den Chi-Quadrat-Test.

3.2.1. Geschlecht

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung

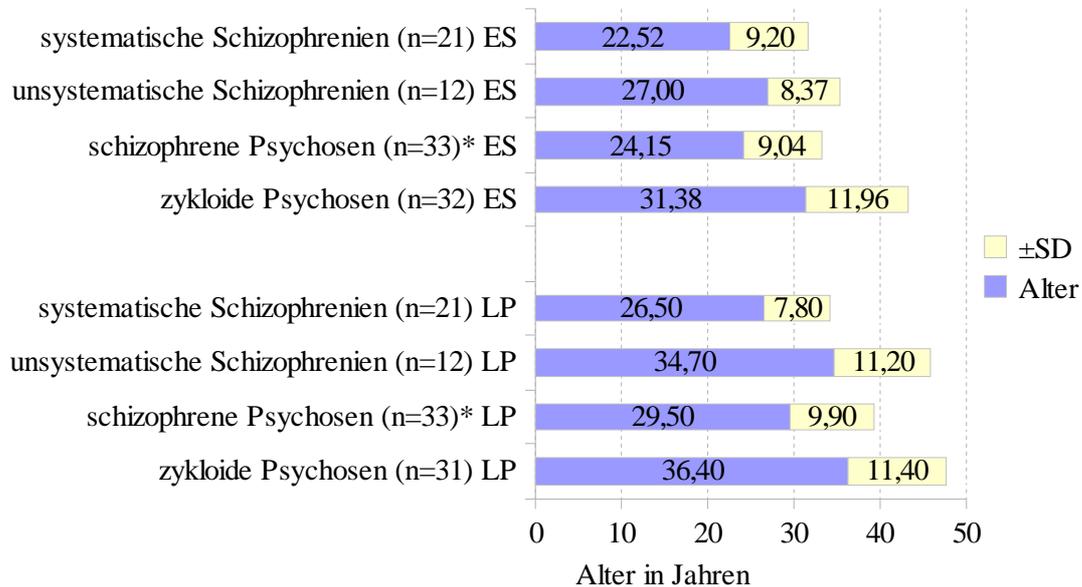


*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Die Signifikanz wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson bestimmt. In keiner der Erkrankungsgruppen konnte eine signifikante Geschlechtsprävalenz festgestellt werden ($p=0,160$). Auch die Gruppen der zyklischen und schizophrenen Psychosen unterschieden sich hinsichtlich der Geschlechtsverteilung nicht signifikant voneinander ($p=0,063$).

3.2.2. Alter bei Erstersymptomatik und Alter bei Lumbalpunktion

Abbildung 2: Alter bei Erstersymptomatik (ES) und Alter bei Lumbalpunktion (LP)



*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Das Alter bei Erstersymptomatik (ES) und bei Lumbalpunktion (LP) wurde mit den Erkrankungsgruppen verglichen. Nach Durchführung einer einfaktoriellen ANOVA war die Gruppe der zykliden Psychosen hinsichtlich des Alters bei Erstersymptomatik im Vergleich zu den übrigen Erkrankungsgruppen grenzwertig signifikant erhöht ($p=0,015$). Das Alter bei Lumbalpunktion war bei den Patienten mit zykliden Psychosen im Vergleich zu den übrigen Erkrankungsgruppen signifikant höher ($p=0,008$).

Tabelle 8: Signifikanzen zu „Alter bei Erstersymptomatik und Alter bei Lumbalpunktion“

Erstersymptomatikalalter	Unsystematische Schizophrenien n=12	Systematische Schizophrenien n=21	*schizophrene Psychosen n=33
Zykloide Psychosen n=32	0,252	0,006	0,008
Lumbalpunktionsalter	Unsystematische Schizophrenien n=12	Systematische Schizophrenien n=21	*schizophrene Psychosen n=33
Zykloide Psychosen n=31	0,651	0,001	0,011

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Tabelle 8 zeigt die signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen hinsichtlich der Merkmale „Alter bei Erstersymptomatik“ und „Alter bei Lumbalpunktion“ nach Durchführung von T-Tests.

3.2.3. Stationäre Voraufenthalte

Da das Datum bei Lumbalpunktion der Zeitpunkt war, von dem aus die anamnestischen Daten erhoben wurden, galten alle Aufenthalte in einer psychiatrischen Klinik, die vor der Lumbalpunktion erfolgten, als Voraufenthalte. Nach Durchführung einer ein-faktoriellen Varianzanalyse konnte keine signifikant höhere Anzahl an stationären Aufenthalten in einer der Erkrankungsgruppen festgestellt werden ($p=0,054$). Auch bei der Gegenüberstellung nur derer Patienten, die tatsächlich stationäre Voraufenthalte in der Anamnese vorzuweisen hatten, zeigte sich in keiner der Gruppen eine signifikant erhöhte Anzahl an Voraufenthalten ($p=0,287$). Die Dauer der Aufenthalte nur bei den Patienten mit Vorhospitalisierungen erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 9: Anzahl und Dauer der Vorspitalisierungen

Erkrankung		Voraufenthalte	Aufenthalt 1 in Wochen	Aufenthalt 2 in Wochen	Aufenthalt 3 in Wochen
Signifikanzen		p=0,287	p=0,025	p=0,223	p=0,189
Zykloide Psychosen	Mittelwert n SD±	2,67 15 2,23	6,08 12 4,50	4,31 13 4,57	2,08 13 2,96
Unsystematische Schizophrenien	Mittelwert n SD±	1,00 3 0,00	13,67 3 11,68	0,00 3 0,00	0,00 3 0,00
Systematische Schizophrenien	Mittelwert n SD±	1,60 5 0,55	1,60 5 1,34	2,00 5 3,39	0,00 5 0,00

In Tabelle 9 wurden die Mittelwerte der Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen vor Lumbalpunktion derer Patienten verglichen, bei denen in der Anamnese Aufenthalte in einer psychiatrischen Klinik vorlagen.

3.2.4. Häusliche Vormedikation mit Psychopharmaka

Tabelle 10: Psychopharmakotherapeutische Vormedikation

	zykloide Psychosen	schizophrene Psychosen *	systematische Schizophrenien	unsystematische Schizophrenien
Vormedikation mit Neuroleptika (Patienten in %)	43,75 (±50,4)	45,45(±50,57)	38,10 (±49,76)	58,33 (±51,49)
Chlorpromazin-äquivalente	324,85 (±299,44)	249,87 (±240,12)	192,75 (±221,96)	349,83 (±247,03)
Vormedikation mit Benzodiazepinen (Patienten in %)	28,13 (±45,68)	15,15(±36,41)	14,29 (±35,86)	16,67 (±38,93)
Vormedikation mit Antidepressiva (Patienten in %)	34,38 (±48,26)	9,09(±29,19)	4,76 (±21,82)	16,67 (±38,93)

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Weder die einzelnen Patientengruppen untereinander ($p=0,539$) noch die Krankheitsgruppen der zykliden und schizophrenen Psychosen ($p=0,892$) wiesen hinsichtlich der häuslichen Medikation mit Neuroleptika einen signifikanten Unterschied auf. Im Anschluss wurde die kumulative Dosis der Medikation mit Neuroleptika am Tag vor der Lumbalpunktion berechnet und das sogenannte Chlorpromazinäquivalent bestimmt. Hierbei konnte weder ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,151$) noch zwischen zykliden und schizophrenen Psychosen festgestellt werden ($p=0,272$).

Die Zahl der Patienten, die als häusliche Medikation Benzodiazepine erhielten, unterschied sich weder zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,452$), noch zwischen zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen ($p=0,209$) signifikant voneinander.

Ebenso waren in keiner der einzelnen Erkrankungsgruppen signifikant mehr Patienten mit antidepressiver Medikation versorgt ($p=0,033$). Im Vergleich zwischen zykliden und schizophrenen Psychosen wurden Patienten mit zykliden Psychosen grenzwertig häufiger antidepressiv therapiert ($p=0,013$).

Tabelle 11: Psychopharmakotherapeutische Vormedikation bei Vorhospitalisierten

	zykloide Psychosen	schizophrene Psychosen *	systematische Schizophrenien	unsystematische Schizophrenien
Vormedikation mit Neuroleptika (Patienten in %)	60,00 (±50,07)	25,00 (±46,29)	20,00 (±44,72)	33,33 (±57,73)
Chlorpromazin-äquivalente	306,19 (±299,61)	330,23 (±308,52)	306,76 (±354,38)	369,33 (±279,86)
Vormedikation mit Benzodiazepinen (Patienten in %)	40,00(±50,71)	12,50 (±35,36)	0,00 (±0,00)	33,33 (±57,73)
Vormedikation mit Antidepressiva (Patienten in %)	40,00(±50,71)	12,50 (±35,36)	0,00 (±0,00)	33,33 (±57,73)

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

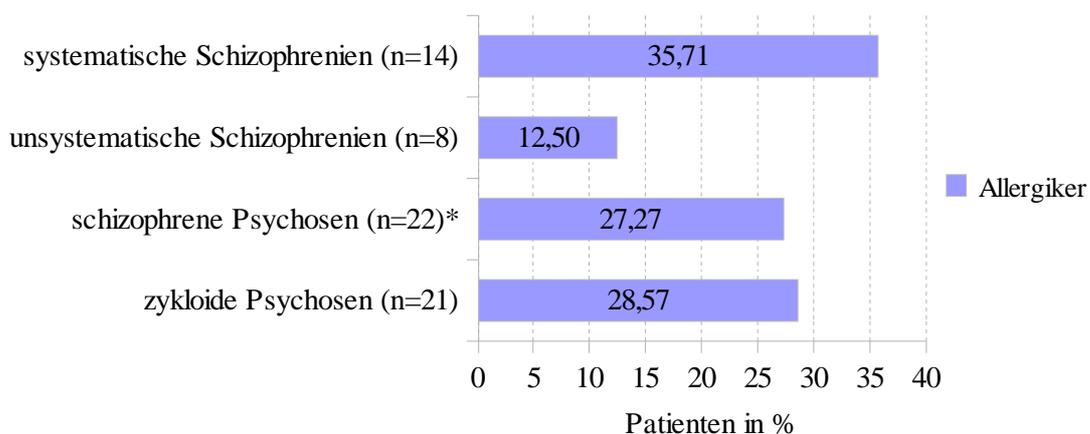
Bei der Gegenüberstellung der vorhospitalisierten Patienten, die Neuroleptika erhalten hatten, war der Prozentsatz an Patienten mit neuroleptischer Vormedikation weder in einer der einzelnen Krankheitsgruppen ($p=0,288$) noch zwischen zykliden und schizophrenen Psychosen ($p=0,120$) signifikant höher. Im Anschluss wurde die kumulative Dosis der Medikation mit Neuroleptika am Tag vor der Lumbalpunktion berechnet und das sogenannte Chlorpromazinäquivalent bestimmt. Hierbei konnte weder ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,948$) noch zwischen zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen festgestellt werden ($p=0,860$).

Die Zahl der Patienten, die häuslich Benzodiazepine erhielten, unterschied sich weder zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ($p=0,267$), noch zwischen zykliden und schizophrenen Psychosen ($p=0,188$) signifikant voneinander.

In keiner der einzelnen Erkrankungsgruppen waren signifikant mehr Patienten mit antidepressiver Medikation ($p=0,267$). Auch bei der Gegenüberstellung von zykliden und schizophrenen Psychosen waren in keiner der beiden Gruppen signifikant mehr Patienten antidepressiv therapiert worden ($p=0,188$).

3.2.5. Allergien

Abbildung 4: Allergiker



*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Es wurde die Anzahl der Allergiker der einzelnen Erkrankungsgruppen verglichen.

Keine der Erkrankungsgruppen unterschied sich bezüglich der Anzahl an Patienten mit Allergien signifikant von den übrigen ($p=0,523$). Auch bei der Gegenüberstellung von zykliden und schizophrenen Psychosen hinsichtlich dieses Merkmals wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,927$).

