

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller

**Verlaufsuntersuchung zellulärer Immunparameter
bei schizophrenen Patienten**

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katja Maino

aus Stuttgart

2003

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. N. Müller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Th. Brocker
Priv. Doz. Dr. M. Mack
Prof. Dr. R. Hohlfeld

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. R. Gruber, Dr. med. M. Riedel

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2003

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	5
1.1. Einleitung – Psychoneuroimmunologie	5
1.2. Schizophrenie	7
1.2.1. Historische Aspekte	7
1.2.2. Epidemiologie	8
1.2.3. Ätiologie	8
1.3. Grundlagen der zellulären Immunität	12
1.3.1. Natürliche und erworbene Immunität	12
1.3.2. B-Lymphozyten	13
1.3.3. CD5+-B-Zellen	13
1.3.4. T-Lymphozyten	14
1.3.5. Der T-Zellrezeptor	15
1.3.6. Aktivierungsmarker für T-Zellen	16
1.3.7. NK-Zellen	17
1.3.8. Integrine	18
1.4. Bisherige Befunde zellulärer Immunparameter bei Schizophrenen	20
1.5. Zielsetzung	22
2. Material und Methodik	23
2.1. Untersuchungskollektiv	23
2.2. Beurteilungsmethoden der Psychopathologie	24
2.3. Labormethoden	26
2.3.1. Blutproben	26
2.3.2. Färbung und Lyse des Blutes	26
2.3.3. Messung der Proben mittels Durchflusszytometrie	28
2.3.4. Auswertung	32
2.4. Methoden statistischer Auswertung	34

3. Ergebnisse	35
3.1. T-Lymphozyten	35
3.2. $\gamma\delta$ -T-Zellen	37
3.3. B-Lymphozyten	38
3.4. NK-Zellen	40
3.5. Aktivierte T-Zellen	41
3.6. Integrine	42
3.7. Einfluss verschiedener Parameter auf die Zellpopulationen	44
4. Diskussion	45
4.1. T-Lymphozyten	45
4.2. B-Lymphozyten	47
4.3. NK-Zellen	48
4.4. $\gamma\delta$ -T-Zellen	49
4.5. Aktivierte T-Zellen	50
4.6. Integrine	51
4.7. Bedeutung der Methodik	52
4.8. Bedeutung des Untersuchungskollektivs	54
4.9. Einfluss der Psychopharmaka	56
4.10. Interpretation der Immunveränderungen	58
5. Zusammenfassung	60
6. Literaturverzeichnis	62
7. Danksagung	69
8. Lebenslauf	70

1. Einführung

1.1. Einleitung – Psychoneuroimmunologie

Das Immunsystem wurde lange Zeit als ein autonomes, sich selbst regulierendes Organ angesehen, das den Körper vor eindringendem Fremdmaterial schützt, unabhängig von anderen Organsystemen. Die Forschung vor allem der letzten 25 Jahre hat gezeigt, dass immunregulatorische Prozesse nicht nur regulativen Prozessen peripherer Organsysteme unterliegen, sondern durchaus durch das Gehirn beeinflusst werden, und dass umgekehrt neuronale und endokrine Funktionen auch unter dem Einfluss des Immunsystems stehen. Die Psychoneuroimmunologie beschäftigt sich mit ebendiesen wechselseitigen Beziehungen zwischen Immun- und Nervensystem und psychischen Prozessen und deren Auswirkungen auf Gesundheit und Verhalten.

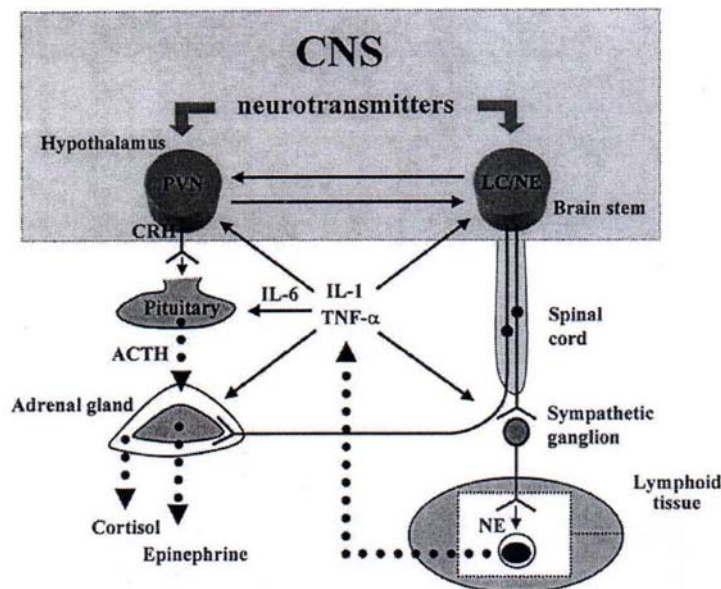
Die enge Kommunikation zwischen Körper und Psyche lässt sich sowohl klinisch als auch experimentell nachweisen. Dass psychische Faktoren eine Rolle im Ausbruch infektiöser und neoplastischer Erkrankungen spielen, ist bekannt (Kelley, 2001; Ader, 2000; Trilling, 2000). Eine anatomische Grundlage für die enge Interaktion von Nerven- und Immunsystem ergibt sich einerseits durch die Versorgung lymphatischer Organe durch periphere Nervenfasern, die insbesondere die Zonen der T-Zellen und Makrophagen betrifft (Elenkov et al., 2000) und andererseits durch die HPA(Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren)-Achse (siehe Abbildung 1). Eine häufig angewandte Strategie zur Untersuchung der Interaktion beider Systeme ist die Stressforschung. Bei Stress kommt es akut zu einem Anstieg der Zellzahl - vor allem der NK-Zellen - im peripheren Blut, was auf die erhöhte Katecholaminausschüttung in diesen Situationen zurückzuführen ist (Hennig et al., 2000; Schedlowski et al., 1996; Nagao et al., 2000). In den 70er Jahren wurden die ersten Hormonrezeptoren auf Lymphozyten beschrieben. Inzwischen ist bekannt, dass Katecholamine durch Stimulation von Adrenorezeptoren auf der Oberfläche der Immunzellen Lymphozytenproliferation und – zirkulation induzieren und Zytokinproduktion und Aktivität der Immunzellen modulieren können (Elenkov et al., 2000).

Schwieriger scheint die Frage zu klären, inwieweit immunologische Prozesse ihrerseits zentralnervöse Funktionen beeinflussen können. Aber auch hierzu gibt es einige Hinweise. Besedovsky zeigte zum Beispiel, dass Immunaktivierung über Zytokine unter anderem zu einem Anstieg der Plasmakortikoidspiegel führt und die Aktivität hypothalamischer noradrenerger Neurone verändert (Besedovsky et al., 1987). Auch gibt es Untersuchungen darüber, dass die Zytokinproduktion nach Immunaktivierung für Induktion von Übelkeit und Müdigkeit verantwortlich ist (Dantzer et al., 1999; Galinowski et al., 1992; Masek et al.,

2000) und dass bei Patienten, die aufgrund einer Krebserkrankung mit Interleukin-2 behandelt wurden, ein Zusammenhang der Immunaktivierung mit sich unter dieser Therapie entwickelnden depressiven Symptomen besteht (Capuron et al., 2001).

Der Zusammenhang zwischen Nerven- und Immunsystem über das sympathische Nervensystem einerseits und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse andererseits ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1 Bidirektionale Kommunikation zwischen ZNS und Immunsystem. Lymphatisches Gewebe (Lymphoid tissue) wird von Nervenfasern innerviert. Von der Nebenniere (Adrenal gland) werden - gesteuert durch das ZNS (CNS) - Adrenalin (Epinephrine) und Cortisol ausgeschüttet (die über Rezeptoren für diese Stoffe auf der Oberfläche von Lymphozyten direkten Einfluss auf die Immunzellen nehmen). Andererseits werden HPA-Achse und sympathisches Nervensystem wiederum durch bestimmte Zytokine (IL = Interleukine, TNF = Tumornekrosefaktor) aktiviert. Durchgezogene Linien stellen neuronale Verbindungen, gepunktete Linien hormonelle Einflüsse dar. (LC = Locus coeruleus, PVN = Nucleus paraventricularis, Brain stem = Hirnstamm, Spinal cord = Rückenmark, Pituitary = Hypophyse, NE = Noradrenalin, CRH = Corticotropin releasing hormon, ACTH = Adrenocorticotropes Hormon)



In den Bereich der Psychoneuroimmunologie fällt nun auch die Erforschung von Immunfunktionen bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Die Idee, dass Immunprozesse eine Rolle in der Ätiologie der Schizophrenie spielen, ist keineswegs neu und wird später noch näher erläutert werden.

1.2. Schizophrenie

1.2.1. Historische Aspekte

Die Erscheinungsformen der heute als Schizophrenie bezeichneten Erkrankung sind in den letzten Jahrhunderten unter verschiedenen Namen beschrieben worden.

Kraepelin fasste diese 1898 unter dem Begriff der Dementia praecox (vorzeitige Verblödung) zusammen, um den ungünstigen prognostischen Verlauf, der diese Form der endogenen Psychose von dem manisch-depressiven Irresein unterscheiden sollte, deutlich zu machen. Die Kraepelinsche Bezeichnung fand rasch weite Verbreitung. Als sich jedoch zeigte, dass viele Krankheiten, die den Verblödungspsychosen im psychopathologischen Bild entsprachen, einen positiven prognostischen Verlauf aufwiesen, musste ein Begriff geschaffen werden, der mehr auf die gleichartige Symptomatologie, denn auf die Prognose bezogen war. So ersetzte Bleuler die Diagnose der Dementia praecox 1911 durch diejenige der Schizophrenie, das so genannte Spaltungsirresein. Er bezieht sich damit verstärkt auf das psychopathologische Bild, das seiner Meinung nach im Wesentlichen durch eine Aufspaltung des psychischen Erlebens und des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit gekennzeichnet ist. Bleuler beschrieb die Psychopathologie anhand der elementaren psychischen Funktionen wie Denken, Affektivität, Persönlichkeitserleben und Antrieb, die er als Grundsymptome bezeichnete. Diesen fügte er die Beurteilung von so genannten akzessorischen Symptomen hinzu, zu denen unter anderem Wahn, Halluzination sowie katatone Symptome gerechnet werden.

In den 50er Jahren entwickelte Kurt Schneider die Lehre von den Symptomen ersten und zweiten Ranges, die den Versuch einer Einteilung der Symptome nach der Bedeutung für die Diagnose darstellte. Zu den Symptomen ersten Ranges zählte er Wahnwahrnehmung, Gedankenentzug und -eingung, Gedankenlautwerden und andere Beeinflussungserlebnisse. Als Symptome zweiten Ranges gelten Wahneinfall, Affektveränderung und sonstige Halluzinationen. Diese Klassifizierung gewann mehr und mehr an Bedeutung. Die derzeitige Definition der Psychopathologie schizophrener Erkrankungen bezieht sich noch immer auf die Symptomeneinteilung von Bleuler und Schneider. Zusätzlich wird in der neueren Diskussion auf die Unterscheidung von Positiv- und Negativsymptomatik, die vor allem durch die angloamerikanische Psychiatrie geprägt worden ist, Wert gelegt.

In den 60er Jahren wurde erstmals versucht, mit der ICD (= International Classification of Diseases) ein einheitliches Diagnosesystem zu schaffen. Derzeit werden zur Diagnose der Schizophrenie die Kriterien der ICD 10 und DSM IV herangezogen, in denen operationalisierte Diagnosekriterien angegeben werden, die sich im Wesentlichen auf

Psychopathologie und Verlauf beziehen. (Bleuler, 1972; Schneider, 1962; Möller, 1996; Klosterkötter, 1998; Marneros, 1998; Huber, 1999; ICD-10; DSM IV)

1.2.2. Epidemiologie

Die Prävalenz der Schizophrenie liegt bei 0,5-1%, ihre jährliche Inzidenz bei 0,05%. Das Risiko im Laufe des Lebens an einer Schizophrenie zu erkranken beträgt im Durchschnitt etwa 1%. Beide Geschlechter sind gleich häufig von der Erkrankung betroffen. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens der Schizophrenie bestehen in den verschiedenen Rassen und Kulturen keine wesentlichen Unterschiede.

Die Schizophrenie kann sich vom 2. bis zum 7. Lebensjahrzehnt prinzipiell in jedem Alter erstmals manifestieren. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen Pubertät und 40. Lebensjahr. Der Gipfel des Krankheitsausbruchs bewegt sich bei Männern um das 21., bei Frauen um das 26. Lebensjahr. Bei Erkrankungen vor dem 20. Lebensjahr spricht man von Frühschizophrenie, bei Erstmanifestationen nach dem 40. Lebensjahr von Spät- und bei Erstmanifestation nach dem 60. Lebensjahr von Altersschizophrenie. Es existieren charakteristische Unterschiede im Prädilektionsalter für die einzelnen Subgruppen der Schizophrenie. So manifestiert sich beispielsweise der hebephrene Typ - wie der Name schon sagt - meist im Jugendalter, die paranoid-halluzinatorische Form eher im 4. Lebensjahrzehnt. (Möller, 1996; Huber, 1999)

1.2.3. Ätiologie

Die Ätiologie der Schizophrenie ist nach wie vor unbekannt. Man geht heute davon aus, dass es sich um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung handelt.