3.2.6. Gefäßrisikofaktoren und Substanzabusus

Tabelle 12: Gefäßrisikofaktoren und Substanzmissbrauch

	zykloide Psychosen (n=31)	schizophrene Psychosen (n=33)*	systematische Schizophrenien (n=21)	unsystematische Schizophrenien (n=12)
Gefäßrisikofaktoren (Patienten in %)	48,39	66,67	66,67	66,67
	zykloide Psychosen (n=30)	schizophrene Psychosen (n=29)*	systematische Schizophrenien (n=18)	unsystematische Schizophrenien (n=11)
Body Mass Index (BMI) in kg/m²	25,87(±4,73)	22,53(±4,78)	22,58(±5,16)	22,45(±4,22)
	zykloide Psychosen (n=24)	schizophrene Psychosen (n=29)*	systematische Schizophrenien (n=18)	unsystematische Schizophrenien (n=11)
Rauchen (Patienten in %)	20,83	58,62	61,11	54,55
	zykloide Psychosen (n=26)	schizophrene Psychosen (n=30)*	systematische Schizophrenien (n=18)	unsystematische Schizophrenien (n=12)
Alkoholkonsum (Patienten in %)	15,38	43,33	33,33	58,33
	zykloide Psychosen (n=26)	schizophrene Psychosen (n=31)*	systematische Schizophrenien (n=19)	unsystematische Schizophrenien (n=12)
Drogenkonsum (Patienten in %)	3,85	25,81	31,58	16,67

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Es wurde die Anzahl der Patienten (in Prozent) bestimmt, bei denen Gefäßrisikofaktoren nachweisbar waren. Lag einer der unter 2.5. erläuterten Risikofaktoren vor, so

galt das Merkmal als vorhanden. Keine der Erkrankungsgruppen unterschied sich bezüglich der Anzahl an Patienten mit Gefäßrisikofaktoren signifikant von den übrigen ($p=0,346$). Auch bei der Gegenüberstellung von zykliden und schizophrenen Psychosen hinsichtlich dieses Merkmals wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,143$).

Die Erkrankungsgruppen wurden bezüglich des Body Mass Index (BMI) gegenübergestellt. Die einzelnen Erkrankungsgruppen unterschieden sich hierbei nicht signifikant voneinander ($p=0,028$), jedoch lag in der Gruppe der zykliden ein im Vergleich zu den schizophrenen Psychosen signifikant höherer BMI-Wert vor ($p=0,007$).

Tabelle 13: Signifikanzen zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen-BMI

	unsystematische Schizophrenien n=12	systematische Schizophrenien n=21	schizophrene Psychosen n=33
zykloide Psychosen n=30	0,023	0,035	0,007

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Tabelle 13 zeigt die einzelnen Signifikanzen für das Merkmal BMI nach Durchführung von T-Tests. Lediglich die Gegenüberstellung von zykliden und schizophrenen Psychosen erbrachte signifikante Unterschiede hinsichtlich des BMI-Wertes.

Tabelle 14: Signifikanzen zu „Rauchen“

	Unsystematische Schizophrenien n=11	Systematische Schizophrenien n=18	schizophrene Psychosen n=29
Zykloide Psychosen n=24	0,048	0,007	0,005

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Die Anzahl der Patienten, die Raucher waren, wurde gegenübergestellt. Zwar war die Gruppe der zykliden Psychosen im Vergleich zu den unsystematischen und systematischen Schizophrenien jene Gruppe mit dem geringeren Raucheranteil, jedoch konnte lediglich ein Trend zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen nachgewiesen werden ($p=0,018$). Tabelle 14 zeigt die einzelnen Signifikanzen zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen nach Durchführung von T-Tests. Hiernach war in der Gruppe der

schizophrenen Psychosen und der systematischen Schizophrenien ein signifikant höherer Raucheranteil als in der Gruppe der zykliden Psychosen.

Abschließend wurden die Erkrankungsgruppen bezüglich eines möglichen Drogen- und Alkoholkonsums gegenübergestellt. Eine nähere Quantifizierung über die Menge und die Häufigkeit des Konsums konnte anhand inkonsistenter Aktenlage nicht erfolgen. Es wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen in der Krankenakte in dem Anamnesebogen ein Konsum dieser Substanzen angegeben wurde.

Hinsichtlich des Alkoholkonsums wurde die Anzahl an Patienten verglichen, die in der Anamneseerhebung angegeben hatten, regelmäßig Alkohol zu konsumieren. Nach statistischer Datenanalyse zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den Erkrankungsgruppen ($p=0,025$).

Im Anschluss wurde die Anzahl an Patienten (in Prozent), die regelmäßig illegale Drogen konsumierten, verglichen. Bezüglich dieses Merkmals zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Erkrankungsgruppen ($p=0,041$).

Tabelle 15: Daten zu Alkohol- und Drogenkonsum

Alkoholkonsum	Unsystematische Schizophrenien n=12	Systematische Schizophrenien n=18	*schizophrene Psychosen n=30
Zykloide Psychosen n=26	0,006	0,170	0,023
Drogenkonsum	Unsystematische Schizophrenien n=12	Systematische Schizophrenien n=21	*schizophrene Psychosen n=33
Zykloide Psychosen n=31	0,182	0,010	0,023

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

In Tabelle 15 sind die einzelnen Signifikanzen bezüglich des regelmäßigen Alkohol- und Drogenkonsums zwischen den Erkrankungsgruppen nach Durchführung von T-Tests dargestellt. Hiernach war in der Gruppe der schizophrenen Psychosen und der unsystematischen Schizophrenien ein signifikant höherer Anteil an regelmäßigen Alkoholkonsumenten als in der Gruppe der zykliden Psychosen.

Bei Analyse des Merkmals „Drogenkonsum“ zeigte sich ein signifikant erhöhter Konsumentenanteil in der Gruppe der systematischen Schizophrenien im Vergleich zu

der Gruppe der zykliden Psychosen.

3.3. Gegenüberstellung ausgewählter Parameter bei Ersthospitalisierten

Gemäß der Hypothese, dass immunologische Prozesse an der Pathogenese schizophrener Psychosen beteiligt sind, wurden in einem nächsten Arbeitsschritt nur jene Patienten gegenübergestellt, bei denen eine Ersthospitalisierung vorlag, um mögliche akute Veränderungen in Serum und Liquor zu verdeutlichen.

Tabelle 16: Zeit zwischen Erstsymptomatik und Lumbalpunktion Vergleich der Erkrankungen

	zykloide Psychosen (n=16)	schizophrene Psychosen (n=25)*	systematische Schizophrenien (n=16)	Unsystematische Schizophrenien (n=9)
Zeit zwischen Erstsymptomatik und Lumbalpunktion in Jahren	1,56 (±3,27)	5,40 (±7,15)	4,13 (±6,06)	7,67 (±8,67)

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Die Gegenüberstellung der Erkrankungsgruppen hinsichtlich der Zeitspanne zwischen Erstsymptomatik und Lumbalpunktion (Tabelle 16), konnte mittels einfaktorierter ANOVA kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p=0,056).

3.3.1. Vergleich allgemeiner Laborparameter bei Ersthospitalisierten

Um mögliche signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen in frühen Stadien der Erkrankung herauszuarbeiten, wurden im Folgenden lediglich ersthospitalisierte Patienten gegenübergestellt. Hierfür wurden Immunparameter aus Liquor (Liquorprotein, Liquorzellzahl, Liquor-IgG, Liquor-IgA und Liquor-IgM) und allgemeine periphere Immunparameter (Körpertemperatur bei Lumbalpunktion, BSG 1 und 2 und C-reaktives Protein) ausgewählt (Tabelle 17 und 18). Hinsichtlich dieser Merkmale konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 18).

Tabelle 17: Gegenüberstellung ausgewählter Liquorparameter und peripherer Parameter bei ersthospitalisierten Patienten

	zykloide Psychosen (n=14)	schizophrene Psychosen* (n=20)	systematische Schizophrenien (n=11)	unsystematische Schizophrenien (n=9)
Temperatur in °C am Tag der LP	36,11 (±0,588)	36,31 (±0,614)	36,38 (±0,613)	36,21 (±0,639)
	zykloide Psychosen (n=17)	schizophrene Psychosen* (n=24)	systematische Schizophrenien (n=15)	unsystematische Schizophrenien (n=9)
Liquorprotein in mg/dl	38,24 (±18,163)	45,53 (±18,926)	50,33 (±19,592)	37,52 (±15,577)
Liquor-IgG in mg/dl	2,55 (±1,327)	3,13 (±1,259)	3,55 (±1,251)	2,41 (±0,949)
	zykloide Psychosen (n=13)	schizophrene Psychosen* (n=16)	systematische Schizophrenien (n=12)	unsystematische Schizophrenien (n=4)
Liquor-IgA in mg/dl	0,325 (±0,285)	0,326 (±0,152)	0,316 (±0,153)	0,355 (±0,1667)
	zykloide Psychosen (n=12)	schizophrene Psychosen* (n=13)	systematische Schizophrenien (n=10)	unsystematische Schizophrenien (n=3)
Liquor-IgM in mg/dl	0,052 (±0,054)	0,035 (±0,022)	0,037 (±0,023)	0,0267 (±0,021)
	zykloide Psychosen (n=16)	schizophrene Psychosen* (n=25)	systematische Schizophrenien (n=16)	unsystematische Schizophrenien (n=9)
Liquorzellzahl in x/µl	3,625 (±4,955)	2,533 (±2,291)	3,229 (±2,541)	1,296 (±0,982)
	zykloide Psychosen (n=16)	schizophrene Psychosen* (n=22)	systematische Schizophrenien (n=14)	unsystematische Schizophrenien (n=8)
BSG 1 in mm/h	7,44 (±7,456)	5,23 (±5,485)	6,00 (±6,633)	3,87 (±2,295)
BSG 2 in mm/h	18,13 (±16,512)	14,59 (±13,088)	15,79 (±15,283)	12,50 (±8,502)
	zykloide Psychosen (n=14)	schizophrene Psychosen* (n=17)	systematische Schizophrenien (n=9)	unsystematische Schizophrenien (n=8)
CRP in mg/dl	0,698 (±2,322)	0,047 (±0,109)	0,089 (±0,139)	0,00 (±0,00)

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

Tabelle 18: p-Werte nach Durchführung einer einfaktoriellen Anova

Laborparameter	p- Werte Vergleich aller drei Erkrankungsgruppen	p-Werte zykloide Psychosen vgl. schizophrene Psychosen*
Temperatur bei LP	0,540	0,354
Liquorprotein	0,126	0,224
Liquor-IgG	0,039	0,165
Liquor-IgA	0,956	0,990
Liquor-IgM	0,571	0,316
Liquorzellzahl	0,268	0,339
BSG1	0,445	0,299
BSG 2	0,679	0,466
CRP	0,527	0,256

*schizophrene Psychosen (unsystematische und systematische Schizophrenien)

3.3.2. Vergleich allgemeiner Laborparameter bei ersthospitalisierten Patienten mit und ohne neuroleptische Vormedikation

Die Gruppe der ersthospitalisierten Patienten wurde in zwei Untergruppen: eine Patientengruppe ohne und eine Patientengruppe mit neuroleptischer Vormedikation aufgeteilt, um mögliche neuroleptikainduzierte Veränderungen der Laborparameter feststellen zu können (Tabelle 19). Hinsichtlich dieser Parameter zeigten sich zwischen den beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 20).