Evident ist ein gewisser genetischer Einfluss, wie sich aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien erkennen lässt (Ingraham et al., 2000). Die Konkordanzrate liegt bei eineiigen Zwillingen bei über 50%. Generell nimmt das Erkrankungsrisiko mit dem Grad der Blutsverwandtschaft zu schizophrenen Angehörigen deutlich zu. Der formale Erbgang sowie die verantwortlichen Genorte sind dabei unbekannt. Zahlreiche Forscher beschäftigten sich mit der Suche nach verantwortlichen Genen, die sich allerdings als sehr schwierig erweist. Es wurden bereits die verschiedensten Gene als Kandidatengene für die Schizophrenie diskutiert, unter anderem Dopamin- und andere Neurotransmitterrezeptorengene sowie Interleukinrezeptoren- oder HLA-Gene. Bisher ergaben sich allerdings meist negative oder nicht reproduzierbare Ergebnisse. In Studien mit großen Zahlen an Patienten und Angehörigen wurden keine spezifischen genetischen Defekte gefunden, die mit Schizophrenie

assoziiert wären. (DeLisi, 2000; Portin et al., 1997; Yolken et al., 1997) Eine monogenetische Vererbung ist nahezu auszuschließen, vielmehr nimmt man heute eine oligo- oder polygene Erbanlage an. Man geht davon aus, dass die genetische Disposition keine absolute Penetranz aufweist, was zu dem Modell einer genetisch bedingten Vulnerabilität führt, auf deren Boden andere Faktoren dann zum Manifestwerden der Erkrankung führen.

Diskutiert werden hier unter anderem perinatale Schädigungen sowie virale Infektionen in der intrauterinen oder der Neugeborenenperiode. Es fällt auf, dass Schizophrene häufig in den Winter- und Frühjahrsmonaten geboren wurden. Etliche Studien berichten von einem ca. 10%igen „Geburtenüberschuss“ Schizophrener in diesem Zeitraum (Wright et al., 1999; Torrey et al., 1997). Aus dieser Feststellung ergaben sich die Überlegungen über den Einfluss von Umweltfaktoren, wie virale Infektionen in der Spätschwangerschaft, die das Risiko einer späteren Erkrankung erhöhen könnten. Viele Studien ergaben tatsächlich eine positive Assoziation zwischen pränataler Influenzaexposition und Schizophrenie (Wright et al., 1999). Psychosoziale Faktoren wurden oft als ursächlich oder mitauslösend für die Schizophrenie beschrieben. Allerdings konnte dies durch Forschungsergebnisse nur unzureichend bestätigt werden. Der Einfluss psychosozialer Faktoren scheint eher für den Verlauf der Erkrankung, als für ihre Entstehung von Bedeutung zu sein.

Auch existieren verschiedene biochemische Ansätze zur Erklärung der Krankheitsentstehung. Unter den neurobiochemischen pathophysiologischen Erklärungen ist die Dopaminhypothese diejenige, die am besten untersucht ist. Als Korrelat zur schizophrenen Symptomatik gilt die Überaktivität zentralnervöser dopaminergere Strukturen im mesolimbischen System. Für diese Hypothese sprechen in erster Linie die Wirksamkeit der antipsychotischen Medikamente, die vor allem eine Blockade postsynaptischer D2-Rezeptoren bewirken. Aber auch Störungen anderer Transmittersysteme des ZNS wie des Noradrenalin-, Serotonin- und Glutamatsystems werden ätiologisch in Erwägung gezogen. Endgültig klärende Ergebnisse stehen für all diese Hypothesen jedoch noch aus.

Auch andere neurobiologische Faktoren werden als eventuelle Ursachen der Schizophrenie diskutiert. So zeigen sich bei einem Teil der Schizophrenen strukturelle Abnormalitäten des Gehirns wie Vergrößerung der Ventrikel und Volumenänderungen bestimmter Teile des limbischen Systems. Ein gesichertes morphologisches Substrat existiert jedoch nicht. In neueren bildgebenden Verfahren wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und SPECT (Single-photon emission computed tomography) ließen sich Substanzdefizite in bestimmten Gehirnregionen sowie Minderperfusion des frontalen Kortex nachweisen. Allerdings sind Ergebnisse zu Energie-

und Neurotransmitterstoffwechsel mittels PET noch widersprüchlich. Ebenso zeigen sich in elektroenzephalographischen Untersuchungen zwar gewisse Abweichungen, jedoch müssen diese eher als Folge der krankheitsbedingten Hirnfunktionsstörung denn als tatsächliches Schizophreniesubstrat gewertet werden. (Huber, 1999; Möller, 1996; Ackenheil, 1998; Kirch, 1993; Smith et al., 1995; Liebermann et al., 1993)

Die Idee, dass Infektionen oder eine veränderte Immunantwort im zentralen Nervensystem an der Ätiologie der Schizophrenie beteiligt sein könnten, ist keineswegs neu. Bereits in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelten sich Thesen über eine eventuelle Immunpathogenese der Schizophrenie. Seither gab es immer wieder Ansätze immunologischer Forschung in der Psychiatrie. Überlegungen, die zur Vermutung einer Mitbeteiligung von Immunveränderung bei psychiatrischen Erkrankungen führen können, gibt es genügend. So finden sich klinisch Übereinstimmungen zwischen Schizophrenie und Autoimmunerkrankungen, wie die genetische Vulnerabilität, der phasenhafte Verlauf, die Exazerbation der Symptomatik bei Stress und der meist im jungen Erwachsenenalter liegende Manifestationsgipfel. Auch wurde festgestellt, dass unter Verwandten ersten Grades von Schizophrenen häufiger Autoimmunerkrankungen zu finden waren und 50% der Schizophrenen an Autoimmunerkrankungen leiden oder Autoantikörper besitzen (Wright et al., 1999). Zum anderen wird an Autoimmunkrankheiten wie dem Lupus erythematoses oder der Sklerodermie deutlich, dass Immunprozesse zu psychotischen Phänomenen führen können (Achiron et al., 1994). 12-27% der Patienten mit zentralnervösem Lupus weisen zum Beispiel eine psychotische Symptomatologie auf, die von derjenigen der Schizophrenie oft nicht zu unterscheiden ist (Rapaport et al., 1999). Assoziationen mit dem HLA-System, wie sie für Autoimmunkrankheiten charakteristisch sind, wurden auch für die Schizophrenie beschrieben (Müller et al., 1993c). Auch gab es eine Reihe von Versuchen, Antikörper gegen Hirngewebe bei Schizophrenen nachzuweisen. Heath fand beispielsweise IgG-Antikörper gegen die Septumregion. (Heath et al., 1989; Schott et al., 1999).

Was die Virushypothese der Schizophrenie betrifft, so beschrieb Esquirol bereits 1845 das Auftreten einiger psychotischer Erkrankungen als endemisch (Rothermund et al., 1998; Kirch, 1993). Menninger beobachtete schizophrenieähnliche Psychosen bei Opfern der Influenzapandemie nach dem ersten Weltkrieg (Menninger, 1928). Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie die Schizophrenie, die einen rezidivierenden Verlauf haben, könnten beispielsweise durch neurotrope Viren, die latent persistieren und unter bestimmten Bedingungen reaktiviert werden können, zu erklären sein. Nicht zu vergessen ist weiterhin, dass einige psychotische Syndrome, die der Schizophrenie in manchen Symptomen gleichen,

eine bekannte infektiöse Ätiologie haben, wie beispielsweise die Syphilis, die HIV-Infektion oder die Infektion mit Herpes-simplex-Virus 1. Viele der aufgrund einer tertiären Syphilis aufgetretenen psychotischen Syndrome boten ein schizophrenieähnliches Bild und ließen sich schließlich als das Resultat einer Infektion erklären.

1.3. Grundlagen der zellulären Immunität

1.3.1. Natürliche und erworbene Immunität

Die menschliche Immunabwehr setzt sich aus einer Vielzahl von komplexen Mechanismen zusammen. Um eine erfolgreiche Abwehr gegen eindringende Mikroorganismen zu gewährleisten, hat sich im Laufe von Jahrtausenden ein hochdifferenziertes System entwickelt. Die Abwehrfunktionen werden traditionsgemäß den Kategorien natürlich und erworben zugeordnet. Zwar unterscheiden sich diese beiden Arme der Immunantwort tatsächlich deutlich in ihren Eigenschaften, sie sind jedoch gleichzeitig untrennbar miteinander verbunden.

Die entwicklungsgeschichtlich ältere natürliche Resistenz zeichnet sich durch eine gleichbleibende, unspezifische Reaktion aus, die im allgemeinen gegen alle Mikroorganismen gleichermaßen gerichtet ist. Effektorzellen der natürlichen Resistenz sind Granulozyten, Monozyten und Makrophagen sowie NK(=natürliche Killer)-Zellen. Der humorale Anteil dieses Systems besteht aus dem Komplementsystem und aus Akutphaseproteinen (siehe Tabelle 1). Diese Mechanismen bilden die Grundlage für die Zerstörung infektiöser Mikroorganismen. Die natürliche Resistenz stellt sozusagen eine erste Abwehrlinie dar.

Die Mechanismen der erworbenen Immunität haben zur Verstärkung und Verfeinerung dieser Resistenzfunktionen geführt. Die Fähigkeit, einen bestimmten Mikroorganismus bei erneuter Begegnung wiederzuerkennen - das so genannte immunologische Gedächtnis - sowie eine für das auslösende Antigen spezifische Immunantwort, sind entscheidende Merkmale unserer erworbenen Immunität. Effektorzellen dieser spezifischen Immunabwehr sind die Lymphozyten. Spezifische Antikörper stellen die Effektormoleküle der humoralen Komponente dieses Systems dar (siehe Tabelle 1). (Abbas, 1997; Boismenu et al., 1997; Janeway, 1997; Müller et al., 1999; Schütt, 1999; Staines, 1999)

Tabelle 1

Abwehr	Spezifisch	Unspezifisch
Zellulär	T-Lymphozyten (CD4- und CD8-Zellen)	Granulozyten Monozyten/Makrophagen NK-Zellen
Humoral	B-Lymphozyten Immunglobuline	Komplementfaktoren Akutphaseproteine

Beide Abwehrarten sind vielfach miteinander verknüpft und von Bedeutung für autoimmunologische und infektiöse Prozesse. Im Folgenden soll im Wesentlichen auf die in

der Studie untersuchten Zellgruppen, die zum größten Teil Bestandteil der spezifischen Abwehr sind, eingegangen werden.

Träger des spezifischen Immunsystems sind, wie bereits gesagt, die Lymphozyten. Sie machen ca. 35% der Leukozyten im Blut aus. Man unterteilt sie in B-Lymphozyten (ca. 15% der Gesamtlymphozyten), T-Lymphozyten (ca. 70%) und natürliche Killer(NK)-Zellen (ca. 15%). Die in ihrer Funktion unterschiedlichen Populationen exprimieren auf ihrer Oberfläche verschiedene Membranproteine, so genannte „Cluster of Differentiation“(CD)-Moleküle, die uns als phänotypische Marker zur Unterscheidung der Zellgruppen dienen. (Abbas, 1997)

1.3.2. B-Lymphozyten

B-Lymphozyten sind die Träger der humoralen Abwehr. Sie tragen auf ihrer Oberfläche Immunglobuline, die für die Antigenerkennung verantwortlich sind. Jeder B-Zell-Klon ist hierbei für ein ganz bestimmtes Antigen zuständig. Man nimmt an, dass das menschliche Immunsystem primär bereits über mehr als 10^9 verschiedene Antigenrezeptoren verfügt, die mit dem jeweiligen freien Antigen reagieren und so eine Immunantwort einleiten. Die Antigenbindung an die B-Zelle ist das Signal, das die Proliferation und die Antikörpersekretion der Zelle auslöst. Durch die Antigenstimulation werden die ruhenden B-Zellen zur Zellteilung und Differenzierung aktiviert. Es entstehen Effektorzellen, die Antikörper produzieren und sezernieren. Diese werden auch Plasmazellen genannt. Die meisten dieser Zellen gehen nach einigen Wochen zugrunde. Einige der Nachkommen der ursprünglich aktivierten B-Zelle entwickeln sich zu Memory-B-Zellen und bleiben während mehrerer Jahre im Körper erhalten. Bei einer späteren Wiederbegegnung mit dem spezifischen Antigen kommt es durch Gedächtniszellen im Sinne einer sekundären Immunantwort zu einer rascheren und gesteigerten Antikörperbildung. Alle B-Zellen tragen auf ihrer Oberfläche CD19. Monoklonale Antikörper gegen CD19 werden daher als B-Zell-Marker verwendet. (Abbas, 1997; Staines, 1999)