Tabelle 19: Gegenüberstellung der Laborparameter bei Patienten mit und ohne neuroleptische Vormedikation

	Neuroleptikamedikation (n=27)	ohne Neuroleptikamedikation (n=7)
Temperatur in °C am Tag der LP	36,18 (±0,563)	36,39 (±0,765)
	Neuroleptikamedikation (n=32)	ohne Neuroleptikamedikation (n=9)
Liquorprotein in mg/dl	40,66 (±18,195)	49,08 (±20,263)
Liquor-IgG in mg/dl	2,74 (±1,277)	3,40 (±1,341)
	Neuroleptikamedikation (n=25)	ohne Neuroleptikamedikation (n=4)
Liquor-IgA in mg/dl	0,326 (±0,231)	0,323 (±0,124)
	Neuroleptikamedikation (n=21)	ohne Neuroleptikamedikation (n=4)
Liquor-IgM in mg/dl	0,041 (±0,044)	0,050 (±0,029)
	Neuroleptikamedikation (n=32)	ohne Neuroleptikamedikation (n=9)
Liquorzellzahl in x/µl	3,135 (±3,929)	2,333 (±1,236)
	Neuroleptikamedikation (n=31)	ohne Neuroleptikamedikation (n=7)
BSG 1 in mm/h	6,90 (±6,784)	2,86 (±2,478)
BSG 2 in mm/h	18,06 (±15,150)	7,29 (±6,499)
	Neuroleptikamedikation (n=26)	ohne Neuroleptikamedikation (n=5)
CRP in mg/dl	0,400 (±1,708)	0,034 (±0,076)

Tabelle 20: p-Werte Vergleich von Patienten mit und ohne Neuroleptikavormedikation

Laborparameter	p- Werte
Temperatur bei LP	0,433
Liquorprotein	0,238
Liquor-IgG	0,183
Liquor-IgA	0,979
Liquor-IgM	0,714
Liquorzellzahl	0,552
BSG1	0,132
BSG 2	0,076
CRP	0,640

4. Diskussion

Verschiedene Arbeiten haben sich mit der Thematik der Dysregulation des Immunsystems als Entstehungsursache schizophrener Psychosen beschäftigt. Es besteht jedoch wie unter 1.2. bis 1.6. erläutert eine inkonsistente Datenlage. Den teils widersprüchlichen Studienergebnissen könnte eine unzureichende klinische und psychopathologische Subklassifizierung der Patientengruppen zugrunde liegen.

Der in dieser Arbeit vertretene Ansatz geht davon aus, dass es sich bei den schizophrenen Psychosen nicht um eine einzelne Erkrankung, sondern um verschiedene Krankheitsentitäten handelt, die wiederum unterschiedlichen pathogenetischen Prinzipien unterliegen. Unter der Annahme, dass sich die zykliden Psychosen hinsichtlich der Immunparameter von den schizophrenen Psychosen unterscheiden, wurden in der vorliegenden Arbeit ausgewählte Immunparameter in Serum und Liquor von Patienten mit schizophrenen und zykliden Psychosen gemäß der Leonhard-Klassifikation verglichen, um durch eine möglichst exakte Differenzierung der endogenen Psychosen, wie sie die Leonhard-Klassifikation bietet, die Immunpathogenese bestimmter Formen endogener Psychosen belegen zu können.

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1. Retrospektiver Ansatz

Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit allen damit verbundenen Vor- und Nachteilen.

Es war zwar möglich anhand der Krankenakten und Krankengeschichten ein großes Patientenkollektiv relativ genau zu filtern, um jene Patienten herauszufinden, die durch die Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden konnten. Jedoch war die ursprüngliche Dokumentation der behandelnden Ärzte und des Pflegepersonals nicht auf eine spätere wissenschaftliche Bearbeitung ausgerichtet, so dass aus der unterschiedlichen Schwerpunktsetzung eine Heterogenität in Dokumentation und Aufzeichnung resultierte, die unter anderem den Verlaufsberichten, Vermerken der Kurvendokumentation und den Arztbriefen entnommen wurden. Dies wurde

beispielsweise bei den anamnestischen Parametern deutlich, bei denen einzelne Parameter nicht bei jedem Patienten erhoben werden konnten. Genau hierdurch war die Gefahr einer systematischen oder zufälligen Verzerrung (Bias) gegeben, die nur durch einen prospektiven Ansatz hätte vermieden werden können.

Die Anwendung des Klassifikationssystems nach Leonhard komplizierte die retrospektive Untersuchung, da Patienten gesucht wurden, die sowohl eine Diagnose nach ICD-10 als auch nach der Leonhard-Klassifikation erhalten hatten. Somit wurde das ursprüngliche Patientenkollektiv der Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie deutlich minimiert. Eine weitere Verkleinerung des ursprünglichen Patientenkollektivs erfolgte durch die Aufstellung des Einschlusskriteriums der Lumbalpunktion. Es wurden somit nur Patienten in die Studie aufgenommen, die während des stationären Aufenthaltes einer Lumbalpunktion unterzogen wurden.

4.1.2. Stichproben

Die Begrenzung der Aussagekraft der Studie liegt in der Größe der Stichproben, die zum einen auf die Seltenheit bestimmter Erkrankungsformen nach der Leonhard-Klassifikation und zum anderen auf das Einschlusskriterium einer Lumbalpunktion während des stationären Aufenthaltes zurückzuführen ist.

Mit 32 Patienten mit zyklischen Psychosen, 12 Patienten mit unsystematischen Schizophrenien, 21 Patienten mit systematischen Schizophrenien konnten keine homogenen Gruppengrößen gebildet werden, so dass der Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit erlaubt. Um dennoch eine Vergleichbarkeit mit homogenen Gruppengrößen zu gewährleisten, wurden bei den Berechnungen Patienten mit systematischen Schizophrenien und unsystematischen Schizophrenien in die Gruppe der schizophrenen Psychosen (n=33) subsumiert und den zyklischen Psychosen (n=32) gegenübergestellt.

4.2. Diskussion der Laborparameter und der klinisch-biographischen Faktoren

4.2.1. Allgemeine, Serum- und Liquor-Immunparameter

In der vorliegenden Arbeit wurden hinsichtlich allgemeiner immunologischer Parameter (Leukozytenzahl, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Körpertemperatur bei Aufnahme und am Tag der Lumbalpunktion), Serumparameter (Albumin, IgG, IgM, IgA) und Liquor-Immunparameter (Protein, Albumin, IgG, IgM, IgA, Liquorzellzahl) weder zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen noch zwischen zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen signifikante Unterschiede festgestellt.

Da sich, replizierbar im Rahmen vieler Studien die zykliden Psychosen von den unsystematischen und systematischen Schizophrenien hinsichtlich verschiedener klinischer Merkmale unterscheiden (178), wäre auch ein Unterschied bezüglich allgemeiner Immunparameter zu erwarten gewesen.

Verschiedene Ansatzpunkte für einen fehlenden Beleg immunologischer Unterschiede zwischen den Erkrankungsgruppen können diskutiert werden. Sowohl die allgemeinen Immunparameter als auch die Serum- und Liquor-Immunparameter wurden zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion bestimmt. Wie unter 4.2.3. und 4.2.4. ausgeführt wird, lagen durchschnittlich mehrere Jahre zwischen der Erstsymptomatik und dem Alter bei Lumbalpunktion. Mögliche akute Veränderungen in Blut und Liquor könnten daher bereits nicht mehr nachweisbar sein.

Um diesem Diskussionspunkt nachzugehen, wurden aus dem Gesamtkollektiv nur jene Patienten gegenübergestellt, die bei Lumbalpunktion ihren ersten stationären psychiatrischen Aufenthalt hatten. Dieser Vergleich ausgewählter peripherer Laborparameter (Leukozytenzahl, BSG 1 und 2, CRP und Körpertemperatur am Tag der Lumbalpunktion) nur bei ersthospitalisierten Patienten zeigte jedoch ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Erkrankungsgruppen.

Um eine zusätzliche medikamenteninduzierte Veränderung der Parameter auszuschließen, wurden die ersthospitalisierten Patienten in einem weiteren Schritt in Patienten mit und ohne neuroleptische Vormedikation unterteilt. Wie bereits seit den späten sechziger Jahren bekannt (197), verursachen insbesondere die atypischen Neuroleptika potentiell Veränderungen im peripheren Blut wie Neutropenie oder Agranulozytose. Verschiedene neuere Studien wie beispielsweise von Müller et al.

konnten einen Anstieg der löslichen IL-2-Rezeptoren und einen Abfall der löslichen IL-6-Rezeptoren bei schizophrenen Patienten unter neuroleptischer Medikation nachweisen (85). Eine Veränderung der Parameter in Serum oder Liquor wäre daher denkbar gewesen. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne neuroleptischer Vormedikation.

Dass sich hinsichtlich der Laborparameter weder zwischen den Erkrankungsgruppen des Gesamtkollektivs noch zwischen den Erkrankungsgruppen bei ersthospitalisierten Patienten signifikante Unterschiede zeigten, könnte zum einen durch die kleine Größe des Patientenkollektivs (n=65) bedingt sein.

Zum anderen ist es vorstellbar, dass die verwendeten Parameter aus Serum und Liquor für schizophrene Psychosen noch zu wenig spezifisch sind. Im Rahmen aktueller Studien werden Veränderungen auf Zytokinebene diskutiert, die zur Pathogenese schizophrener Psychosen beitragen (siehe Kap.1.2.4.). Müller et al. beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit (140) Veränderungen verschiedener Interleukine wie IL-6 (Serum), IL-10 (Liquor) oder IL-4 (Liquor), die teilweise sogar mit der Schwere der Erkrankung korrelierten. Daher könnte die Erfassung ausgewählter Zytokine in Serum und Liquor in einer eventuellen Folgestudie eine Möglichkeit darstellen, um die Unterschiede zwischen den von Leonhard beschriebenen Erkrankungsgruppen auch auf laborativem Wege zu verdeutlichen.

4.2.2. Geschlechtsverteilung

Nach Lehrbuchmeinung erkranken Frauen und Männer etwa gleich häufig an schizophrenen Psychosen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit waren 63,64% Männer und 36,36% Frauen an schizophrenen Psychosen erkrankt. Im Gegensatz dazu lag bei den zykliden Psychosen der Frauenanteil bei 59,38% und der Männeranteil bei 40,62%. Es wurde mittels Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ermittelt ($p=0,063$).

Dass sich hinsichtlich der Verteilung auf beide Geschlechter weder zyklide Psychosen und chronisch schizophrene Psychosen, noch die einzelnen Erkrankungsgruppen (zyklide Psychosen, unsystematische und systematische Schizophrenien) signifikant

voneinander unterschieden, könnte die Hypothese des ausgeglichenen Geschlechtsverhältnisses stützen.

Die Beobachtung, dass jedoch, wie in der vorliegenden Studie ebenfalls aufgetreten, bei zykliden Psychosen der Anteil an weiblichen Patienten überwiegt, wurde sowohl durch Leonhard und Beckmann (158-160) als auch durch Pillmann et al. (192) beschrieben. Jabs et al. fanden in ihrer Studie (178) eine Überrepräsentation von männlichen Patienten im Kollektiv der schizophrenen Psychosen. Die Überrepräsentation männlicher schizophrener erkrankter Patienten in dem Kollektiv der vorliegenden Studie, geht konform mit dem in der Literatur beschriebenen Überwiegen des männlichen Geschlechtes bis zu einem Alter von 59 Jahren bei Schizophrenien (nach ICD-10).

4.2.3. Alter bei Erstersymptomen

Der Zeitpunkt der ersten Symptome kann häufig retrospektiv aus Beschreibungen der Umwelt oder des Patienten selbst festgestellt werden. Als Erstersymptome galten Wahnideen oder Halluzinationen, inadäquates soziales Verhalten, aufgrund dessen der Patient von seiner Umgebung als krank betrachtet wurde, Vernachlässigung von Alltagspflichten oder Rückzugstendenzen. Das Durchschnittsalter bei Erstersymptomatik lag bei zykliden Psychosen bei 31,38 Jahren und somit deutlich über dem Durchschnittsalter der schizophrenen Psychosen, die sich aus unsystematischen und systematischen Schizophrenien zusammensetzten. Das Alter bei Auftreten erster Symptome lag in dieser Gruppe bei 24,15 Jahren.