1.3.3. CD5+ B-Zellen

Eine Subgruppe von B-Lymphozyten exprimiert CD5. Das CD5-Molekül ist ein Glykoprotein, von dem man ursprünglich dachte, dass es nur auf T-Zellen exprimiert wird. Man fand schließlich aber heraus, dass die CD5+ B-Zellen eine eigene physiologische Subgruppe von Lymphozyten darstellen. Beim Erwachsenen sind ca. 5-30% der zirkulierenden B-Zellen CD5-positiv. In der Durchflusszytometrie erscheinen sie größer und stärker granuliert als gewöhnliche B-Zellen (Lydyard et al., 1993). Sie produzieren auto- und

polyreaktive Antikörper, die verschiedene Selbst- und Fremdartigene erkennen und spielen eventuell in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen eine Rolle. Sie sind außerdem zur Antigenpräsentation sowie zur Produktion von Zytokinen in der Lage. CD5+ B-Lymphozyten sind die ersten B-Zellen, die im Laufe der Entwicklung auftreten. Es wäre also denkbar, dass diese Zellen, die polyreaktive, so genannte natürliche Antikörper produzieren, eine Art Übergang zwischen natürlicher Immunität und der erworbenen Immunität mit Antikörpern von hoher Antigenspezifität und -affinität darstellen. (Abbas, 1997; Barclay, 1993; Lydyard et al., 1993)

1.3.4. T-Lymphozyten

Träger der zellulären Abwehr sind die T-Lymphozyten. Im Gegensatz zu den B-Zellen erkennen sie Antigen nur dann, wenn sie es von anderen, so genannten Antigenpräsentierenden Zellen (APZ) dargeboten bekommen. Die Reifung der T-Zellen findet im Thymus statt. Dort erhalten sie ihre Antigenspezifität sowie die Fähigkeit der MHC-Erkennung. Das heißt, dass sie Fremdartigen in Verbindung mit körpereigenen Strukturen, den Molekülen des so genannten MHC (= Major histocompatibility complex) erkennen. Es handelt sich hierbei um einen Satz von Proteinen, die auf fast allen Körperzellen zu finden sind. Man unterscheidet dabei die Klassen I und II, die sich in ihrer Struktur und Peptidbindung unterscheiden. Wie B-Zellen durchlaufen auch T-Lymphozyten nach Antigenkontakt verschiedene Stufen der Aktivierung, Proliferation und Differenzierung. Man unterteilt die T-Zellen nach ihrer Funktion in T-Helfer- und zytotoxische T-Zellen. Die beiden Populationen unterscheiden sich in der Molekülstruktur ihrer Zellmembran. T-Helfer-Zellen tragen den CD4-, zytotoxische T-Zellen den CD8-Rezeptor. CD8-T-Lymphozyten erkennen Fremdartigene, wenn diese von MHC-Molekülen der Klasse I präsentiert werden. CD4-T-Zellen erkennen Antigene, die von Klasse II-MHC-Molekülen präsentiert werden. Klasse I-MHC existieren auf praktisch allen kernhaltigen Zellen, Klasse II-MHC nur auf dendritischen Zellen, B-Lymphozyten, Makrophagen und einigen wenigen anderen Zellarten.

Die Hauptfunktion der CD4 tragenden T-Zellen ist die Sekretion von Zytokinen, welche Proliferation und Aktivierung anderer Immunzellen fördern. Nach Art der produzierten Zytokine unterscheidet man Th1- und Th2-Zellen. Th1-Zellen produzieren vor allem IFN- γ und stimulieren damit die phagozytenabhängige Abwehr. Th2-Zellen produzieren vor allem IL-4 und IL-5. Sie sind somit Mediatoren für allergische Reaktionen und regen B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion an. Es gibt bisher keine phänotypischen Marker, die die Unterscheidung der beiden Subgruppen ermöglichen.

Die hauptsächliche Funktion von zytotoxischen T-Lymphozyten besteht darin, antigentragende Targetzellen zu lysieren. Sie sind damit in erster Linie für die Elimination virusinfizierter Zellen verantwortlich. Sie sind außerdem aber ebenfalls an der Zytokinproduktion beteiligt. Die beiden T-Zellgruppen kontrollieren sich gegenseitig in ihrer Aktivität, regulieren aber auch die Funktion anderer Immunzellen. Quantitative Veränderungen der beiden T-Lymphozytenpopulationen können Störungen der physiologischen Funktion des Immunsystems anzeigen und dienen als wichtiger Parameter zur Einschätzung der Abwehrlage bei Erkrankungen des Immunsystems wie beispielsweise der HIV-Infektion. (Abbas, 1997; Barclay, 1993; Mosmann et al., 1996; Staines, 1999)

1.3.5. Der T-Zell-Rezeptor

Alle T-Zellen tragen auf ihrer Oberfläche den so genannten T-Zell-Rezeptor(=TCR)-Komplex. Dieser setzt sich aus mehreren Strukturen zusammen. Dies ist zum einen der eigentliche T-Zell-Rezeptor, ein Polypeptidkettenpaar aus $\alpha\beta$ - beziehungsweise $\gamma\delta$ -Kette. Dieser Anteil ist für die spezifische Antigenerkennung verantwortlich. Zum anderen beinhaltet er das CD3-Molekül, einen Komplex verschiedener Membranproteine, der nach Antigenerkennung das Aktivierungssignal ins Innere der Zelle abgibt. Er dient, da er auf allen T-Zellen zu finden ist, als T-Zell-Marker. 95% der T-Zellen tragen den $\alpha\beta$ -Rezeptor (davon sind ca. 35% zytotoxische, 65% T-Helfer-Zellen). Der $\alpha\beta$ -T-Zellrezeptor reagiert mit einem Peptid, das von einem MHC-Molekül der Antigen-präsentierenden Zelle dargeboten wird (siehe Abbildung 2).

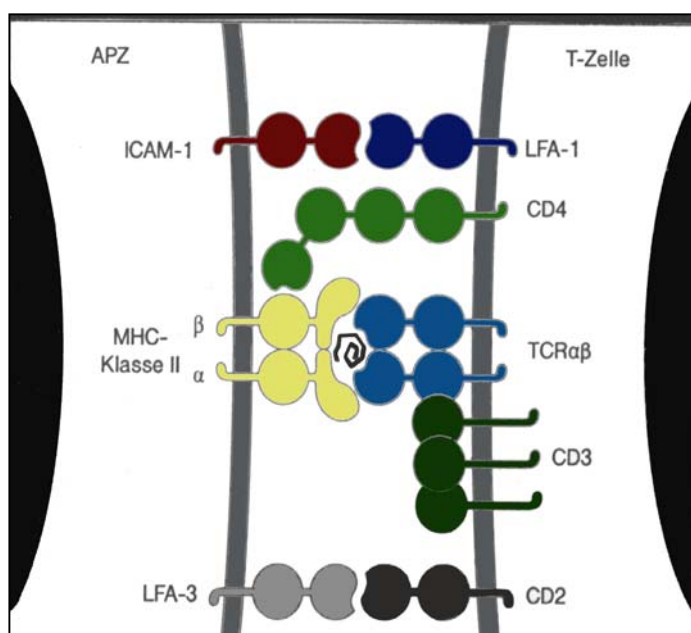


Abbildung 2 Interaktion zwischen Antigen-präsentierender Zelle (APZ) und T-Zelle. Das Fremdantigen wird mittels MHC II präsentiert und so vom T-Zell-Rezeptor (TCR $\alpha\beta$) erkannt. Das akzessorische CD4-Molekül der T-Zelle stabilisiert die TCR-MHC II-Wechselwirkung und verlängert den Kontakt zwischen beiden Zellen. Dies ermöglicht den CD3-Molekülen, Signale ins Innere der T-Zelle zu übermitteln. Der initiale Kontakt der Zellen wird durch Interaktion zwischen Adhäsionsmolekülen vermittelt. (ICAM1: Intercellular Adhesion Molecule 1; LFA-1 und -3: Late Activation Antigen -1 und -3)

Nur ca. 5% der peripheren T-Zellen tragen statt des $\alpha\beta$ -Rezeptors den $\gamma\delta$ -Rezeptor. T-Zellen dieser Art machen nur einen sehr geringen Anteil der Lymphozyten in organisierten lymphatischen Organen aus. Sie finden sich hingegen vor allem im Bereich von epithelialen Geweben wie Lunge, Haut und Darm. Erhöhte $\gamma\delta$ -T-Zellzahlen sind mit einer Reihe infektiöser und autoimmuner Veränderungen assoziiert (Gruber et al., 1996). Es existieren einige Ähnlichkeiten mit den $\alpha\beta$ -Zellen. Ebenso wie diese sezernieren $\gamma\delta$ -Zellen verschiedene Zytokine und lysieren Targetzellen. Unterschiede zwischen den beiden Populationen existieren jedoch hinsichtlich der Art des erkannten Antigens und dem Ablauf der Antigenerkennung. Während $\alpha\beta$ -Zellen vorwiegend Fremd- und Selbst-Peptide in Zusammenhang mit MHC erkennen, erkennen viele $\gamma\delta$ -Zellen kleine, nichtpeptide Moleküle, die zum Beispiel von Mykobakterien oder geschädigten Zellen stammen und für deren Erkennung keine Antigenaufnahme, Antigenverarbeitung und keine Expression von MHC notwendig ist (Boismenu et al., 1997). Sie gleichen also in einigen Eigenschaften eher den Zellen der unspezifischen Immunantwort. Sie erkennen ähnliche Strukturen wie Makrophagen, wenn auch über andere Rezeptoren. Eine weitere Eigenschaft der $\gamma\delta$ -Zellen scheint die schnelle, lokale Ausschüttung von bioaktiven Polypeptiden wie IFN- γ zu sein. Man vermutet, dass $\gamma\delta$ -Zellen an der frühen Abwehr von bakteriellen Infektionen beteiligt sind. Weiterhin nimmt man an, dass sie eine Rolle bei der Regulation natürlicher und erworbener Immunantwort spielen (Boismenu et al., 1997; Born et al., 1999). Durch Produktion von verschiedenen Zytokinen in der Frühphase der Infektion scheinen sie Zellwanderung und Aktivität der verschiedenen Zellen beider Immunsysteme zu beeinflussen. Letztendlich ist die Funktion der $\gamma\delta$ -Zellen jedoch noch nicht hinreichend geklärt. Diese Zellen sind in der Regel CD4 und CD8 negativ. (Abbas, 1997; Barclay, 1993; Staines, 1999)

1.3.6. Aktivierungsmarker für T-Zellen

Die Proliferation ruhender reifer T-Zellen wird über die Interaktion des Antigen-MHC-Komplexes mit dem TCR eingeleitet, was die Expression von Interleukin-2 (=IL-2) und dem IL-2-Rezeptor induziert. IL-2 spielt somit eine Schlüsselrolle in der Proliferation von T-Zellen und ist eine wichtige Determinante für das Ausmaß der Immunantwort. Es wird von CD4-, aber auch von CD8-Zellen produziert und dient als auto- und parakriner Wachstumsfaktor. Ursprünglich wurde es daher auch als T-cell growth factor bezeichnet. Es ist für den Eintritt der T-Lymphozyten von der G1- in die S-Phase verantwortlich. Der Einfluss von IL-2 auf T-Zellen wird über den so genannten IL-2-Rezeptor vermittelt. Es gibt verschiedene Zelloberflächenproteine auf T-Zellen, die IL-2 binden. Eines davon ist IL-2R α

(=CD25), ein Polypeptid, das zur Typ1-Zytokin-Rezeptorfamilie gehört und das auf T-Zellaktivierung hin exprimiert wird. Ein weiteres ist das Protein IL-2R β , das bereits auf ruhenden T-Zellen zu finden ist. Es wird zusammen mit einem weiteren Polypeptid, der sogenannten γ -Kette exprimiert. Zellen, die sowohl IL-2R α als auch IL-2R $\beta\gamma$ exprimieren, haben eine höhere Affinität zu IL-2 und ermöglichen so die Vermittlung von Wachstumssignalen bei deutlich niedrigeren IL-2-Konzentrationen. Ruhende T-Zellen, die nur IL-2R $\beta\gamma$, aber kein IL-2R α exprimieren, können nur bei hohen IL-2-Konzentrationen stimuliert werden. Unter antigenvermittelter T-Zellaktivierung wird schnell IL-2R α exprimiert und so die für die Wachstumsstimulierung notwendige IL-2-Konzentration verringert. Das Ausmaß der Expression von IL-2R α dient als Maß für die T-Zellaktivierung. Monoklonaler mouse-anti-human Antikörper gegen IL-2R α wird als Marker für aktivierte T-Zellen eingesetzt. (Taniguchi et al., 1993; Staines, 1999; Barao et al., 1998)

Als weiterer Aktivierungsmarker für T-Zellen dient HLA(=human leukocyte antigen)-DR. Menschliche T-Lymphozyten exprimieren nach Aktivierung über bislang unbekannte Mechanismen HLA-Moleküle der Klasse II. Monozyten exprimieren auch in ruhendem Zustand HLA-DR. Ist die Expression des HLA-DR-Moleküls auf der Zelloberfläche der Monozyten vermindert, so geht dies in vitro mit einer reduzierten Reagibilität der Zellen gegen bakterielle Lipopolysaccharide einher. Bei erniedrigter HLA-DR-Expression besteht also eine erhöhte Infektionsgefahr. Eine Reduktion der HLA-DR-Expression findet sich unter anderem bei Sepsis, Polytrauma oder iatrogener Immunsuppression. Die Untersuchung der HLA-DR-Moleküldichte auf Monozyten im Blut lässt somit auf die Reaktionsfähigkeit des Immunsystems rückschließen. Antikörper gegen HLA-DR wurden als Aktivierungsmarker für Lymphozyten eingesetzt. (Abbas, 1997; Cheadle, 1993; Sack et al., 2000)

1.3.7. NK-Zellen

Die dritte große Lymphozytengruppe sind die NK-Zellen (natural killer cells). Sie machen 10-15% der Lymphozyten im peripheren Blut aus. Morphologisch zeichnen sie sich durch große Granula aus, was zu der Bezeichnung large granular lymphocytes (=LGL) geführt hat. Funktionell sind NK-Zellen dadurch gekennzeichnet, dass sie Targetzellen ohne vorausgehende Sensibilisierung und ohne Beteiligung von MHC-Molekülen lysieren können. Sie tragen wesentlich zur frühen Lyse virusinfizierter Zellen und zur Tumorzelllyse sowie zur Transplantatabstoßung bei. Phänotypisch handelt es sich bei NK-Zellen um CD3-negative CD56+CD16+-Zellen. Sie tragen also keine für B- und T-Lymphozyten spezifischen Oberflächenmoleküle. Die Mehrheit der reifen NK-Zellen exprimiert CD56, eine Isoform des

neuronalen Zelladhäsionsmoleküls (NCAM) sowie CD16 (=FcγRIII), einen Rezeptor niedriger Affinität für die Fc-Fraktion von IgG. Dieser dient NK-Zellen zur Erkennung von antikörperbeladenen Targetzellen. NK-Zellen besitzen also die Fähigkeit sowohl der antikörperunabhängigen (via CD56) als auch via CD16 der antikörperabhängigen Zytotoxizität. Sie werden oft auch den Zellen des unspezifischen Immunsystems zugeteilt. NK-Zellen exprimieren eine Reihe weiterer Adhäsionsmoleküle wie LFA-1, LFA-3, Mac-1 und ICAM1. Monoklonale Antikörper gegen CD56 und CD16 wurden als pan-NK-Zell-Marker verwendet. (Abbas, 1997; Barclay, 1993; Barao et al., 1998; DeLisi et al., 1983; Janeway, 1997)

1.3.8. Integrine

Integrine sind eine große Familie von verwandten Zelloberflächenproteinen, denen eine heterodimere Struktur aus α - und β -Kette gemeinsam ist. Sie dienen der Adhäsion bzw. der Vermittlung von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen. Es gibt mindestens 20 α - und 8 β - Ketten, die nicht kovalent miteinander verbunden sind und in verschiedenen Kombinationen exprimiert werden können. Die Expression von Integrinen scheint universal. Auf allen untersuchten Zellen kann zumindest eine Familie von Integrinen gefunden werden. Zu den Liganden von Integrinen gehören bakterielle und virale Proteine, Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren sowie Komplementfaktoren und Rezeptoren anderer Zellen wie ICAM1, -2 und -3, VCAM1 und CD31. ICAM(= Intercellular Adhesion Molecule)¹ ist ein Membranglykoprotein mit Ig-ähnlicher extrazellulärer Struktur. Es wird auf einer Vielzahl von Zellen exprimiert, unter anderem auf B- und T-Lymphozyten und auf Endothelzellen. Die Expression von ICAM2 ist auf Endothelzellen beschränkt, die von ICAM3 auf Immunzellen. VCAM (=Vascular Cell Adhesion Molecule) findet sich vor allem auf zytokinaktivierten Endothelzellen. Integrine binden nur in aktiviertem Zustand an ihren Gegenrezeptor. Die Aktivierung der Integrine kann hierbei durch Rezeptoren wie den TCR, aber auch durch Zytokine oder CD31 erfolgen. Man unterteilt nach Art der α - und β -Kette in verschiedene Subgruppen.

Die größte Anzahl der Integrine gehört der β 1-Subgruppe an und wird auf einer Vielzahl von Zelltypen exprimiert. Da sie bei Aktivierung erst nach mehreren Tagen auf T-Zell-Oberflächen exprimiert werden, bezeichnet man sie als Very-Late-Activation (=VLA)-Antigene. Sie bestehen aus einer β 1-Kette (=CD29) und einer von 6 α -Ketten (=CD49). Von besonderer Bedeutung ist CD49d, die α -Kette von VLA4. Neben der Adhäsion an extrazelluläre Matrix (v.a. Fibronectin) vermittelt CD49d/CD29 auch die Zell-Zell-Adhäsion

durch Bindung an VCAM1 auf aktivierten Endothelzellen. Es reguliert so die Einwanderung von Lymphozyten in Entzündungsgebiete. Die Adhäsionsfähigkeit der VLAs auf T-Zellen kann durch Zellaktivierung erhöht werden. Ihre Expression ist auf Memory-Zellen stärker ausgeprägt als auf naiven T-Zellen.

Eine zweite wichtige Integrin-Gruppe sind die β 2-Integrine. Da sich ihre Expression auf Leukozyten beschränkt, bezeichnet man sie auch als Leukozytenintegrine. CD11a und b sind Integrin- α -Ketten, die als Heterodimer in nonkovalenter Bindung mit CD18 (= β 2-Kette) exprimiert werden. CD11a (= Leukocyte Function Associated Molecule 1 = LFA1) wird auf Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten und Makrophagen exprimiert. Besonders ausgeprägt ist die Expression auf T-Gedächtnis-Zellen. Es bindet ICAM1, -2 und -3, was eine Interaktion zwischen Integrin- und Ig-Familien darstellt (siehe auch Abbildung 1). Die durch CD11a/CD18 vermittelte Zell-Zell-Adhäsion ist für eine Reihe von Leukozytenfunktionen von Bedeutung wie B- und T-Zellproliferation, T-Zell-vermittelte Zytolyse und die Interaktion von Leukozyten mit anderen Geweben wie Endothelien. Die Bindung von CD11a/CD18 an seine Liganden ist nach T-Zellstimulation erhöht.

CD11b (= MAC1) wird auf den meisten Arten von Leukozyten exprimiert. Der CD11b/CD18-Komplex bindet u.a. ICAM1, Fibrinogen und C3bi, interagiert also mit Matrix und Zelloberflächenproteinen. Es spielt somit eine Rolle in der interleukozytären sowie auch in der Leukozyten-Endothel Wechselwirkung. Die Expression von CD11b wird durch Entzündungsmediatoren heraufreguliert. Außer bei Inflammation spielt MAC1 auch eine Rolle bei der Leukozytenchemotaxis und Phagozytose. (Abbas, 1997; Barclay, 1993; Janeway, 1997; Oppenheimer-Marks et al., 1991; Pigott, 1996)

1.4. Bisherige Befunde zellulärer Immunparameter bei Schizophrenen

Eine Vielzahl immunologischer Marker sind bereits bei Schizophrenen und anderen psychiatrischen Erkrankungen untersucht worden. Eine Verwicklung des Immunsystems in psychiatrische Krankheiten wurde bereits lange vor der Neuroleptikaära vermutet. So untersuchte Bruce bereits 1903 Leukozyten bei Patienten mit Katatonie (Bruce et al., 1903). Dameshek beschrieb 1930 erhöhte Lymphozytenzahlen sowie Eosinophilie und verminderte polymorph-nukleäre Zellen bei einem Teil der von ihm untersuchten Patienten mit Dementia praecox (Dameshek, 1930). Vaughan et al. berichteten 1949 von einer erniedrigten Antigenreagibilität Schizophrener im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen (Vaughan et al., 1949). Mit dem raschen Fortschreiten der immunologischen Kenntnisse und Untersuchungsmöglichkeiten in den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene psychiatrische Erkrankungen genauer auf ihre immunologischen Grundlagen hin untersucht. Neben der Suche nach Autoantikörpern und der Untersuchung von der Vermittlung der Immunabwehr dienenden Zytokinen, fand hierbei unter den immunologischen Untersuchungen das zelluläre Immunsystem große Beachtung. Etliche Studien beschäftigten sich zunächst mit Hilfe verschiedener älterer Techniken - wie Rosettenbildung - später mit der Verwendung von monoklonalen Antikörpern und Durchflusszytometrie mit Veränderungen der Lymphozyten. Hirata-Hibi beschrieb 1982 atypische Lymphozyten bei Schizophrenen (Hirata-Hibi et al., 1982). Ebenso fand auch Kokai eine höhere Anzahl an atypischen Lymphozyten bei Schizophrenen (Kokai et al., 1998). Liedemann und Prilipko hatten bereits 1972 und 1978 Untersuchungen bei Schizophrenen durchgeführt, die eine erhöhte spontane Aktivität und eine verminderte Mitogenaktivität von Lymphozyten sowie erhöhte Aktivität adhärerender Lymphozyten zeigten (Liedeman et al., 1972; Waltrip et al., 1990). Ehrnst et al. hingegen konnten keine Hinweise auf erhöhte Mitoseaktivität der Lymphozyten bei schizophrenen Patienten feststellen (Ehrnst et al., 1982).

Sperner-Unterweger et al. sowie auch Wilke et al. beschreiben erhöhte Leukozytenzahlen bei Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Probanden (Sperner-Unterweger et al., 1999; Wilke et al., 1996). Die Lymphozytenzahlen lagen in den meisten Untersuchungen im Normbereich (Achiron et al., 1994; Cosentino et al., 1996; Rothermund et al., 1998; Wilke et al., 1996). Erhöhte Monozytenzahlen wurden von Wilke et al. sowie auch von Rothermund et al. beschrieben (Rothermund et al., 1998; Wilke et al., 1996). Nikkilä et al. berichteten von signifikant erhöhten Anteilen an Makrophagen im Liquor cerebrospinalis schizophrener Patienten (Nikkilä et al., 1999).

Da vor allem T-Zellen eine zentrale Rolle in der Antigenerkennung spielen, wurden die Autoimmun- und Virushypothese der Schizophrenie oft anhand dieses Parameters untersucht. Die Ergebnisse der T-Zell-Untersuchungen bei Schizophrenen waren uneinheitlich, es kristallisierten sich jedoch einige Befunde heraus, auf die später noch eingegangen werden soll. Für die anderen Lymphozytengruppen existieren weit weniger Untersuchungen. Für B-Zellen wurden bisher erhöhte oder unveränderte Werte (DeLisi et al., 1982; Rothermund et al., 1998; Nyland et al., 1980; McAllister et al., 1989b), für NK-Zellen sowohl erhöhte als auch erniedrigte Anteile gefunden (Cosentino et al., 1996; Sperner-Unterweger et al., 1999).

Hinsichtlich der Aktivierung des Immunsystems existieren Untersuchungen über löslichen Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) als Korrelat für aktivierte T-Zellen und über den Anteil an CD25-exprimierenden Lymphozyten, sowie Zytokinuntersuchungen, die meist verminderte IL-2- und IFN- γ -Werte bei akuter Schizophrenie beschreiben (Arolt et al., 1997; Ganguli et al., 1989; Maes et al., 1994; Rapaport et al., 1999; Rothermund et al., 1998; Sasaki et al., 1994; Villemain et al., 1989; Wilke et al., 1996).

Bezüglich der Adhäsionsmoleküle gibt es nur wenige Studien. Müller et al. stellten eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen (VLA4) auf T-Zellen während der antipsychotischen Therapie fest (Müller et al., 1999). Es gibt außerdem Ergebnisse über veränderte sICAM- und NCAM-Level. (Müller et al., 1996; Schwarz et al., 1999).

Müller et al. berichteten 1998 von erhöhten $\gamma\delta$ -T8-Zellen bei unbehandelten Schizophrenen. Des Weiteren ergab sich bei einer Untersuchung des zellulären Immunsystems bei unbehandelten schizophrenen Patienten ein erhöhter Anteil an zytotoxischen T-Memory-Zellen (CD8+CD45RO+) sowie ein Anstieg der CD4+CD45RO+-Lymphozyten und der CD4+HLA-DR+-Zellen unter der Behandlung mit Neuroleptika (Müller et al., 1997).

Die bisher unzureichende Klärung der Schizophrenieätiologie in allen Forschungsbereichen, sowie die in den letzten Jahrzehnten rasch zunehmende Kenntnis immunologischer Prozesse und die Entwicklung ausgefeilter Untersuchungsmethoden tragen ihren Teil dazu bei, dass der Psychoneuroimmunologie eine größere Rolle in der Erforschung psychiatrischer Erkrankungen zukommt. Trotz der sehr verschiedenen, zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse lässt sich insgesamt doch erkennen, dass etliche publizierte Studien Hinweise auf Veränderungen des Immunsystems bei zumindest einem Teil von schizophrenen Patienten liefern.