Auch Leonhard stellte Unterschiede bezüglich des Alters bei Erstersymptomatik fest (158-160). Er unterschied bei den unsystematischen Schizophrenien zwischen periodischer Katatonie, die um das 20. Lebensjahr auftritt, zwischen der Kataphrasie, die um das 25. Lebensjahr manifest wird und zwischen der affektvollen Paraphrenie, die teilweise erst später um das 30. Lebensjahr manifest werden kann. Den unsystematischen Schizophrenien ist ein schubförmiger Verlauf gemein, der sich zwar durch deutliche Remissionen jedoch mit bleibenden Residuen auszeichnet. Bei den systematischen Schizophrenien mit chronisch progredientem Krankheitsverlauf differenzierte Leonhard zwischen Katatonien und Hebephrenien, denen ein früher

Beginn (zum Teil bereits nach der Pubertät) gemein ist, sowie zwischen Paraphrenien, deren Beginn um das 30. Lebensjahr zu verzeichnen ist. Bezüglich der zykliden Psychosen, die durch psychotische Episoden mit Vollremission gekennzeichnet sind, machte Leonhard keine präzisen Altersangaben, sondern stellte fest, dass diese Erkrankung in jedem Alter auftreten kann. In Gesamtschau der Altersangaben nach Leonhard geht das vorliegende Ergebnis mit seinen Untersuchungen konform. Sowohl der frühere Krankheitsbeginn der systematischen Schizophrenien (hier 22,52 Jahre), als auch der im Vergleich dazu etwas spätere Beginn der unsystematischen Schizophrenien (hier 27 Jahre) konnte nachvollzogen werden.

Dass schizophrene Psychosen ein früheres Auftreten von Erstsymptomen im Vergleich zu zykliden Psychosen aufweisen, konnte auch in einer neueren epidemiologischen Untersuchung von Jabs et al. nachvollzogen werden (178), was das Ergebnis der vorliegenden Arbeit stützt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sowohl die Altersangaben von Leonhard als auch von Jabs et al. mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konform gehen.

4.2.4. Alter bei Lumbalpunktion

Da schizophrene Psychosen sogenannte Ausschlussdiagnosen darstellen, wird bei jedem Patienten mit dem Verdacht auf eine schizophrene Psychose eine ausführliche und umfassende Diagnostik hinsichtlich möglicher organischer Prozesse als Differentialdiagnose durchgeführt. Daher stellt die Prozedur einer Lumbalpunktion im klinischen Alltag eine Routinediagnostik bei Patienten mit Erstsymptomen aus dem schizophrenen Formenkreis dar.

In der Gruppe der zykliden Psychosen lag das Durchschnittsalter bei Lumbalpunktion im Mittel bei 36,4 Jahren und somit war das Alter fast 7 Jahre höher als bei Patienten mit schizophrenen Psychosen.

Wie unter 4.2.3. erläutert, entwickeln Patienten mit zykliden Psychosen im Durchschnitt fast 7 Jahre später erste Symptome als Patienten mit schizophrenen Psychosen. In Anlehnung daran verhält sich das Alter bei Lumbalpunktion. Patienten mit zykliden Psychosen wurden 7 Jahre später lumbalpunktiert als Patienten mit

schizophrenen Psychosen. Besonders deutlich war der Unterschied zwischen zykliden Psychosen und systematischen Schizophrenien. Patienten mit systematischen Schizophrenien wurden im Durchschnitt fast zehn Jahre früher einer Lumbalpunktion unterzogen als Patienten mit zykliden Psychosen. Wie unter 4.2.3. erläutert, sind gerade die systematischen Schizophrenien jene Erkrankungsgruppe, die sich durch einen frühen Erkrankungsbeginn mit chronisch progredientem Verlauf auszeichnet. Dass dementsprechend früher eine ausführliche Diagnostik stattfindet, ist eine mögliche Folge des früheren Erkrankungsbeginns.

Ein weiterer Ansatzpunkt bezüglich der zeitlichen Diskrepanz zwischen Erstsymptomatik und Lumbalpunktion könnte in den Voraufenthalten in anderen psychiatrischen Kliniken begründet sein. Anhand der Datenlage von Arztbriefen vorausgegangener stationärer Aufenthalte konnten nur inkonsistent dokumentierte Lumbalpunktionen mit den zugehörigen Befunden herausgefunden und erfasst werden, teilweise wurden die Patienten keiner Lumbalpunktion unterzogen. In einigen Fällen könnte der späte Zeitpunkt einer Lumbalpunktion auch dadurch erklärbar sein, dass erst bei dem Zweit- oder Mehraufenthalt neurologische Symptome bzw. psychiatrische Symptome aufgetreten sind, die eine diagnostische Lumbalpunktion zum Ausschluss einer organischen Genese notwendig gemacht haben. So waren beispielsweise bei einigen Patienten während der Erstaufenthalte depressive Stimmungslagen im Vordergrund und erst im weiteren zeitlichen Verlauf entwickelte sich eine schizophrene Psychose.

4.2.5. Stationäre Voraufenthalte und deren Dauer

Unter den vorhospitalisierten Patienten übertrafen die zykliden Psychosen mit durchschnittlich 2,67 stationären Voraufenthalten deutlich sowohl die unsystematischen (1,00 stationäre Voraufenthalte) als auch die systematischen Schizophrenien (1,6 stationäre Voraufenthalte).

Bezüglich der Dauer der stationären Aufenthalte waren die Patienten mit unsystematischen Schizophrenien (13,67 Wochen) im Vergleich zu den Patienten mit zykliden Psychosen (6,08 Wochen) und systematischen Schizophrenien (1,60

Wochen) während des Erstaufenthaltes deutlich länger in stationärer Behandlung. Bei den übrigen Aufenthalten waren jeweils die Patienten mit zykliden Psychosen länger hospitalisiert. Da jedoch nicht konsequent die Dauer, sondern häufig nur die Anzahl der Hospitalisierungen in den Anamnesebögen vermerkt wurde, ist eine Vergleichbarkeit insbesondere bei mehrfachen Voraufenthalten eingeschränkt.

Jabs et al. stellten in Ihrer Studie (178) bezüglich des Verlaufs, des Ausgangs und der Lebensqualität ambulanter Patienten mit zykliden und schizophrenen Psychosen unter anderem die durchschnittlichen Hospitalisierungen pro Jahr gegenüber. Hierbei konnte der von Leonhard beschriebene (158-160) gutartige Charakter und der fehlende chronische Verlauf der zykliden Psychosen im Vergleich zu den prognostisch ungünstigeren schizophrenen Psychosen mit Progredienz der Erkrankung aufgezeigt werden. Patienten mit zykliden Psychosen waren mit 4,5 Hospitalisierungen und einer durchschnittlichen kumulativen Dauer der Hospitalisierung von 34,2 Wochen deutlich seltener und kürzer hospitalisiert als Patienten mit schizophrenen Psychosen (7,8 Hospitalisierungen und 62,2 Wochen kumulative Hospitalisierungsdauer).

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst Patienten ohne stationäre Voraufenthalte herausgesucht, um mögliche Veränderungen hinsichtlich der Laborparameter der verschiedenen Erkrankungsgruppen herauszufinden. Nachdem jedoch ein zu geringes Patientenkollektiv akquiriert werden konnte, wurden im Folgenden auch Patienten mit Voraufenthalten eingeschlossen. Da somit ein gemischtes Patientengut entstanden war, wurden jedoch beiden Gruppen (mit und ohne Voraufenthalte) im Folgenden teilweise getrennt betrachtet.

Bei der Studie von Jabs et al. wurde von einer Mindesterkrankungsdauer von 4 Jahren zur Verlaufsbeurteilung der Erkrankung vorausgesetzt. Ein möglicher Ansatzpunkt für die Verschiedenheit dieser Ergebnisse könnte daher in den verschiedenen Ansatzpunkten der Arbeiten begründet sein. Da die vorliegende Arbeit nicht die Verlaufsbeobachtung der Erkrankungen, sondern die Suche nach akuten Veränderungen in Blut und Liquor bei möglichst wenig vorhospitalisierten Patienten zum Ziel hatte. Es ist denkbar, dass sich die Hospitalisierungszahlen und die Hospitalisierungsdauer, insbesondere bei den Patienten ohne bisherige Voraufenthalte, im Verlauf an die Ergebnisse von Jabs et al. angleichen.

Zum Anderen muss auch hier die geringe Gesamtkollektiv- und Erkrankungs-

gruppengröße insbesondere unter den Erkrankungsgruppen der unsystematischen und systematischen Schizophrenien als mögliche Erklärung für den Unterschied zwischen Leonhards Beschreibungen der Krankheitsverläufe (158-161) und der Daten der vorliegenden Arbeit in Erwägung gezogen werden. Bei Betrachtung der absoluten Zahlen, wurden 3 vorhospitalisierte Patienten mit systematischen Schizophrenien mit 15 vorhospitalisierten Patienten mit zykliden Psychosen verglichen. Eine valide Aussage ist somit nur schwerlich möglich.

Um diesen Aspekt gerecht zu werden, wurden die unsystematischen und systematischen Schizophrenien zur Gruppe der schizophrenen Psychosen zusammengefasst und den zykliden Psychosen gegenübergestellt. Dennoch konnte ein zu erwartender Unterschied hinsichtlich der Dauer und der Häufigkeit der Hospitalisierungen zwischen schizophrenen Psychosen und zykliden Psychosen nicht nachvollzogen werden.

4.2.6. Vormedikation mit Neuroleptika

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der häuslichen Vormedikation mit Neuroleptika wurde weder bei Gegenüberstellung der einzelnen Erkrankungen noch bei Gegenüberstellung von zykliden Psychosen und chronischen Psychosen festgestellt. Auffällig war jedoch der vergleichsweise geringere Bedarf an Neuroleptika in der Gruppe der systematischen Schizophrenien im Vergleich zu den Gruppen der unsystematischen Schizophrenien und zykliden Psychosen.

Auch die Gegenüberstellung der Chlorpromazinäquivalente (Berechnung der Neuroleptikadosis am Tag vor der Lumbalpunktion) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Erkrankungsgruppen. Bei Betrachtung der absoluten Zahlen sind wiederum die Patienten mit systematischen Schizophrenien zum einen seltener und zum anderen auch mit weniger Neuroleptika versorgt worden.

Bei dem Vergleich der Ergebnisse mit der Verlaufsstudie von Jabs et al. jedoch stellt sich die Gruppe der zykliden Psychosen als die Erkrankungsgruppe mit niedrigeren Dosen als die Gruppe der schizophrenen Psychosen dar. Dass hierbei wiederum die Gruppe der zykliden Psychosen, wenn auch nicht signifikant, höhere Dosierungen erhalten haben als die Patienten mit schizophrenen Psychosen könnte in dem wie unter

4.2.5. erläuterten verschiedenen Studiendesign begründet sein. In Anlehnung daran wurden in einem folgenden Schritt lediglich die Patienten untersucht, bei denen stationäre Voraufenthalte in der Anamnese beschrieben waren. Jedoch war auch hierbei die Gruppe der zykliden Psychosen jene Gruppe, bei der prozentual gesehen häufiger Neuroleptika appliziert wurden als bei den chronischen Schizophrenien. Diese Diskrepanz zwischen den von Jabs beschriebenen Ergebnissen und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit könnte neben dem unterschiedlichen Studiendesign auch in den geringen Gruppengrößen der Einzelerkrankungen begründet sein.

Eine neuere Studie von Heiser et al. (197) hinsichtlich Dosierung und Toxizität bei der Applikation von Neuroleptika konnte in vitro eine dosisabhängige Toxizität sowohl in neuronalen als auch in Körperzellen belegen. Trotz vorliegender, den Untersuchungen von Leonhard widersprechenden Daten (158-160) sollte eine Unterscheidung zwischen zykliden Psychosen und den einzelnen Erkrankungen der schizophrenen Psychosen hinsichtlich der Medikation mit Neuroleptika vorgenommen werden, um eine unnötige Dauermedikation mit diesen Therapeutika zu verhindern

4.2.7. Vormedikation mit Benzodiazepinen und Antidepressiva

In der Gruppe der zykliden Psychosen erhielten prozentual mehr Patienten sowohl Antidepressiva als auch Benzodiazepine im Vergleich zu der Gruppe der schizophrenen Psychosen. Auch bei dem Vergleich derer Patienten, die bereits stationäre Voraufenthalte aufzuweisen hatten, waren in der Gruppe der zykliden Psychosen mehr Patienten mit Antidepressiva und Benzodiazepinen häuslich versorgt worden als Patienten mit schizophrenen Psychosen. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass die Gruppe der zykliden Psychosen mit 15 Patienten im Vergleich zu den Patienten mit unsystematischen (n=3) und systematischen Schizophrenien (n=5) deutlich größer war. Somit könnte auch bei diesen Parametern die geringe Größe des Patientenkollektivs für die überwiegenden Werte bei zykliden Psychosen ursächlich sein.