1.5. Zielsetzung

In dieser prospektiven Studie sollte auf Veränderungen der zellulären Immunität bei Schizophrenen in mediziertem und unmediziertem Zustand und zum ersten Mal genauer auf den Ablauf eventueller Veränderungen eingegangen werden. Dazu setzten wir über einen Zeitraum von 4 Wochen 4 Untersuchungen sowie Nachkontrollen nach mindestens 3 Monaten an. Bei Patienten wie gesunden Probanden wurden diese Untersuchungen nach dem selben Schema durchgeführt. Alle Patienten sollten dabei primär in der akuten psychotischen Phase nach einer mindestens dreimonatigen Neuroleptikapause sowie ab Beginn der Neurolepttherapie mehrmals in genau definierten Abständen untersucht werden.

Da zum Teil nur wenig Information über Normwerte für die untersuchten immunologischen Parameter sowie über die physiologische Schwankungsbreite der prozentualen Anteile einzelner Lymphozytengruppen vorliegt, wurden die gesunden Probanden um genauere Kenntnisse hierüber zu erwerben, nach dem selben Schema untersucht. Veränderungen immunologischer Parameter im Patientenkollektiv können so besser eingeschätzt werden.

Es wurden Lymphozytensubgruppen im Verlauf bestimmt. Wir wollten hierbei einerseits auf Parameter eingehen, die bereits des öfteren, mit zum Teil auseinanderweichenden Ergebnissen untersucht worden sind, wie B-, T- und NK-Zell-Anteil sowie der Anteil an T-Helfer und zytotoxischen T-Zellen. Andererseits wurden einige in diesem Bereich bisher noch nicht beachtete Zellgruppen untersucht. Dabei betrachteten wir vor allem Parameter, die mit Immunaktivierung und Autoimmunprozessen in Zusammenhang gebracht werden. Angesichts der bestehenden Theorien zur verminderten Aktivierung des zellulären Immunsystems bei akuter Schizophrenie legten wir besonderen Wert auf die Untersuchung von aktivierten T-Zellen, die wir anhand der Aktivierungsmarker HLA-DR und CD25 ermittelten. Ebenso schien uns in diesem Zusammenhang die Messung verschiedener Adhäsionsmoleküle auf T-Zellen interessant. Anhand der häufigeren Untersuchungen sollten genauere Korrelationen von Immunparametern, Psychopathologie und Krankheitsverlauf möglich gemacht werden.

2. Material und Methodik

2.1. Untersuchungskollektiv

In die Studie wurden zwischen September 1997 und März 1999 insgesamt 40 Patienten (19 Frauen, 21 Männer) und 20 Kontrollen (10 Frauen, 10 Männer) eingeschlossen. Das Geschlechtsverhältnis liegt damit bei 1:1,1 (weiblich:männlich) in der Patientengruppe und bei 1:1 in der Kontrollgruppe. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei $32,5 \pm 7,9$ Jahren (Schwankungsbreite 19-65 Jahre), das der Kontrollen bei $31,6 \pm 7,4$ Jahren (Schwankungsbreite 20-52 Jahre). Alle in die Studie aufgenommenen Patienten befanden sich innerhalb des genannten Zeitraumes in stationärer Behandlung in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und waren vor Untersuchungsbeginn mindestens 3 Monate frei von neuroleptischer Medikation. 18 Patienten hatten noch nie Neuroleptika erhalten.

Die Diagnose einer schizophrenen Erkrankung wurde anhand der ICD-10 gestellt. Die einzelnen Krankheitsformen in der Patientengruppe verteilen sich wie folgt: 26 x paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (F20.0x), 5 x hebephrene Schizophrenie (F20.1x), 6 x vorübergehende akute psychotische Störung (F23.xx), 3 x schizoaffective Störung (F25.xx).

Bei 18 Patienten handelte es sich um die Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose, bei 22 Patienten um ein erneutes Auftreten der Erkrankung, wobei 14 Patienten bereits mehr als ein Rezidiv hatten. Die mittlere Krankheitsdauer bei Aufnahme lag bei 48,4 Monaten. Das Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung in diesem Patientenkollektiv liegt im Mittel bei $28,7 \pm 6,58$ Jahren. Bei 17 Patienten handelte es sich um die erste stationär-psychiatrische Aufnahme, 23 Patienten befanden sich bereits in stationär-psychiatrischer Behandlung. Die Dauer des stationären Aufenthaltes liegt bei 56 ± 28 Tagen (Minimum: 6 Tage, Maximum: 205 Tage).

Alle Patienten wurden während ihres stationären Aufenthaltes mit Neuroleptika behandelt. Die Therapie erfolgte hierbei nach den allgemein üblichen Kriterien. Es wurden sowohl typische wie atypische Neuroleptika verwendet. 3 Patienten wurden nur vor Behandlung untersucht. Von den 37 der unter medikamentöser Therapie untersuchten Patienten wurden 10 mit klassischen Neuroleptika behandelt, darunter 8 mit Haloperidol und 2 mit Perazin. Die meisten Patienten erhielten atypische Neuroleptika. 8 Patienten erhielten Olanzapin, 1 Patient erhielt Clozapin, 5 Amisulprid, 2 Quetiapin und 2 Risperidon. 9 Patienten waren in Medikamentenstudien eingeschlossen. Die mittlere Tagesdosis betrug je nach Zeitpunkt zwischen 252 mg (Nachuntersuchung) und 324 mg (28 Tage nach Therapiebeginn) Chlorpromazinäquivalent. 13 Patienten erhielten bereits vor dem ersten Untersuchungstermin

Benzodiazepine. Die Dosis lag dabei durchschnittlich bei 2 mg Tavor pro Tag. Im Verlauf der Neuroleptikatherapie erhielten 14 Patienten zeitweise zusätzlich Benzodiazepine.

Unter der Therapie auftretende Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Bei 2 Patienten traten Frühdyskinesien, bei 3 Patienten Akathisie auf. 7 Patienten zeigten ein Parkinsonoid. Insgesamt erhielten 12 Patienten Akineton.

Jeder Patient wurde vor Therapiebeginn und im Verlauf der Neuroleptikatherapie an bis zu fünf festgelegten Terminen nach festgelegtem Schema untersucht (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Untersuchungsschema

	Tag 0 (vor Medikation)	Tag 3	Tag 14	Tag 28	mind. 3 Mo. nach Tag 0
Anamnese	x				
Standardisierte Diagnostik	x				
Ausschluss org. Ursachen	x				
Blutabnahme	x	x	x	x	x
PANSS	x	x	x	x	x
Nebenwirkungsskala	x	x	x	x	x

Das parallel zur Patientengruppe nach dem selben Schema untersuchte Kontrollkollektiv umfasst 20 Probanden, bei denen keine anamnestischen Hinweise auf psychiatrische Störungen oder familiäre psychiatrische Erkrankungen bekannt sind. Es handelt sich vorwiegend um persönliche Bekannte sowie Mitarbeiter aus der Psychiatrischen Klinik und dem Institut für Immunologie. Nach Aufklärung über Risiken und Zweck der Untersuchung erklärten sich alle Patienten und Kontrollpersonen zur freiwilligen Teilnahme bereit. Neben der immunologischen Untersuchung wurden bei allen Patienten und Kontrollen ein Routinelabor und eine Anamnese zu psychiatrischen und immunologischen Erkrankungen sowie zu Nikotinkonsum und Medikamenteneinnahme erstellt. Immunerkrankungen und Infekte galten als Ausschlusskriterium. 16 Patienten und 7 Kontrollpersonen sind Raucher. Bei 16 Patienten lässt sich eine positive psychiatrische Familienanamnese erheben.

2.2. Beurteilungsmethoden der Psychopathologie

Bei jedem der Patienten wurde zu allen Untersuchungszeitpunkten ein ausführlicher psychopathologischer Befund erhoben. Zur Beurteilung der Psychopathologie diente hierbei die PANS-Skala (=Positive and Negative Syndrome Scale). Bei diesem System werden standardisierte Aussagen zum psychopathologischen Befund des Patienten von demselben Untersucher beurteilt.

Die PANSS beinhaltet insgesamt 30 Items, deren Ausprägung vom Untersucher eingeschätzt wird. Sie setzt sich aus 3 verschiedenen Komplexen zusammen:

1. Positivskala zur Beurteilung der Produktivsymptomatik:

- P 1 Wahnideen
- P 2 Formale Denkstörungen
- P 3 Halluzinationen
- P 4 Erregung
- P 5 Größenideen
- P 6 Misstrauen/Verfolgungsideen
- P 7 Feindseligkeit

2. Negativskala zur standardisierten Beurteilung der Negativsymptomatik:

- N 1 Affektverflachung
- N 2 Emotionaler Rückzug
- N 3 Mangelnder affektiver Rapport
- N 4 Soziale Passivität und Apathie
- N 5 Schwierigkeiten beim abstrakten Denken
- N 6 Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache
- N 7 Stereotype Gedanken

3. Skala der Allgemeinpsychopathologie:

- G 1 Sorge um die Gesundheit
- G 2 Angst
- G 3 Schuldgefühle
- G 4 Anspannung
- G 5 Manierismen und unnatürliche Körperhaltung
- G 6 Depression
- G 7 Motorische Verlangsamung
- G 8 Unkooperatives Verhalten
- G 9 Ungewöhnliche Denkinhalte
- G 10 Desorientiertheit
- G 11 Mangelnde Aufmerksamkeit
- G 12 Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht
- G 13 Willensschwäche
- G 14 Mangelnde Impulskontrolle
- G 15 Selbstbezogenheit
- G 16 Aktives soziales Vermeidungsverhalten

Die Ausprägung der verschiedenen Items wird hierbei von 1 (=nicht vorhanden) bis 7 (=extrem stark) eingestuft, wobei für die Einstufung der Symptome genau definierte Angaben vorliegen. Es ergeben sich somit je Scores von 7 bis 49 für die Positiv- und Negativskala, ein Score von 16 bis 112 für die Globalskala sowie ein Gesamtscore von 30 bis 210.

Tabelle 3 zeigt die mittleren PANSS-Werte der Patienten an den einzelnen Zeitpunkten der Untersuchung. (Kay 1987)

Tabelle 3: Durchschnittliche PANSS-Werte zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; n = Fallzahl

PANSS	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Positiv	25±7 n=38	23±6 n=28	18±5 n=30	15±4 n=24	11±3 n=10
Negativ	23±4 n=38	21±3 n=28	19±3 n=30	17±3 n=24	14±4 n=10
Global	43±7 n=38	39±6 n=28	35±7 n=30	31±5 n=24	27±5 n=10
Gesamt	92±13 n=38	83±11 n=28	72±12 n=30	63±10 n=24	51±11 n=10

2.3. Labormethoden

2.3.1. Blutproben

Bei allen beteiligten Personen erfolgte soweit möglich an den vorgesehenen Untersuchungstagen um ca. 9 Uhr morgens die Abnahme von 5ml Vollblut in ein EDTA-Röhrchen. Alle Blutproben wurden am Abnahmetag untersucht und bis zur Untersuchung bei Raumtemperatur gelagert.

2.3.2. Färbung und Lyse des Blutes

Zur Färbung der Blutproben mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern werden zunächst in 9 Falcon-Röhrchen je 90µl Blut pipettiert, denen dann je 10µl von einer der 7 Antikörperkombinationen bzw. zwei Isotypkontrollen zugesetzt werden. Die genannten Antikörpermischungen enthalten je bis zu drei verschiedene monoklonale Antikörper, von denen jeder an je einen der drei verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffe (FITC, PE, TriColor) gekoppelt ist. Verwendet wurden in 7 Ansätzen insgesamt 14 verschiedene Antikörper sowie in den 2 Kontrollansätzen 4 Isotypen (Ig-Ak) verschiedener Firmen. (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4: Antikörperansätze

Probe	AK-Kombination	Fluoreszenz	Isotyp	Firma	Endverdünnung
1	TCR-γδ	PE	IgG1	Becton&Dickinson	1 zu 30
	CD8	TC	IgG2a	Caltag	1 zu 200
	CD25	FITC	IgG1	Becton&Dickinson	1 zu 50

2	CD5 CD19	PE TC	IgG2a IgG1	Becton&Dickinson Caltag	1 zu 50 1 zu 50
3	CD11a CD4 CD8	FITC PE TC	IgG1 IgG1 IgG2a	Caltag Becton&Dickinson Caltag	1 zu 30 1 zu 100 1 zu 200
4	CD49d CD4 CD8	PE FITC TC	IgG1 IgG2a IgG2a	Labgen Caltag Caltag	1 zu 15 1 zu 100 1 zu 200
5	HLA-DR CD4 CD8	PE FITC TC	IgG2a IgG2a IgG2a	Becton&Dickinson Caltag Caltag	1 zu 50 1 zu 100 1 zu 200
6	CD3 CD11a CD16 CD56	TC FITC PE PE	IgG2a IgG1 IgG1 IgG1	Caltag Caltag Becton&Dickinson Becton&Dickinson	1 zu 200 1 zu 30 1 zu 16 1 zu 100
7	CD11b CD4 CD8	FITC PE TC	IgG1 IgG1 IgG2a	Caltag Becton&Dickinson Caltag	1 zu 50 1 zu 100 1 zu 200
8	IgG1 IgG2a	PE FITC	IgG1 IgG2a	Becton&Dickinson Immunotech	1 zu 50 1 zu 50
9	IgG1 IgG2a	FITC PE	IgG1 IgG2a	Becton&Dickinson Becton&Dickinson	1 zu 30 1 zu 50

Die Konzentration der Antikörper wird dabei so gewählt, dass einerseits zwar im Wesentlichen spezifische, hochaffine Antigen-Antikörper-Bindungen stattfinden können, andererseits aber die Färbung auch intensiv genug ist, um eine deutliche Trennung von positiver und negativer Zellgruppe zu erlauben. Die Ermittlung der optimalen Konzentration für jeden Antikörper erfolgt mittels Titration. Für einige häufig verwendete Antikörper konnten die Standardkonzentrationen gewählt werden, für den Großteil der verwendeten Antikörper wurden diese Färbekonzentrationen jedoch von uns ermittelt. Hierbei werden einer Probe unter sonst konstanten Bedingungen verschiedene Konzentrationen eines Antikörpers zugesetzt und durchflusszytometrisch gemessen und so diejenige Konzentration ermittelt, die oben genannte Bedingungen am besten erfüllt. Für schwach exprimierte Antigene, wie zum

Beispiel die Aktivierungsmarker CD25 und HLA-DR, werden die sensitiveren PE-konjugierten Antikörper verwendet.

Die Antikörperkombinationen werden bereits vor der Färbung in 1%igem Magermilchpulver/PBS mit 0,02% Natriumazid angesetzt und bei 4°C im Kühlschrank aufbewahrt. Die Vollblut-Antikörper-Ansätze werden bei Raumtemperatur 10 Minuten inkubiert. Nach der Inkubationszeit werden die Blutproben lysiert und fixiert. Dies geschieht mit Hilfe des Q-Prep (Beckman Coulter, Krefeld Deutschland), eines halbautomatischen Lyse-Mix-Gerätes, das der Probe nacheinander unter zwischenzeitlichem Mischen folgende Lösungen zufügt: Lösung A: 120µl Ameisensäure in 1000ml Aqua dest., Lösung B: 6g Natriumcarbonat, 14,5g Natriumchlorid, 31,3g Natriumsulfat in 1000ml Aqua dest. gelöst, Lösung C: 10g Paraformaldehyd in 1000ml PBS gelöst. Zur besseren Differenzierung der Zellen am Durchflusszytometer werden im Anschluss an die Lyse noch 200µl destilliertes Wasser dazupipettiert. Die fertigen Immunfluoreszenzen wurden in der Regel sofort gemessen, in Ausnahmefällen über Nacht bei 4°C im Kühlschrank aufbewahrt.

2.3.3. Messung der Proben mittels Durchflusszytometrie

Zur Messung des prozentualen Anteils von für die einzelnen Oberflächenmarker positiven Zellen und der Fluoreszenzstärke dient ein Durchflusszytometer (FACScan, Becton& Dickinson). Hierbei handelt es sich um ein optisches Messsystem, das Streulicht und Fluoreszenzsignale einzelner in einem Flüssigkeitsstrom fokussierter Partikel analysiert. Von einem fokussierten Lichtstrahl wird jede einzelne Zelle beleuchtet und durch ein optisches Detektionssystem und elektronische Verarbeitung ihre Fluoreszenz- und Streulichtemissionen quantifiziert. Diese Technik erlaubt unter Zuhilfenahme von markierten Antikörpern die rasche Bestimmung von Lymphozytensubpopulationen in Blutproben. Sie spielt heute eine wichtige Rolle in der klinischen Zelldiagnostik.

Das Durchflusszytometer ist aus drei Teilen aufgebaut: dem Flüssigkeitssystem, dem optischen System und der Signalverarbeitung.

Zu 1) Die Zellsuspension wird über ein Ansaugsystem in die Messkammer transportiert und dort von einer Trägerflüssigkeit erfasst. Der Probenstrom wird nun beschleunigt. Dieser als hydrodynamische Fokussierung bezeichnete Vorgang gewährleistet, dass die Zellen der Suspension wie im Gänsemarsch an den Analysepunkt geleitet werden, wo sie einzeln von einem Lichtstrahl fokussiert werden können (siehe Abbildung 3).

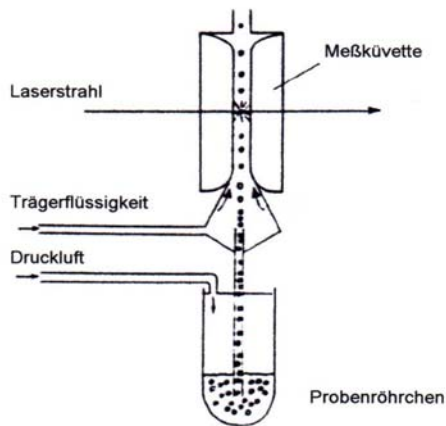


Abbildung 3 Hydrodynamische Fokussierung. Die Zellen werden beschleunigt und gelangen hintereinander in die Messküvette, wo sie einzeln vom Laserstrahl getroffen werden.

Zu 2) Das optische System des Gerätes besteht aus einem Anregungs- und einem Detektionsteil. Als Lichtquelle für ersteren dient ein Argonlaser, der sich durch monochromatisches Licht von hoher Energie auszeichnet, das gerichtet und kohärent ist. Man verwendet die Emissionslinie des Argonlasers bei 488 nm und entsprechende Fluorochrome, die bei dieser Wellenlänge angeregt werden. Diese fluoreszierenden Verbindungen absorbieren Lichtenergie über einen für sie jeweils charakteristischen Wellenlängenbereich. Diese Energie hebt die Elektronen auf ein höheres Energieniveau. Beim Rücksprung auf das Grundniveau emittiert das Elektron ein Photon. Dieser Strahlenübergang wird als Fluoreszenz bezeichnet. Der Frequenzbereich, der eine fluoreszierende Verbindung anregen kann, ist das für den Farbstoff charakteristische Exzitationsspektrum. Bei der Rückkehr zum Grundniveau geht ein Teil der Energie als Wärme verloren. Aus diesem Grund ist das gebildete Licht energieärmer und damit langwelliger als das Anregungslicht. Die drei verwendeten Fluorochrome PE (R-Phycoerythrin), FITC (Fluorescein) und TC (Tandemfarbstoff aus R-Phycoerythrin und Cyan5) werden bei der selben Wellenlänge angeregt, besitzen jedoch verschiedene Emissionswellenlängen, was den simultanen Einsatz dieser Stoffe erlaubt (siehe Abbildung 4).

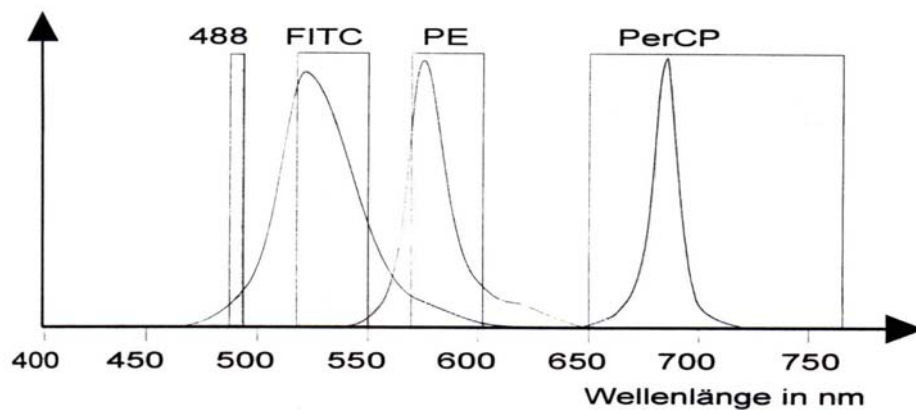


Abbildung 4 Emissionsspektren der Fluoreszenzen FITC, PE und PerCP

Neben den Fluoreszenzen misst das Durchflusszytometer das so genannte Streulicht. In Abhängigkeit von verschiedenen physikalischen Gegebenheiten wie Zellgröße, Membranstruktur und intrazellulären Bestandteilen, wird das auf die Zelle treffende Licht in unterschiedlichem Maße gestreut. Der größte Teil des Lichtes wird im Winkel von 0-10° des eintreffenden Lichtstrahls abgestrahlt und wird als Vorwärtsstreulicht oder Forward Angle Light Scatter (FSC) bezeichnet. Es korreliert mit der Querschnittsfläche der Zelle und dient so als Information über die Zellgröße. Die Streuung zur Seite, also im 90° Winkel, macht einen geringeren Anteil aus. Dieses Licht wird entsprechend als Seitwärtsstreulicht oder Side Angle Light Scatter (SSC) bezeichnet und entspricht dem Refraktionsindex der Zelle. Es erteilt damit Information über die Zellgranularität. Die beiden Parameter werden in einem Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen und es ist damit möglich, die einzelnen Leukozytengruppen voneinander abzugrenzen. Man kann so einzelne Zellgruppen durch „gating“ auswählen und diese gesondert auf ihre Fluoreszenzeigenschaften hin untersuchen (siehe Abbildung 5).

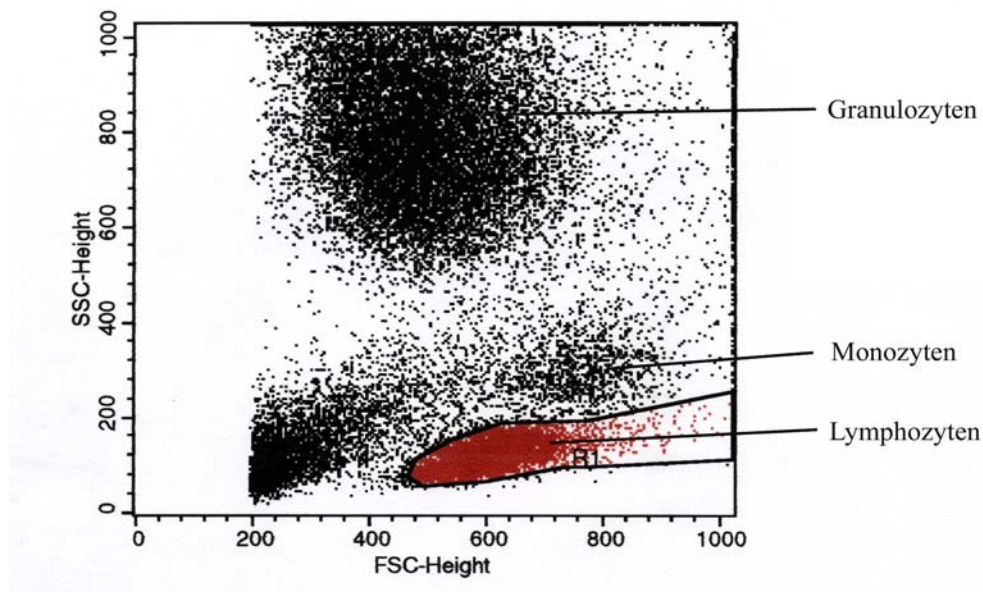


Abbildung 5 Abgrenzung der einzelnen Leukozytenpopulationen. Die im FACS analysierten Zellen werden anhand ihrer Streulichtcharakteristik in ein Koordinatensystem eingetragen (x-Achse: Vorwärtsstreulicht = Zellgröße; y-Achse: Seitwärtsstreulicht = Granularität). Die Region R1 umfasst die Lymphozyten. Dicht darüber liegt die Population der Monozyten, ganz oben die große Population der Granulozyten. Links unten befindet sich der so genannte „Zellschrott“.

Das Detektionssystem des Gerätes enthält zwei Bereiche, einen der axial zum Laserstrahl gerichtet ist und der Messung des Vorwärtsstreulichtes dient und einen, der orthogonal dazu gerichtet ist zur Detektion von Seitwärtsstreulicht und Fluoreszenzen. Mittels verschiedener Optiken und Filter können Seitwärtsstreulicht und Fluoreszenzen getrennt sowie die Fluoreszenzen in verschiedene Farbbereiche zerlegt werden. (siehe Abbildung 6)

Zu 3) Zur Konversion und Quantifizierung der optischen Signale dient das Signalverarbeitungssystem. Die Umwandlung der optischen Signale in elektrische Pulse wird durch Photodetektoren vermittelt. Diese Pulse müssen verstärkt und gefiltert werden. Es erfolgt schließlich über einen Analogdigitalwandler die Konversion der registrierten Signalintensität in eine von 1024 Klassenzahlen.

Für jede Zelle ergeben sich letztendlich also 5 Messparameter: Vorwärtsstreulicht, Seitwärtsstreulicht sowie die Intensität der drei Fluoreszenzen.