Ein anderer Ansatzpunkt hinsichtlich der vergleichsweise erhöhten Vormedikation mit Benzodiazepinen und Antidepressiva in der Gruppe der zykliden Psychosen könnte in der Dynamik dieser Erkrankungsgruppe begründet sein. Beispielsweise wäre ein

vermehrter Bedarf an Benzodiazepinen vor allem in erregten Phasen (bei Motilitätspsychosen wäre das der hyperkinetische Pol) vorstellbar. Da zyklische Psychosen einen wie durch Leonhard beschrieben (158-160) bipolaren Charakter aufweisen, ist es vorstellbar, dass zum Beispiel Patienten im Angstpol einer Angst-Glücks-Psychose eher eine Medikation mit Antidepressiva benötigen als Patienten mit systematischen Schizophrenien, denen eine progrediente Verschlechterungen der Symptomatik ohne bipolaren Charakter gemein ist. Es ist daher denkbar, dass beispielsweise hebephrene Patienten weniger von einer Medikation mit Antidepressiva profitieren als Patienten mit zyklischen Psychosen.

Dass demgegenüber im Vergleich zwischen zyklischen Psychosen und unsystematischen Schizophrenien keine signifikanten Unterschiede ermittelt wurden, könnte möglicherweise in der klinischen Ähnlichkeit beider Erkrankungen begründet sein. So ist die Neigung zur Bipolarität sowie die ausgeprägte Dynamik beiden Erkrankungen gemein, was unter anderem den im Vergleich zu den systematischen Schizophrenien höheren Bedarf an Antidepressiva bei unsystematischen Schizophrenien erklären könnte.

4.2.8. Allergien

28,57% der Patienten mit zyklischen Psychosen, 12,5% der Patienten mit unsystematischen Schizophrenien und 35,71% der Patienten mit systematischen Schizophrenien waren in der vorliegenden Arbeit Allergiker. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen konnte nicht festgestellt werden ($p=0,523$).

Einer Untersuchung des Robert-Koch-Institutes (RKI), Berlin zufolge liegt die Lebenszeitprävalenz für allergische Erkrankungen bei bis zu 40% (191). Bei einer Gegenüberstellung der Prävalenzzahlen des RKI und der Daten der vorliegenden Arbeit, wird kein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeit allergischer Erkrankungen deutlich. Daher ist anzunehmen, dass die Häufigkeit der Allergiker bei Patienten mit schizophrenen Psychosen in etwa der Häufigkeitsverteilung der Allergiker der Allgemeinbevölkerung entspricht.

4.2.9. Gefäßrisikofaktoren und BMI

Untersucht wurden Gefäßrisikofaktoren. Neben Tabakkonsum (unter 4.2.10.1. erläutert) wurden weitere Parameter, die zur Entstehung einer Arteriosklerose beitragen (siehe 2.5.), untersucht.

Zwar ergab sich kein signifikanter Unterschied der Erkrankungsgruppen ($p=0,346$), allerdings konnte bei Betrachtung der absoluten Zahlen ein Trend festgestellt werden. Patienten mit schizophrenen Psychosen wiesen im Vergleich zu Patienten mit zykliden Psychosen vermehrt Gefäßrisikofaktoren auf. Diese Annahme geht konform mit Studien von Roick et al. über die Lebens-, Ernährungs- und Suchtmittelgewohnheiten (185), die schlussfolgerten, dass gerade Patienten mit chronischen schizophrenen Psychosen zu Suchtentwicklung und Übergewicht neigen und daher besonderer Betreuung im Sinne von Ernährungs- und Suchtberatung bedürfen.

Erwähnenswert ist im Zusammenhang der Gefäßrisikofaktoren auch die Untersuchung des Body Mass Index (BMI), der bei Normalgewichtigen zwischen 18,5 und 25 kg/m² liegen sollte. Bezüglich dieses Merkmals konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen festgestellt werden. Patienten mit zykliden Psychosen waren mit einem durchschnittlichen BMI von 25,87 kg/m² leicht übergewichtig. Dem gegenüber waren sowohl Patienten mit systematischen (BMI: 22,58 kg/m²) als auch mit unsystematischen Schizophrenien (BMI: 22,45 kg/m²) im Mittel normalgewichtig.

In epidemiologischen Studien konnte aufgezeigt werden, dass Patienten mit schizophrenen Psychosen mit der Dauer der Erkrankung und mit steigender Zahl an Hospitalisierungen an Gewicht zunehmen (189). Bei Ersthospitalisierung waren die Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung normalgewichtig. Studien belegen einen Zusammenhang zwischen metabolischen Veränderungen (Gewichtszunahme, Diabetes mellitus Typ 2 und Hyperlipidämien) und einer Einnahme von atypischen Neuroleptika. Als Pathomechanismen werden hierfür ein G-Protein beta 3 subunit Gen (C825T) Polymorphismus, ein vermehrter Kohlenhydratabbau und hormonelle Störungen diskutiert. Ob die vermehrte Gewichtszunahme nun direkte Folge der Neuroleptikaeinnahme selbst oder eine indirekte Folge wie zum Beispiel durch eine neuroleptikainduzierte Sedierung und Antriebsminderung ist, konnte bislang noch

nicht umfassend geklärt werden (200).

Wie unter 4.2.5. beschrieben, war gerade die Gruppe der Patienten mit zykliden Psychosen die Gruppe mit den häufigsten und längsten Hospitalisierungen. Die häufigeren Krankenhausaufenthalte könnten möglicherweise auch die intensivere Einnahme von Psychopharmaka zur Folge haben. Wie oben erwähnt, ist insbesondere bei atypischen Neuroleptika und bei Antidepressiva eine Gewichtszunahme als eine potentielle Nebenwirkung bekannt. Dass gerade bei den Patienten mit zykliden Psychosen erhöhte BMI-Werte aufzufinden waren, könnte in der häufigeren Applikation der oben genannten Medikamente bei dieser Erkrankungsgruppe im Vergleich zu den schizophrenen Psychosen begründet sein.

4.2.10. Suchtmittelkonsum

Verschiedene Studien weisen auf einen komorbiden Substanzmissbrauch bzw. eine Substanzabhängigkeit bei 15 bis 65% der Patienten mit schizophrenen Psychosen hin (179, 180). Neben Alkohol und Tabak als legale Suchtmittel stellt Cannabis die häufigste illegale Droge dar. Vier mögliche Modelle zur Erklärung des deutlichen Suchtpotentials bei schizophrenen Psychosen wurden konzipiert (181, 182, 183) und können in Betracht gezogen werden. Einerseits gibt es die Hypothese der Selbstmedikation, was einer sekundären, durch die Grunderkrankung hervorgerufenen Suchtentwicklung entspricht (193, 194). Einer zweiten Hypothese (195) zufolge wird angenommen, dass durch den Konsum bestimmter Substanzen eine schizophrene Psychose induziert wird (sekundäre Psychosenentwicklung). Eine weitere Erklärungsmöglichkeit stellen gemeinsame neurobiologische Ursachen sowohl bei schizophrenen Psychosen als auch bei Substanzmißbrauch dar. Eine mögliche Dysfunktion des dopaminergen Systems (196) wird dabei diskutiert. Ein viertes Konzept (182) besagt, dass sich schizophrene Psychosen und Substanzstörungen gegenseitig aufrechterhalten bzw. über verschiedene Mechanismen miteinander verknüpft sind (integratives Modell). Nach dieser Hypothese stellt der Suchtmittelmissbrauch einen primären Copingversuch bei Patienten mit schizophrenen Prodromalsymptomen dar, der den Ausbruch einer Psychose begünstigen kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Konsum von Nikotin, Alkohol und illegalen Drogen erfasst.

4.2.10.1. Rauchen

Die Lebenszeitprävalenz für einen Substanzmissbrauch liegt nach Regier et al. circa 50% über der Prävalenz der Allgemeinbevölkerung (186). Dass Patienten mit chronischen Schizophrenien vermehrt rauchen, konnte, wie in 4.2.9. und 4.2.10. erläutert, in verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen dargelegt werden (179, 184, 185). Dabei werden für den Tabakkonsum teilweise Prävalenzzahlen von bis zu 90% angegeben (184).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Rauchgewohnheiten von Patienten mit zykliden Psychosen und von Patienten mit schizophrenen Psychosen verglichen. Hierbei konnte bei der Gegenüberstellung von schizophrenen und zykliden Psychosen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Jedoch war in der Gruppe der schizophrenen Psychosen ein mehr als doppelt so großer Anteil an Rauchern im Vergleich zu den Patienten mit zykliden Psychosen. Dieses Ergebnis bei den schizophrenen Psychosen geht konform mit der derzeitigen Studienlage (179, 184, 185). Gründe für das Rauchverhalten können, wie unter 4.2.10. erläutert, vielfältig sein.

In verschiedenen Studien konnte der Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und der Aktivierung des Immunsystems belegt werden. Nitschke et al (198) wiesen eine signifikant erhöhte Absolutzahl an Leukozyten bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern im peripheren Blut nach. Die wiederholte Rauchexposition induziert eine vermehrte Aktivierung polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten, Makrophagen und CD8+-Lymphozyten und hält somit eine chronische Entzündung der bronchialen Mukosa und Submukosa im Gange (199). In der vorliegenden Arbeit konnten die Ergebnisse von Nitschke et al. nachvollzogen werden. So war zumindest ein Trend zu erhöhten Leukozyten bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern nachweisbar ($p=0,054$).

4.2.10.2. Konsum illegaler Drogen

Der Konsum illegaler Drogen bei Patienten mit zykliden Psychosen lag in der vorliegenden Arbeit deutlich unter dem Konsum von Patienten mit schizophrenen Psychosen. Besonders deutlich war der Unterschied zwischen zykliden Psychosen und systematischen Schizophrenien. Die Gruppe der zykliden Psychosen konnte sich somit eindrücklich von der Gruppe der schizophrenen Psychosen abgrenzen, was wiederum die Eigenständigkeit dieser Gruppe unterstreicht.

Eine weitere Differenzierung der Drogenanamnese in Konsum von synthetischen und natürlichen Drogen erbrachte keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Erkrankungsgruppen.

Dass Patienten mit chronischen Schizophrenien zu Drogensucht neigen, konnte in verschiedenen Studien belegt werden (179-183). Allerdings wurde erwähnt, dass vor allem der Konsum von Cannabis eine große Rolle spielt. Daher wäre ein erhöhter Konsum „natürlicher“ Drogen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen im Vergleich zu zykliden Psychosen zu erwarten gewesen. Dass bei der Gegenüberstellung der Erkrankungen bezüglich des Konsums natürlicher Drogen kein signifikanter Unterschied zu ermitteln war, könnte möglicherweise an der zu kleinen Größe des Kollektivs liegen. Ein anderer Ansatzpunkt könnte das höhere Alter der Patienten mit zykliden Psychosen sein. Da die Aufnahme der Patienten in die vorliegende Studie mit den anamnestischen Daten bei Lumbalpunktion erfolgt ist, waren die Patienten mit zykliden Psychosen deutlich älter als Patienten mit schizophrenen Psychosen. Cohen und Sas (190) verglichen den regelmäßigen Cannabiskonsum verschiedener Altersgruppen von nicht psychiatrisch Vorerkrankten. Dabei wurde retrospektiv der Konsum in den Jahren 1987, 1990 und 1994 betrachtet. Die meisten Befragten, die regelmäßig Cannabis konsumierten, waren in den Altersgruppen von 20-24 Jahren und 25-29 Jahren. Bezogen auf die vorliegende Studie kann man sagen, dass die Patienten mit zykliden Psychosen bei Erhebung der anamnestischen Daten mit 36,4 Jahren schon deutlich älter als die Hauptkonsumenten dieser Drogen waren und daher möglicherweise deutlich weniger Konsumenten von Cannabis zu verzeichnen waren.