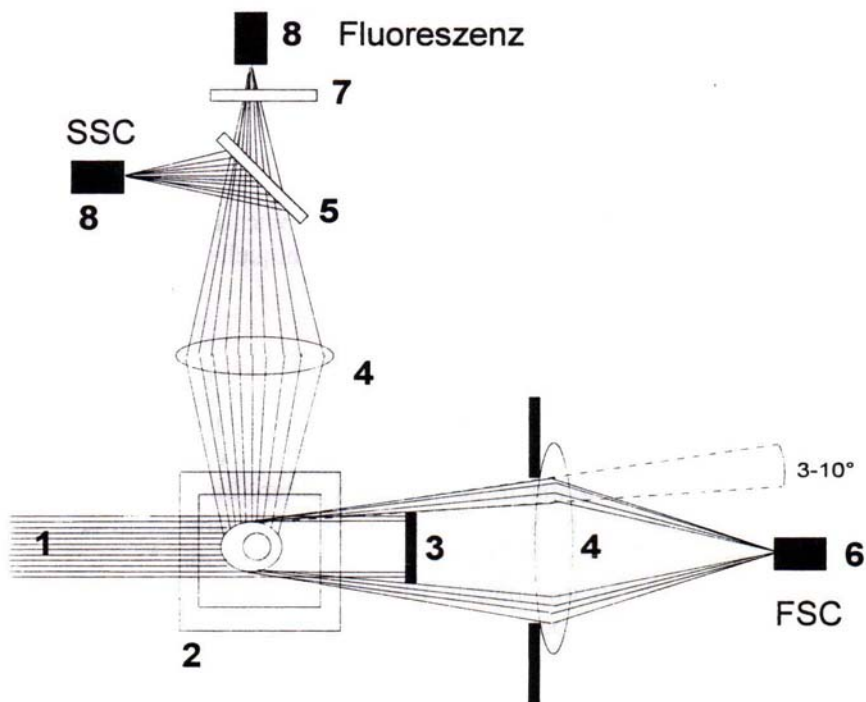


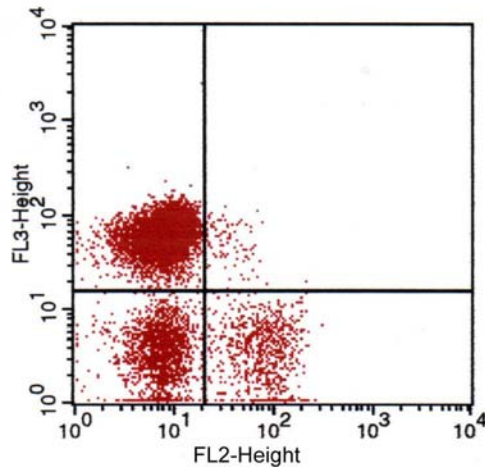
Abbildung 6 Aufbau des optischen Systems eines Durchflusszytometers. Der Laserstrahl (1), der auf die Zelle in der Messküvette (2) trifft, wird vorwärts und seitwärts gestreut. Dieses Streulicht wird mit Hilfe verschiedener Strukturen (3=Blockerstreifen, 4=Sammellinse, 5=Teilerspiegel, 6=Photodiode, 7=Lichtfilter, 8=Photomultiplier) den Photodetektoren zugeleitet, wo es dann in elektrische Pulse umgewandelt wird.

Die Analyse der Blutprobe besteht also letztendlich aus der Summe vieler schnell aufeinander folgender Einzelmessungen. Es werden pro Probe ca. 7500 Lymphozyten aufgenommen. Für jede einzelne dieser Zellen werden die während des Messvorgangs erfassten Werte zugeordnet und das ganze in Form einer Listendatei gespeichert. Diese Rohdaten können so zu jedem späteren Zeitpunkt erneut nach den gewünschten Kriterien ausgewertet werden. (Schmitz, 1994)

2.3.4. Auswertung

Zur Auswertung der Daten wird eine spezielle Software (Cellquest) verwendet. Hiermit werden anhand der Streulichtcharakteristik die Lymphozytenpopulationen genau abgegrenzt und diese dann auf die einzelnen Oberflächenmarker hin analysiert. Dazu werden meist Dotplots benutzt, bei denen je zwei Fluoreszenzen gegeneinander dargestellt werden. Mittels Quadranteneinteilung des betreffenden Analysefensters lassen sich die aufgezeichneten Zellen in positiv und negativ trennen (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7 Dotplot. Die Klassenwerte zweier Fluoreszenzen werden gegeneinander aufgetragen. In diesem Fall handelt es sich um CD16/CD56 (=FL2) und CD3 (=FL3). Es werden dann die Grenzen zwischen positiven und negativen Populationen gesetzt. Aus der nebenstehenden Analyse kann der prozentuale Anteil in den einzelnen Quadranten ersehen werden. Hier: oberer linker Quadrant: CD3+/CD16/56-(=T-Zellen): 71,25%; unterer linker Quadrant: CD3-/CD16/56- (=v.a. B-Zellen): 18,25%; oberer rechter Quadrant: CD3+/CD16/56+ (=seltene doppelt positive, so genannte NKT-Zellen): 1,33%; unterer rechter Quadrant: CD3-/CD16/56+ (=NK-Zellen): 9,17%



Gated Events: 7763 Total Events: 29534
 Quad Location: 20, 15

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	5531	71.25	18.73
UR	103	1.33	0.35
LL	1417	18.25	4.80
LR	712	9.17	2.41

Man erhält so den prozentualen Anteil der einzelnen Lymphozytensubgruppen. Bei einigen Antikörperkombinationen ist das Setzen der Grenze zwischen positiven und negativen Populationen problematisch. Zur Orientierung bei der Grenzziehung wird in diesen Fällen die Isotypkontrolle des entsprechenden Immunglobulins herangezogen. Der Signalbereich der Isotypkontrolle wird als negativ definiert. Eine weitere Darstellungsmöglichkeit der Daten ist das Histogramm. Hier wird die Anzahl der Ereignisse pro Klasse aufgetragen, so dass sich eine Häufigkeitsverteilung des betrachteten Parameters ergibt (siehe Abbildung 8).

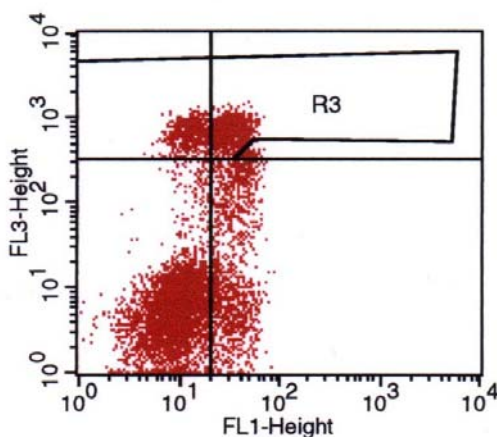


Abbildung 8 Betrachtung der CD8+Zellen hinsichtlich ihrer Expressierung von CD11a mittels Histogramm

Abbildung 8a Setzen des Gates auf CD8-positiven Lymphozyten. Diese können dann gesondert auf die Expressierung von CD11a hin betrachtet werden

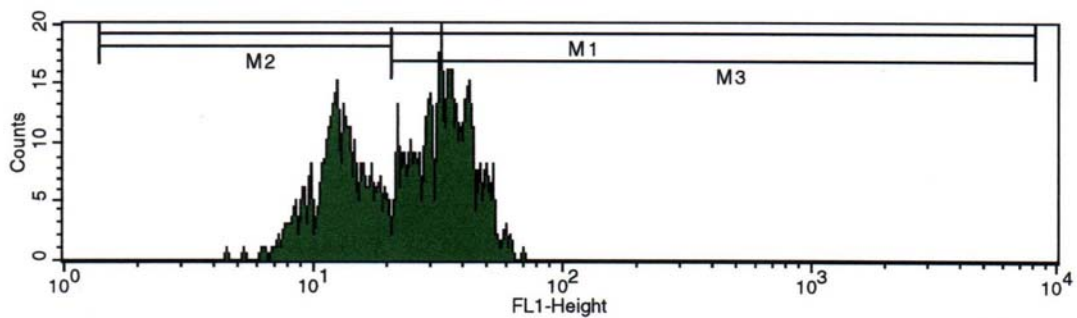


Abbildung 8b Histogramm. Hier wird die Anzahl der Zellen auf der y-Achse gegen die Klassen (x-Achse) aufgetragen und damit die Verteilung des Parameters (hier: CD11a) in der betrachteten Zellpopulation (hier: CD8-Zellen) dargestellt.

Für jede Antikörperkombination wurde eine Auswertemaske erstellt, anhand derer die einzelnen Proben dann nach standardisierten Kriterien ausgewertet werden konnten. Zur internen Qualitätssicherung dienen Plausibilitätskontrollen wie Backgating oder auch die Kontrolle der Lymphozytensumme. Hierbei soll für die Summation der Lymphozytengruppen gelten: %T-Zellen + %B-Zellen + %NK-Zellen = $100 \pm 5\%$ Lymphozyten, bzw. für die Summation der T-Zellsubgruppen: %CD4-Zellen + %CD8-Zellen + % $\gamma\delta$ -Zellen = %CD3-Zellen. Des Weiteren können die pro Patient mehrfach bestimmten Marker auf die Übereinstimmung in den verschiedenen Ansätzen hin kontrolliert und außerdem durchflusszytometrisch ermittelte Ergebnisse mit denen aus der Hämatologie verglichen werden.

2.4. Methoden statistischer Auswertung

Die Statistik wurde anhand von SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) erstellt. Alle Variablen wurden auf Normalverteilung getestet. Hierbei konnte für die allermeisten Variablen nicht nachgewiesen werden, dass sie sich pro Zeitpunkt und Gruppe von der Normalverteilung unterscheiden ($p > 0,05$). Es wurden daher zur statistischen Auswertung der Daten parametrische Tests verwendet. Zur Einheitlichkeit der statistischen Bewertung wurden die parametrischen Tests auf alle Parameter angewendet. Zum Vergleich der Daten zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe an den einzelnen Terminen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Zum intraindividuellen Vergleich von Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten wurde der t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Um den Zusammenhang zwischen zwei Parametern zu beurteilen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1. T-Lymphozyten

Tendenziell scheint der prozentuale Anteil der T-Zellen (CD3+-Zellen) an den Lymphozyten bei den Patienten eher niedriger zu sein als bei den gesunden Kontrollpersonen, was v.a. auf eine Verminderung des CD8-Anteils zurückzuführen ist. Diese Unterschiede betreffen vor allem die frühen Termine (Tag 0, 3 und 14). Das Signifikanzniveau wird hierbei allerdings nur für die Gesamt-T-Zellen an den Zeitpunkten 0 und 14 erreicht. Trennt man das Patientenkollektiv nach Patienten mit Erstmanifestation und solchen mit chronisch bestehender Erkrankung, so zeigt sich, dass dieser Unterschied lediglich die Gruppe der chronisch Kranken betrifft. Diese unterscheiden sich an Zeitpunkt 0 signifikant von den gesunden Kontrollen sowie von den Patienten mit Erstmanifestation. Zwischen Patienten mit Erstmanifestationen und Kontrollpersonen macht sich weder bezüglich der Gesamt-T-Zellen noch bezüglich der Untergruppen ein Unterschied bemerkbar. Betrachtet man nur diejenigen Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie, so zeigen sich hier - bei durchgehend niedrigeren Werten für CD3- und CD8-Zellen - an Zeitpunkt 0 signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen, was diese beiden Zellgruppen betrifft.

Was den Verlauf anbelangt, so ist der prozentuale T-Zellanteil und der Anteil der CD8-Zellen bei Patienten an Zeitpunkt 0 signifikant niedriger als an Tag 3. Was die CD4-Zellen betrifft, so zeigen sich zu den verschiedenen Terminen keine signifikanten Unterschiede. Die genauen Ergebnisse zeigen die Tabellen 5 bis 7 und die Abbildung 9.

Tabelle 5: T-Lymphozyten (CD3+-Zellen) in % der Lymphozyten im Verlauf (je Mittelwert +- Standardabweichung, n = Fallzahl). Die p-Werte zum Vergleich der verschiedenen Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten sind in der Tabelle angegeben. Der Vergleich innerhalb einer Gruppe zwischen zwei Zeitpunkten ist lediglich signifikant für Patienten gesamt Tag 0 gegen Tag 3 ($p < 0,005$).

T-Lymphozyten	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten gesamt (1)	66,26 +- 7,97 n=40	67,95 +- 6,15 n=29	66,49 +- 6,42 n=31	68,13 +- 6,19 n=26	67,78 +- 6,93 n=11
Patienten mit Erstmanifestation (2)	70,36+-6,27 n=18	68,52+-7,37 n=12	67,41+-6,17 n=15	67,63+-7,46 n=13	67,1+-7,93 n=8
Patienten mit erneuter Episode (3)	62,9+-7,75 n=22	67,54+-5,34 n=17	65,63+-6,72 n=16	68,63+-4,86 n=13	69,61+-3,65 n=3
Kontrollen (4)	70,69 +- 5,14 n=20	69,92 +- 6,71 n=20	70,96 +- 5,84 n=20	69,93 +- 8,13 n=13	67,92 +- 5,3 n=13
p-Wert Vergleich 1vs4	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.
p-Wert Vergleich 2vs4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p-Wert Vergleich 3vs4	<0,001	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.
Patienten mit paranoid-halluzinatorischer Psychose (5)	63,58+-7,62 n=23	65,40+-5,53 n=13	65,13+-6,05 n=17	67,41+-5,78 n=16	68,18+-6,29 n=6
p-Wert 5vs4	<0,001	<0,05	<0,005	n.s.	n.s.