Der regelmäßige Cannabiskonsum ist von besonderer Bedeutung, da ähnlich wie bei Zigarettenkonsum metabolische Prozesse induziert werden (201). Durch Cannabis wird

ebenfalls das Cytochrom P450 induziert, über das unter anderem atypische Neuroleptika wie Clozapin oder Olanzapin abgebaut werden. Ein rascherer Abbau dieser Medikamente und ein daraus resultierender erhöhter Neuroleptikabedarf sind mögliche Folgen des Substanzmissbrauchs. Daher kann sich die individuelle Einstellung der medikamentösen antipsychotischen Therapie als schwierig gestalten.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In einer retrospektiven Untersuchung wurden die Erkrankungsgruppen aus dem schizophrenen Formenkreis auf der Basis von Karl Leonhard (32 Patienten mit zykliden Psychosen, 21 Patienten mit unsystematischen Schizophrenien und 12 Patienten mit systematischen Schizophrenien, 15 Patienten mit nicht eindeutig zuzuordnenden Erkrankungen wurden aus den Berechnungen herausgelassen) gegenübergestellt und hinsichtlich immunologischer Parameter, klinischer Verlaufparameter und soziodemographischer Variablen untersucht.

Die Analyse immunologischer Parameter aus Serum und Liquor erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen. Ebenso wurden bei der Verteilung auf beide Geschlechter, bei der Anzahl von Allergikern und bei der Anzahl der Patienten mit Gefäßrisikofaktoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Erkrankungsgruppen ermittelt. Auch die gezielte Untersuchung ausgewählter peripherer Parameter sowie Serum- und Liquorparameter ausschließlich bei Patienten mit Erstdiagnose ergab keine signifikanten Unterschiede.

Jedoch unterschieden sich die zykliden Psychosen in verschiedenen Merkmalen deutlich von den nach Leonhard chronisch verlaufenden schizophrenen Psychosen. Das Alter bei Erstsymptomatik und bei Lumbalpunktion war bei den zykliden Psychosen im Vergleich zu den schizophrenen Psychosen signifikant höher. Jedoch waren hinsichtlich der Häufigkeit und Dauer der Hospitalisierungen keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Bezüglich der Pharmakotherapie mit Antidepressiva konnte die Gruppe der zykliden Psychosen mit einem grenzwertig signifikanten Unterschied von den schizophrenen Psychosen abgegrenzt werden.

Die aufgezeigten Unterschiede zwischen zykliden Psychosen und chronisch schizophrenen Psychosen gehen konform mit Leonhards Beobachtungen bei endogenen Psychosen. Die zykliden Psychosen stellen daher eine eigene Krankheitsentität dar, die von den chronisch schizophrenen Psychosen zu differenzieren ist.

In einer Folgestudie könnte durch Analyse speziellerer immunologischer Parameter als in der vorliegenden Arbeit, wie sie beispielsweise die Zytokine darstellen, eine Differenzierung zwischen den Erkrankungsgruppen nach Leonhard wichtige Hinweise erbringen, um die zykliden Psychosen auch auf paraklinischem Wege von chronisch

schizophrenen Psychosen zu differenzieren und um neue, auf mögliche immunologische Prozesse abgestimmte Behandlungsalternativen prüfen zu können.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Esquirol JE. Mental Maladies, a Treatise on Insanity. Philadelphia: Lea&Blanchard 1845
- (2) Wagner J. Über die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen. Allg. Z Psychiatrie 1887; 27: 93-131
- (3) Gilvarry CM, Sham PC, Jones PB, Cannon M, Wright P, Lewis SW, Bebbington P, Toone BK, Murray RM. Family history of autoimmune diseases in psychosis. Schizophr Res 1996; 19: 33-40
- (4) Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, Rettew DC. Sydenham`s chorea: Physical and psychological symptoms of St.Vitus dance. Pediatrics 1993; 91: 706-713
- (5) Ampelas JF, Wattiaux MJ, Van Amerongen AP. Psychiatric manifestations of lupus erythematosus systemic and Sjogren`s syndrome. Encephale 2001: 588-599
- (6) Knight J, Knight A, Ungvari G. Can Autoimmune mechanisms account for the genetic predisposition to schizophrenia? Br.J. Psychiatry 1992; 160: 533-540
- (7) Ganguli R, Rabin BS, Kelly RH, Lyte M, Ragu U. Clinical and laboratory evidence of autoimmunity in acute schizophrenia. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1987; 496: 676-685
- (8) Eaton WW, Hayward C, Ram R. Schizophrenia and rheumatoid arthritis: A review. Schizophr Res 1992; 6: 181-192
- (9) Finney GOH. Juvenile onset diabetes and schizophrenia? Lancet 1989; 2: 1214-1215
- (10) Gaughran F. Immunity and schizophrenia: Autoimmunity, cytokines, and immune responses. International review of Elsevier Science (USA) 2002; pp 275-302
- (11) Wright P, Sham PC, Gilvarry CM, Jones PB, Cannon M, Sharma T, Murray RM. Autoimmune diseases in the first degrees of schizophrenic and control subjects. Schizophr Res 1996; 20: 261-267
- (12) Beckmann H. Developmental malformations in cerebral structures of schizophrenic patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999; 249: 44-47

- (13) Weinberger DD. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 660-669
- (14) Arnold SE. Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. *Dev Psychopathol* 1999; 11: 439-456
- (15) Jakob H, Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986; 65: 303-326
- (16) Jakob H, Beckmann H. Gross and histological criteria for developmental disorders in brains of schizophrenics. *JR Soc Med* 1989; 82: 466-469
- (17) Weiner I. The `two-headed` latent inhibition model of schizophrenia: modeling negative and positive symptoms and their treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 169: 257-297
- (18) Rothermund M, Arolt V, Bayer T. Review of immunological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 319-339
- (19) Jakob H, Beckmann H. Circumscribed malformation and nerve cell alterations in the entorhinal cortex of schizophrenics. Pathogenetic and clinical aspects. *J Neural Transm Gen Sect* 1994; 98: 83-106
- (20) Senitz D, Winkelmann E. Morphology of the orbitofrontal cortex in persons schizophrenic psychotics. A Golgi and electron microscopy study. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipzig)* 1981; 33: 1-9
- (21) Vogeley K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B, Honer WG, Falkai P. Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenics- A morphogenetic postmortem study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 34-39
- (22) Beckmann H, Heinsen H. Morphometry of the entorhinal cortex. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 977-979
- (23) Beckmann H. Temporal lobe cytoarchitectural neuropathology in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 15 Suppl 1 Pt A: 493A-494A
- (24) Ahokas A, Koskiniemi ML, Vaheri A, Rimon R. Altered white cell count, protein concentration and oligoclonal IgG bands in the cerebrospinal fluid of many patients with acute psychiatric disorders. *Neuropsychobiology* 1985; 14: 1-4

- (25) Kirch DG, Kaufmann CA, Papadopoulos NM, Martin B, Weinberger DR. Abnormal cerebrospinal fluid protein indices in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 1039-1046
- (26) Müller N, Ackenheil M. Immunglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: Relationship to negative symptomatology. *Schizophr Res* 1995; 14: 223-228
- (27) Müller N, Riedel M, Hadjamu M, Schwarz MJ, Ackenheil M, Gruber R. Increase in expression of adhesion molecule receptors on T-Helper cells during antipsychotic treatment and relationship to blood-brain barrier permeability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 634-636
- (28) Arnold SE, Trojanowski JQ. Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol* 1996; 92: 217-231
- (29) Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999; 25: 48-53
- (30) Knoll JLT, Garver DL, Ramberg JE, Kingsbury SJ, Croissant D, Mc Dermott B. Heterogeneity of the psychoses: Is there a neurodegenerative psychosis? *Schizophr Bull* 1998; 24: 365-379
- (31) Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1661-1670
- (32) Kreutzberg GW. Microglia: A sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996; 19: 312-318
- (33) Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett* 1999; 271: 126-128
- (34) Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, Reynolds R. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 137-150
- (35) Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmächer T. Zytokinnetzwerke bei Patienten mit Schizophrenie und ihre Bedeutung für die Pathophysiologie der Erkrankung. *Nervenarzt* 2004; 75: 215-226

- (36) Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: A review of the literature. *Schizophr Res* 1997; 28: 1-38
- (37) Stöber G, Franzek E, Beckmann H. Schwangerschaftsinfektionen bei Müttern von chronisch Schizophrenen. Die Bedeutung einer differenzierten Nosologie. *Nervenarzt* 1994; 65: 175-182
- (38) Gallagher BJ 3rd, McFalls JA Jr, Jones BJ, Pisa AM. Prenatal illness and subtypes of schizophrenia: the winter pregnancy phenomenon. *J Clin Psychol* 1999; 55: 915-922
- (39) Cooper SJ. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 394-396
- (40) Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, Ulich TR, del Castello J, Andersen J. Granulocyte-stimulating factor crosses the placenta and stimulates fetal granulopoiesis. *Blood* 1993; 81: 916-922
- (41) Borrell J, Vela JM, Arevalo-Martin A, Molina-Holgado E, Guaza C. Prenatal immune challenge disrupts sensorimotor gating in adult rats. Implications for the etiopathogenesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 204-215
- (42) Liebermann JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 884-897
- (43) Zuckermann L, Rehavi M, Nachman R, Weiner I. Immune activation during pregnancy in rats leads to a post pubertal emerge of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: Anovel neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1778-1789
- (44) Kirch DG. Infection and autoimmunity as etiologic factors in schizophrenia: a review and reappraisal. *Schizophr Bull* 1993; 19: 355-370
- (45) Beckmann H, Jakob H. Pränatale Entwicklungsstörungen von Hirnstrukturen bei schizophrenen Psychosen. *Nervenarzt* 1994; 65: 454-463
- (46) Brown AS. Prenatal infection and adult schizophrenia: a review and synthesis. *Int J Ment Health* 2001; 29: 22-37

- (47) Franzek E, Beckmann H. Different genetic background of schizophrenia spectrum psychoses: a twin study. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 76-83
- (48) Karlsson H, Bachmann S, Schroeder J, McArthur J, Torrey EF, Yolken RH. Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc Nat Acad Sci* 2001; 98: 4634-4639
- (49) Westergaard T, Mortensen PB, Pedersen CB, Wohlfahrt J, Melbay M. Exposure to prenatal and childhood infections and the risk of schizophrenia. Suggestions from a study of sibships characteristics and influenza prevalence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 993-998
- (50) Hinze-Selch D, Pollmächer T. In vitro cytokine secretion in individuals with schizophrenia: results, confounding factors, and implications for further research. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 282-318
- (51) Ringheim GE, Burgher KL, Heroux JA. Interleukin-6 mRNA expression by cortical neurons in culture: evidence for neuronal sources of interleukin-6 production in the brain. *J Neuroimmunol* 1995; 15: 340-370
- (52) Hanisch UK, Quirion R. Interleukin-2 as a neuroregulatory cytokine. *Brain Res Rev* 1995; 21: 246-284
- (53) Arolt V, Rothermundt R, Wandinger KP, Kirchner H. Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 150-158
- (54) Plata-Salaman CR, French-Mullen JM. Interleukin-2 modulates calcium currents in dissociated hippocampal CA1 neurons. *Neuroreport* 1993; 4: 579-581
- (55) Alonso R, Chaudieu I, Diorio J, Krishnamurthy A, Quirion R, Boska P. Interleukin modulates evoked release of (3H) Dopamine in rat cultured mesencephalic cells. *J Neurochem* 1993; 61: 1284-1290
- (56) Tancredi V, Zona C, Velotti F, Eusebi F, Santoni A. Interleukin-2 suppresses established long-term potentiation and inhibits its induction in the rat hippocampus. *Brain Res* 1990; 525: 149-151
- (57) Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamergic and monoaminergic systems within the basal ganglia: Implications for schizophrenia and parkinson`s disease. *Trends Neuroscience* 1990; 13: 272-276

- (58) Gaughran F, O'Neil E, Cole M, Collins K, Daly RJ, Shanahan F. Increased soluble interleukin 2 receptor levels in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 29: 263-267
- (59) Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res* 2000; 44: 165-175
- (60) Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res* 2002; 57: 247-258
- (61) Gattaz W, Dalgalarondo P, Schröder HC. Abnormalities in serum concentrations of interleukin-2, interferon-alpha and interferon-gamma in schizophrenia not detected. *Schizophr Res* 1992; 6: 237-241
- (62) Katila H, Hanninen K, Hurme M. Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 179-181
- (63) Barak V, Barak Y, Levine J, Nisman B, Roisman I. Changes in interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor levels in CSF and serum of schizophrenic patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995; 6: 61-69
- (64) Rapaport MH, McAllister CG, Pickar D, Tamarkin L, Kirch DG, Paul SM. CSF IL-1 and IL-2 in medicated schizophrenic patients and normal volunteers. *Schizophr Res* 1997; 25: 123-129
- (65) El-Mallakh RS, Suddath RL, Wyatt RJ. Interleukin-1 alpha and interleukin-2 in cerebrospinal fluid of schizophrenic subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993; 17: 383-391
- (66) McAllister CG, van Kammen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis J, Kelley ME, Yao J, Peters JL. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: Effects of recurrence of psychosis and medication status. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1291-1297
- (67) Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH. Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1408-1410

- (68) Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Colombo F, Zagliani A, Clerici M. Cytokine profiles in drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001; 47: 293-298
- (69) Kim YK, Lee MS, Suh KY. Decreased interleukin-2 production in Korean schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 701-704
- (70) Ganguli R, Rabin BS, Belle SH. Decreased interleukin-2 production in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 427-430
- (71) Ganguli R, Brar JS, Chengappa KR, DeLeo M, Yang ZW, Shurin G, Rabin BS. Mitogen-stimulated Interleukin-2 production in never-medicated, first-episode schizophrenic patients. The influence of age at onset and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 668-672
- (72) Cazzullo CL, Scarone S, Grassi B, Vismara C, Trabattoni D, Clerici M, Clerici M. Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behaviour. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22: 947-957
- (73) Wilke I, Arolt V, Rothermundt M, Weitzsch C, Hornberg M, Kirchner H. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 246: 279-284
- (74) Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Immunological dysfunction in schizophrenia: a systematic approach. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 186-193
- (75) Bessler H, Levental Z, Karp L, Modai I, Djaldetti M, Weizmann A. Cytokine production in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 297-302
- (76) O'Donnell MC, Catts SV, Ward PB, Liebert B, Lloyd A, Wakefield D, McConaghy N. Increased production of interleukin-2 (IL-2) but not soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) in unmedicated patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Res* 1996; 65: 171-178
- (77) Rothermundt M, Arolt V, Leadbeater J, Peters M, Rudolf S, Kirchner H. Cytokine production in unmedicated and treated schizophrenic patients. *Neuroreport/Neuroimmunologie* 2000; 11: 3385-3388

- (78) Hornberg M, Arolt V, Wilke I, Kruse A, Kirchner H. Production of interferons and lymphokines in leucocyte cultures of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1995; 15: 237-242
- (79) Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Production of cytokines in acute schizophrenic psychosis. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1294-1297
- (80) Ganguli R, Brar JS, Solomon W, Chengappa KN, Rabin BS. Altered interleukin-2 production in schizophrenia: association between clinical state and autoantibody production. *Psychiatr Res* 1992; 44: 113-123
- (81) Polak T, Pfuhlmann B, Jabs B, Beckmann H. Die Rolle von Zytokinen bei der Immunpathogenese schizophrener Psychosen. (unveröffentlicht)
- (82) Villemain F, Chatenoud L, Galinowski A, Homo-Delachn F, Ginestet D, Loo H, Zarifan E, Bach JF. Aberrant T-cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient interleukin-2 production. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 609-616
- (83) Yang ZW, Chengappa KN, Shurin G, Brar JS, Rabin BS, Gubbi AV, Ganguli R. An association between anti-hippocampal antibody concentration and lymphocyte production of IL-2 in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1994; 24: 449-455
- (84) Rapaport MH, Fuller Torrey E, McAllister CG, Nelson DL, Pickar D, Paul SM. Increased serum soluble interleukin-2 receptors in schizophrenic monozygotic twins. *Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243: 7-10
- (85) Müller N, Empl M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M. Neuroleptic treatment increases soluble IL-2 receptors and decreases soluble IL-6 receptors in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 308-313
- (86) Haak M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Schuld A, Pollmächer T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 407-418
- (87) Baker I, Masserano J, Wyatt RJ. Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 20: 199-203

- (88) Akiyama F. Serum levels of soluble IL-2 alpha receptor, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res* 1999; 37: 97-106
- (89) Maes M, Meltzer HY, Buckley P, Bosmans E. Plasma-soluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 244: 325-329
- (90) Erbagci AB, Herken H, Koyluoglu O, Yilmaz N, Tarakcioglu M. Serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF- α in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. *Mediators Inflamm* 2001; 10: 109-115
- (91) Rapaport MH, McAllister CG, Kim YS, Han JH, Pickar D, Nelson DL, Kirch DG, Paul SM. Increased serum soluble interleukin-2 receptors in caucasian and korean schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 767-771
- (92) Rapaport MH, Lohr JB. Serum-soluble interleukin-2 receptors in neuroleptic-naive schizophrenic subjects and in medicated schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 311-315
- (93) Rapaport MH, McAllister CG, Pickar D, Nelson DL, Paul SM. Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 291-292
- (94) Cazzullo CL, Sachetti E, Galluzzo A et al. Cytokine profiles in schizophrenic patients treated with risperidone: a 3-month follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 33-39
- (95) Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immune recognition and control of adaptive immune responses. *Semin Immunol* 1998; 351-353
- (96) Becker D, Kritschmann E, Floru S, Shlomo-David Y, Gotlieb-Stematsky T. Serum interferon in first psychotic attack. *Br. J. Psychiatry* 1990; 157: 136-138
- (97) Rimon R, Ahokas A, Hintikka J, Heikilla L. Serum interferon in schizophrenia. *Ann Clin Res* 1985; 17: 139
- (98) Mittleman BB, Casetllanos FX, Jacobsen LK, Rapaport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997; 159: 2994-2999

- (99) Libikova H, Breier S, Kocisova M, Pogady J, Stunzner D, Ujhazyova D. Assay of interferon and viral antibodies in the cerebrospinal fluid in clinical neurology and psychiatry. *Acta Biol Med Ger* 1979; 38: 879-893
- (100) Roy A, Pickar D, Ninan P, Hooks J, Paul SM. A search for interferon in the CSF of chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 269
- (101) Arolt V, Weitzsch Ch, Wilke I, Nolte A, Pinnow M, Rothermundt M, Kirchner H. Production of interferon gamma in families with multiple occurrence of schizophrenia. *Psychiatr Res* 1997; 66: 145-152
- (102) Katila H, Cantell K, Hirvonen S, Rimon R. Production of interferon-alpha and gamma by leukocytes from patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1989; 2: 361-365
- (103) Moises HW, Schindler L, Leroux M, Kirchner H. Decreased production of interferon alpha and interferon gamma in leukocyte cultures of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 45-50
- (104) Johnson HM, Vassallo T, Torres BA. Interleukin 2-mediated events in gamma-interferon production are calcium dependent at more than one site. *J Immunol* 1985; 2: 967-970
- (105) Naidenova NN, Miriutova TL, Vasilèva OA. The interferon system of patients with schizophrenia during therapy. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im SS Korsakova* 1998; 88: 96-100
- (106) Xu HM, Wei J, Hemmings CP. Changes of plasma concentrations of interleukin-1 and interleukin-6 with neuroleptic treatment of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994; 1164: 251-253
- (107) Katila H, Appelberg B, Hurme M, Rimon R. Plasma levels of interleukin-1 β and interleukin-6 in schizophrenia, other psychoses, and affective disorders. *Schizophr Res* 1994; 12: 29-34
- (108) Sirota P, Schild K, Elizur A, Djaldetti M, Fishman P. Increased interleukin 1 and interleukin 3 like activity in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 1995; 19: 75-83
- (109) Sirota P, Fishman P, Elizur A, Djaldetti M. Lymphokine production in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1998; 27: 118A

- (110) Maes M, Bosmans E, Ranjan R, Vandoolaeghe E, Meltzer HY, De Ley M, Berghmans R, Stans G, Desnyder R. Lower plasma CC16, a natural anti-inflammatory protein, and increased plasma interleukin 1 receptor antagonist in schizophrenia: Effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 1996; 21: 39-50
- (111) Maes M, Bocchio CL, Bignotti S, Battisa TG, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E, De Jongh R, Lin A, Racagni G, Altamura CA. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 119-124
- (112) Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS, Meltzer HY. In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 26: 221-225
- (113) Van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME, Gurklis JA, Yao JK. Elevated interleukin-6 in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999; 87: 129-136
- (114) Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 228-233
- (115) Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJB, De Jongh R, Bosmans E, Pioli R, Altamura C, Scharpe S, Maes M. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res* 1998; 32: 9-15
- (116) Kudoh A, Sakai T, Ishiara H, Matsuki A. Plasma cytokine response to surgical stress in schizophrenic patients. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 89-93
- (117) Naudin J, Menge JL, Azorin JM, Dassa D. Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 20: 269-273
- (118) Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 346-351
- (119) Shintani F, Kanba S, Maruo N, Nakaki T, Nibuya M, Suzuki E, Kinoshita N, Yagi G. Serum interleukin-6 in schizophrenic patients. *Life Sci* 1991; 49: 661-664

- (120) Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Maj M. Plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in chronic schizophrenia: effects of clozapine treatment. *Psychiatry Res* 1997; 71: 11-17
- (121) Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KNR, Brar JS, Gubbi AV, Rabin BS. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res* 1994; 51: 1-10
- (122) Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res* 1995; 29: 141-152
- (123) Müller N, Dobmeier P, Empl M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M. Soluble IL-6 receptors in the serum and CSF of paranoid schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 294-299
- (124) Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Wagner RL, Yolken RH. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 411-420
- (125) Naudin J, Capo C, Giusano B, Mege JL, Azorin JM. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr Res* 1997; 26: 227-233
- (126) Schattner A, Cori Y, Hahn T, Sirota P. No evidence for autoimmunity in schizophrenia. *J Autoimmun* 1996; 9: 661-666
- (127) Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, Perrin M, Gorman JM, Susser ES. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 889
- (128) Maes M, Bocchio Chiavetto L et al. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukaemia inhibitory factor receptor. *Schizophr Res* 2002; 54: 281-291
- (129) Vilcek J. The Cytokines: An Overview. In: Thomson AW(ed). *The Cytokine Handbook*. 3rd edn. Academic Press, Pittsburgh (1998), pp 1-21
- (130) Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, Licino J. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1107-1114

- (131) Vawter MP, Dillon-Carter O, Issa F, Wyatt RJ, Freed WJ. Transforming growth factors beta 1 and beta 2 in the cerebrospinal fluid of chronic schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 83-87
- (132) Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ, Leonard BE. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 1129-1134
- (133) Caruso C, Candore G, Cigna D, Collucci AT, Modica MA. Biological significance of soluble IL-2 receptor. *Mediators Inflamm* 1993; 2: 3-21
- (134) Theodoropoulou St, Spanakos G, Baxevanis CN, Economou M, Gritzapis AD, Papamichail MP, Stefanis CN. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001; 47: 12-25
- (135) Smidt E, Axelsson R, Steen G. Treatment of chronic schizophrenia with glucocorticoids in combination with neuroleptic drugs: A pilot study. *Curr. Therapeut. Res.* 1985; 43: 842-850
- (136) Levine J, Gutman J, Feraro R, Levy P, Kihmi R, Leykin I, Deckmann M, Handzel ZT, Shinitzky M. Side effect profile of azothioprine in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1997; 36: 172-176
- (137) Das UN. Can perinatal supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids prevent schizophrenia in adult life? *Med Sci Monit* 2004; 10: HY 33-37
- (138) Yao JK, van Kammen DP. Membrane phospholipids and cytokine interaction in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2004; 59: 297-326
- (139) Yao JK, Sistilli CG, van Kammen DP. Membrane polyunsaturated fatty acids and CSF cytokines in patients with schizophrenia. *Prostagl Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 429-436
- (140) Müller N, Schwarz MJ. Immunologische Aspekte bei schizophrenen Störungen. *Der Nervenarzt* 2007; Vol. 78; 3: 253-263
- (141) Stolina M, Sharma S, Lin Y et al. Specific inhibition of cyclooxygenase 2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis. *J Immunol* 2000; 164: 361-370
- (142) Harris SG, Padilla J, Koumas L et al. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol* 2002; 23: 144-150

- (143) Kaiya H, Uematsu M, Ofuji M et al. Elevated plasma prostaglandin E2 levels in schizophrenia. *J Neural Transm* 1989; 77: 39-46
- (144) Das I, Khan NS. Increased arachidonic acid induced platelet chemiluminescence indicates cyclooxygenase overactivity in schizophrenic subjects. *Prostagl Leukot Essent Fatty Acids* 1998; 58: 165-168
- (145) Pyeon D, Diaz FJ, Splitter GA. Prostaglandin E(2) increases bovine leukemia virus tax and pol mRNA levels via cyclooxygenase 2: regulation by interleukin-2, interleukin-10, and bovine leukemia virus. *J Virol* 2000; 74: 5740-5745
- (146) Müller N, Riedel M, Scheppach C et al. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1029-1034
- (147) Müller N, Ulmschneider M, Scheppach C et al. COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: immunological considerations and clinical effects of Celecoxib add-on therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 14-22
- (148) Müller N, Riedel M, Schwarz MJ et al. Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Neurosci* 2005; 255: 149-151
- (149) Casolini P, Catalani A, Zuena AR et al. Inhibition of COX-2 reduces the age-dependent increase of hippocampal inflammatory markers, corticosterone secretion, and behavioral impairments in the rat. *J Neurosci Res* 2002; 68: 337-343
- (150) Aloisi F, Ria F, Adorini L. Regulation of T-cell responses by CNS antigen presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. *Immunol Today* 2000; 21: 141-147
- (151) Ebert D, Loew T. *Psychiatrie systematisch*. 5.Auflage, Bremen, UNI-MED Verlag, 2003. S. 151-153
- (152) Gottesmann I. *Schizophrenie*. Hrsg. Von Huber G. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1993. Englische Originalausgabe 1991
- (153) Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Z Gesamt Neurol Psychiatrie* 1920; 62: 1-9
- (154) Bleuler M. *Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten*. Stuttgart, Thieme, 1972.
- (155) Wernicke C. *Klassifikation der Psychosen*. Breslau 1899

- (156) Kleist K. Über zyклоide, paranoide und epileptoide Psychosen und über die Frage der Degenerationspsychosen. *Schweiz Arch Neurol Neurochir. Psychiat* 1928; 23: 3-37
- (157) Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. 12.Auflage, Stuttgart, New York Thieme, 1980.
- (158) Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*. 6.Auflage, Berlin, Akademie-Verlag, 1986.
- (159) Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*. 7.neubearbeitete und ergänzende Auflage. Stuttgart, New York Thieme 1995
- (160) Leonhard K. *Differenzierte Diagnostik der endogenen Psychosen, abnormen Persönlichkeitsstrukturen und neurotischen Entwicklungen*. Berlin, Verlag Gesundheit Berlin, 1990
- (161) Pfuhlmann B, Beckmann H. *Die Aufteilung der endogenen Psychosen nach Karl Leonhard und ihre Bedeutung für die Klinik und Forschung*. (unveröffentlicht)
- (162) Beckmann H, Fritze J, Lanczik M. Prognostic validity of the cycloid psychoses. A prospective follow-up study. *Psychopathology* 1990; 23: 205-211
- (163) Beckmann H, Fritze J, Franzek E. The influence of neuroleptics on specific syndromes and symptoms in schizophrenics with unfavourable long-term course. *Neuropsychobiology* 1992; 26: 50-58
- (164) Tsuang MT, Lyons MJ, Faraone SV. Heterogeneity of schizophrenia. Conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 17-26
- (165) Bengel D, Balling U, Stober G, Heils A, Li SH, Ross CA, Jungkunz G, Franzek E, Beckmann H, Riederer P, Lesch KP. Distribution of the B33 CTG repeat polymorphism in a subtype of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 78-81
- (166) Pfuhlmann B, Stöber G, Beckmann H. Postpartum psychoses: prognosis, risk factors, and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4: 185-190
- (167) Stöber G, Franzek E, Beckmann H, Schmidtke A. Exposur to prenatal infections, genetics, and the risk of systematic and periodic katatonia. *J Neural Transm* 2002; 109: 921-929

- (168) Strik WK, Fallgatter AJ, Stoeber G, Franzek E, Beckmann H. Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 67-72
- (169) Franzek E, Becker T, Hofmann E, Flohl W, Stober G, Beckmann H. Is computerized tomography ventricular abnormality related to cycloid psychosis? *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1255-1266
- (170) Franzek E, Beckmann H. Syndrom- und Symptomentwicklung schizophrener Langzeitverläufe. *Nervenarzt* 1991; 62: 549-556
- (171) Saunders JC, Muchmore E. Phenothiazine effect on human antibody synthesis. *Br J Psychiatry* 1964; 110: 84-89
- (172) Baker GA, Santalo R, Blumenstein J. Effect of psychotropic agents on the blastogenetic response of human T-lymphocytes. *Biol Psychiatry* 1977; 12(2): 159-169
- (173) Müller N, Ackenheil M, Hofschuster E, Mempel W, Eckstein R. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Res* 1991; 37: 147-160
- (174) Zarrabi MH, Zucker S, Miller T, Derman RM, Romeno GS, Harnett JA. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine treated patients. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 194-199
- (175) Pollmächer T, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Schuld A, Mullington J. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors during treatment with haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997; 154(12): 1763-1765
- (176) Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J, Holsboer F. Clozapine induced increase in plasma levels of soluble interleukin 2 receptors. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 877-878
- (177) Ganguli R, Brar JS, Rabin BS. Reply to Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J and Holsboer F. Clozapine induced increase in plasma levels of soluble interleucin 2 receptors. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 878
- (178) Jabs B, Krause U, Althaus G, Stöber G, Pfuhlmann B. Vergleichsuntersuchung zur Lebensqualität bei Probanden mit zykliden Psychosen und schizophrenen Psychosen. *Nervenarzt* 2004; 460-466

- (179) Wobrock T, Pajonk FG, D'Amelio R, Falkai P. Schizophrenie und Sucht. *Psychoneuro* 2005; 31: 433-440
- (180) Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Bellack AS, Kee K, Morrison RL, Yadamam KG. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: Demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 1990; 16: 31-56
- (181) Drake RE, Mueser KT. Psychosocial approaches to dual diagnosis. *Schizophr Bull* 2000; 26: 105-118
- (182) Gouzoulis-Mayfrank E. Doppeldiagnose Psychose und Sucht. Von den Grundlagen zur Praxis. *Nervenarzt* 2004; 75: 642-650
- (183) Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis: A review of etiological theories. *Addictive Behaviors* 1998; 23: 717-734
- (184) Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 8(2): 93-102
- (185) Roick C, Fritz-Wieacker A, Matschinger H, Heider D, Schindler J, Riedel-Heller S, Angermeyer MC. Health habits of Patients with schizophrenia. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2007; 42(4): 268-276
- (186) Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuses. *JAMA* 1990; 264: 2511-2518
- (187) Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia. A prospective community study. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177: 408-414
- (188) Zeiler J. Alkoholismus bei schizophrenen Patienten. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94: A-596-597
- (189) Wetterling T, Pest S, Müßigbrodt H, Weber B. Körpergewicht von Patienten mit einer Schizophrenie. *Psychiat Praxis* 2004; 31: 250-254
- (190) Cohen P, Sas A. Cannabis use, a stepping stone to other drugs? The case of Amsterdam. In: Böllinger L. *Cannabis Science. From prohibition to human rights*. Europäischer Verlag der Wissenschaften, Frankfurt/Main 1997: pp. 49-82
- (191) Hermann-Kunz E; Robert-Koch-Institut, Berlin. Häufigkeit allergischer Krankheiten in Ost- und Westdeutschland. *Gesundheitswesen* 1999, Sonderheft 2; 61: S.100-S.105

- (192) Pillmann F, Haring A, Balzuweit S, Blöink R, Marneros A. Concordance of acute and transient psychoses and cycloid psychoses. *Psychopathology* 2002; 34:305-311
- (193) Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroine and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1259-1264
- (194) Caspari D, Wobrock T. Cannabis psychosis- from a distinct category to comorbidity. *Sucht* 2004; 50: 320-326
- (195) Andreasson P, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *The Lancet* 1987; ii:1483-1486
- (196) Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 71-83
- (197) Heiser P, Enning F, Krieg JC, Vedder H. Effects of haloperidol, clozapine and olanzapine on the survival of human neuronal and immune cells in vitro. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 851
- (198) Nitschke OT, Lode H, Schaberg T. Einfluss der Rauchgewohnheiten auf die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Lymphozytensubpopulationen des peripheren Blutes. *Chemotherapie Journal* 2003; 4: 115-119
- (199) Barnes PJ. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annu. Rev. Med* 2003; 54: 113
- (200) Baranyi A, Yazdani R, Haas-Kammer A, Stephan A, Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB. Atypische Neuroleptika und metabolisches Syndrom. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157/11-12: 255-270
- (201) De Leon J. Psychopharmacology: Atypical Antipsychotic Dosing: The Effect of Smoking and Caffeine. *Psychiatric Serv* 2004; 55: 491-493

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. Beckmann (†) und seinem Nachfolger Professor Dr. med. J. Deckert, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg, für die Möglichkeit mich an seiner Klinik wissenschaftlich arbeiten zu lassen.

Weiterhin möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. B. Jabs für das Thema meiner Doktorarbeit und das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Durch sein hohes Engagement hat er diese Arbeit mit Ideen, Geduld und Erfahrung vorangetrieben und mir sowohl das wissenschaftliche Arbeiten als auch das Fach Psychiatrie näher gebracht.

Ebenfalls großer Dank gebührt Herrn Dr. med. T. Polak, der mir als Betreuer dieser Arbeit stets hilfreich zur Seite stand und immer ein offenes Ohr für anfallende Probleme hatte. In vielen gemeinsamen Treffen hat er mich sowohl in theoretischen Fragen als auch in praktischen Belangen tatkräftig unterstützt.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Psych. W. Igl für die freundliche Beratung in statistischen Belangen bedanken.

Ein großes Dankeschön möchte ich an dieser Stelle meinen Freunden und Kollegen Stephanie Franz, Agnes Krause, Hannah Grußendorf, Katharina Zipp, Adrian Müller und Dr. med. Timo Rother für die moralische Unterstützung während des Studiums und für die kleinen und großen Hilfestellungen aussprechen.

Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern Andreas und Bettina Albrecht und bei meiner Großmutter Marga Saft für ihre stete Unterstützung auf meinem gesamten Weg bedanken.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Christiane Albrecht
Geburtsdatum: 03.11.1981
Geburtsort: Bad Salzungen
Anschrift: Wilhelm-Neuhaus-Straße 12
36251 Bad Hersfeld
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1988-1992	2. Staatliche Grundschule Bad Salzungen
1992-2000	Staatliches Gymnasium Bad Salzungen

Hochschulbildung:

Studium:	WS2000/2001	Studium Zahnmedizin Universität Würzburg
	SS 2001-2007	Studium Humanmedizin Universität Würzburg
	WS 2002/03	Ärztliche Vorprüfung
	06/2007	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Praktisches Jahr:	02-06/2006	Innere Medizin, Klinikum Aschaffenburg
	06-10/2006	Chirurgie, Universitätsklinikum Würzburg
	10-12/2006	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Universitätsklinikum Würzburg

Ärztliche Tätigkeit

Seit 02/2008

Assistenzärztin in der
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Kopf-Hals- und plastische Gesichtschirurgie
Klinikum Bad Hersfeld

Christiane Albrecht