Abbildung 9: Liniendiagramm: T-Lymphozyten in % der Lymphozyten im Verlauf

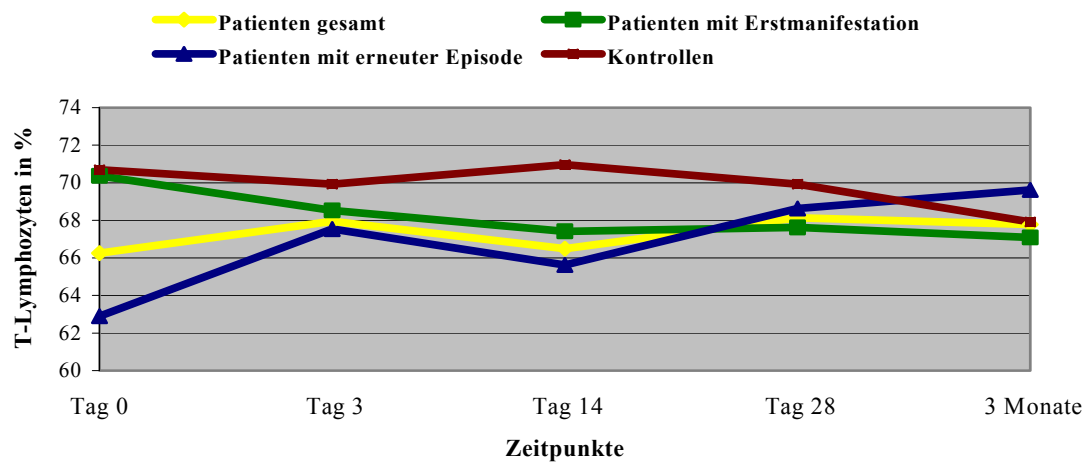


Tabelle 6: CD8-Zellen in % der Lymphozyten im Verlauf (je Mittelwert +- Stabw, n = Fallzahl) Die p-Werte zum Vergleich der Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten sind in der Tabelle angegeben. Der Vergleich innerhalb einer Gruppe zwischen zwei Zeitpunkten ist nur signifikant für Patienten gesamt Tag 0 gegen Tag 3 ($p < 0,05$).

CD8+Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten gesamt (1)	18,43 +- 4,71 n=40	19,09 +- 5,12 n=29	19,14 +- 4,5 n=32	18,53 +- 4,63 n=26	20,3 +- 5,21 n=11
Patienten mit Erstmanifestation (2)	18,43+-4,76 n=18	18,87+-3,76 n=12	18,71+-3,68 n=15	18,65+-4,37 n=13	19,61+-4,21 n=8
Patienten mit erneuter Episode (3)	18,43+-4,78 n=22	19,25+-6,01 n=17	19,52+-5,2 n=17	18,4+-5,06 n=13	22,14+-8,17 n=3
Kontrollen (4)	20,49 +- 4,82 n=20	20,68 +- 5,19 n=20	20,81 +- 5,34 n=20	20,03 +- 6,81 n=16	20,64 +- 5,73 n=13
p-Wert Vergleich 1vs4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p-Wert Vergleich 2vs4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p-Wert Vergleich 3vs4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Patienten mit paranoid-halluzinatorischer Psychose (5)	17,18+-4,69 n=23	18,58+-5,23 n=13	18,72+-5,19 n=18	18,13+-4,94 n=16	19,31+-6,86 n=6
p-Wert 5vs4	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 7: CD4-Zellen in % der Lymphozyten im Verlauf (je Mittelwert +- Stabw, n=Fallzahl) Die p-Werte zum Vergleich der verschiedenen Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten sind in der Tabelle angegeben. Der Vergleich innerhalb einer Gruppe zwischen zwei Zeitpunkten ist für keinen der Vergleiche signifikant.

CD4+Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten gesamt (1)	42,28 +- 8,32 n=40	42,9 +-7,5 n=29	42,15 +- 7,68 n=32	45,04 +- 7,18 n=26	41,7 +- 9,34 n=11
Patienten mit Erstmanifestation (2)	45,16+-8,16 n=18	43,69+-7,95 n=12	43,27+-7,61 n=15	44,52+-7,55 n=13	40,87+-10,31 n=8
Patienten mit erneuter Episode (3)	39,92+-7,85 n=22	42,34+-7,34 n=17	41,16+-7,83 n=17	45,56+-7,05 n=13	43,92+-7,39 n=3
Kontrollen (4)	43,64 +- 7,79 n=20	42,11 +- 9,01 n=20	42,89 +- 8,25 n=20	43,1 +- 8,39 n=16	39,99 +- 8,59 n=13
p-Wert Vergleich 1vs4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p-Wert Vergleich 2vs4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p-Wert Vergleich 3vs4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

3.2. $\gamma\delta$ -T-Zellen

Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im prozentualen $\gamma\delta$ -T-Zellanteil zwischen Patienten und Kontrollen, sowie zwischen den einzelnen untersuchten Zeitpunkten. Insgesamt besteht bei dieser Zellpopulation eine hohe interindividuelle Schwankungsbreite. Einige Ausreißer in beiden Kollektiven verursachen die relativ hohe Differenz der Mittelwerte beider Gruppen sowie die hohen Standardabweichungen. (siehe auch Tabelle 8)

Tabelle 8: $\gamma\delta$ -Zellen in % der Lymphozyten im Verlauf (je Mittelwert +- Stabw, n=Fallzahl) Die p-Werte zum Vergleich der verschiedenen Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten sind in der Tabelle angegeben. Der Vergleich innerhalb einer Gruppe zwischen zwei Zeitpunkten ist für keinen der Vergleiche signifikant.

$\gamma\delta$ -T-Zellen in % der Lymphozyten	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten	4,05 +- 3,23 n=38	4,33 +- 3,41 n=27	4,70 +- 4,09 n=27	4,15 +- 3,29 n=24	3,53 +- 1,66 n=11
Kontrollen	6,48 +- 9,44 n=19	7,05 +- 10 n=20	6,53 +- 8,9 n=20	5,18 +- 7,06 n=14	7,72 +- 10,41 n=13
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

3.3. B-Lymphozyten

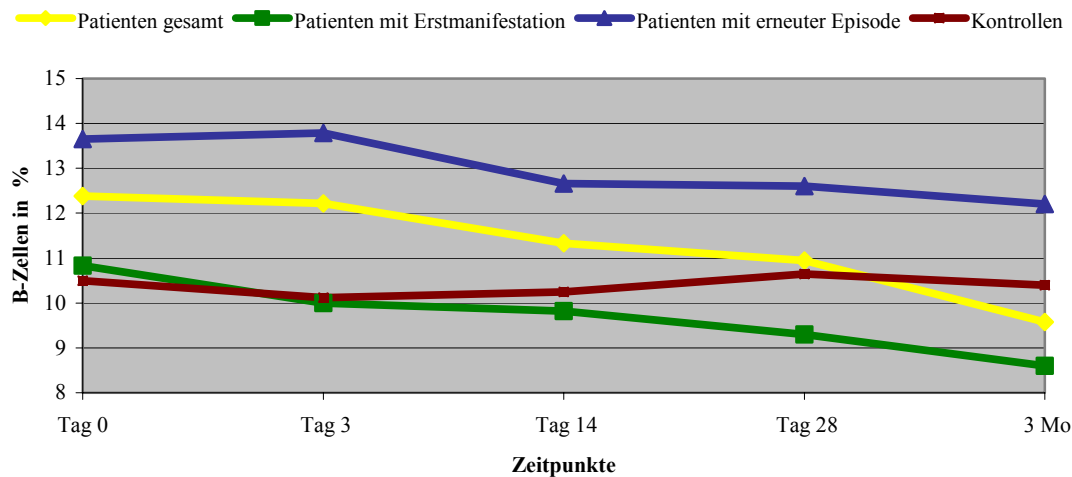
Die B-Lymphozyten (CD19+-Zellen) sind tendenziell in der Gesamtpatientengruppe etwas höher als bei den Kontrollen. Vergleicht man die Patienten mit Erstmanifestation der schizophrenen Psychose mit den gesunden Probanden so zeigt sich kein Unterschied. Die Gruppe der bereits länger an Schizophrenie erkrankten Patienten zeigt an den frühen Zeitpunkten Tag 0 und 3 jedoch signifikant höhere Anteile für B-Lymphozyten als die Kontrollgruppe und als die Gruppe der erstmals Erkrankten. An den späteren Zeitpunkten besteht dieser Unterschied nicht mehr. Betrachtet man die Patienten mit der Diagnose einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie gesondert, so zeigen sich auch hier signifikant höhere Anteile an B-Lymphozyten an Zeitpunkt 0 und 3 als bei den gesunden Kontrollen.

Im Verlauf der Therapie zeigt sich ein signifikantes Absinken der B-Lymphozyten. An Tag 0 und 3 ist der B-Zellanteil relativ konstant, vergleicht man die Werte von Zeitpunkt 0 mit denen an Tag 14, 28 und nach 3 Monaten, so ergibt sich jeweils ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$; $< 0,001$; $< 0,05$). Die oben erwähnten Veränderungen bei Exazerbation der Psychose verlieren sich also unter Therapie. (siehe Tabelle 9 und Abbildung 10)

Tabelle 9: B-Lymphozyten in % der Lymphozyten im Verlauf (je Mittelwert +- Stabw, n=Fallzahl) Die p-Werte zum Vergleich der Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten sind in der Tabelle angegeben. Der Vergleich innerhalb einer Gruppe zwischen zwei Zeitpunkten ist signifikant für Patienten gesamt Tag 0 gegen Tag 14 ($p < 0,05$), 0 gegen 28 ($p < 0,001$) und 0 gegen 3 Monate ($p < 0,05$).

B-Lymphozyten	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten gesamt (1)	12,38 +- 4,44 n=40	12,22 +- 4,18 n=29	11,33 +- 4,34 n=32	10,95 +- 3,35 n=26	9,58 +- 3,38 n=11
Patienten mit Erstmanifestation (2)	10,83+-3,72 n=18	10+-3,78 n=12	9,82+-3,35 n=15	9,3+-2,6 n=13	8,6+-3,38 n=8
Patienten mit erneuter Episode (3)	13,65+-4,66 n=22	13,79+-3,79 n=17	12,66+-4,75 n=17	12,6+-3,27 n=13	12,2+-1,71 n=3
Kontrollen (4)	10,5 +- 2,88 n=20	10,12 +- 3,34 n=20	10,25 +- 3,35 n=20	10,65 +- 3,98 n=14	10,4 +- 2,66 n=13
p-Wert Vergleich 1vs4	0,054	0,057	n.s.	n.s.	n.s.
p-Wert Vergleich 2vs4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p-Wert Vergleich 3vs4	<0,05	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.
Patienten mit paranoid-halluzinatorischer Psychose (5)	13,33+-4,49 n=23	13,80+-3,84 n=13	11,82+-3,68 n=18	11,85+-3,32 n=16	11,09+-3,53 n=6
p-Wert 5vs4	<0,05	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.

Abbildung 10: Liniendiagramm: B-Lymphozyten in % der Lymphozyten im Verlauf



Untersucht wurden außerdem die CD5+ B-Lymphozyten. Der Prozentsatz der das CD5-Molekül tragenden B-Zellen an der Gesamtheit der B-Lymphozyten ist in beiden Kollektiven zunächst in etwa konstant (siehe Tabelle 10). Auch unter Berücksichtigung der Erkrankungsdauer ergeben sich hier keine Unterschiede. Auffallend ist lediglich der Anstieg dieser Zellgruppe bei den Patienten am Zeitpunkt der Nachuntersuchung, der statistisch signifikant im Vergleich zu allen vorherigen Zeitpunkten ist.

Tabelle 10: CD5+ B-Zellen in % der B-Lymphozyten im Verlauf (je Mittelwert +- Stabw, n=Fallzahl) Die p-Werte zum Vergleich der Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten sind in der Tabelle angegeben. Der Vergleich innerhalb einer Gruppe zwischen zwei Zeitpunkten ist in der Gruppe der Patienten signifikant für Tag 0, Tag 14 und Tag 28 gegen 3 Monate (jeweils $p < 0,05$).

CD5+ B-Lymphozyten in % der B-Lymphozyten	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten	25,79 +- 8,22 n=40	25,81 +- 9,8 n=29	25,88 +- 9,06 n=32	28,14 +- 10,92 n=26	33,22 +- 9,45 n=11
Kontrollen	27,5 +- 10,3 n=20	27,08 +- 9,63 n=20	27,51 +- 9,67 n=20	25,93 +- 8,73 n=14	28,86 +- 9,88 n=13
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

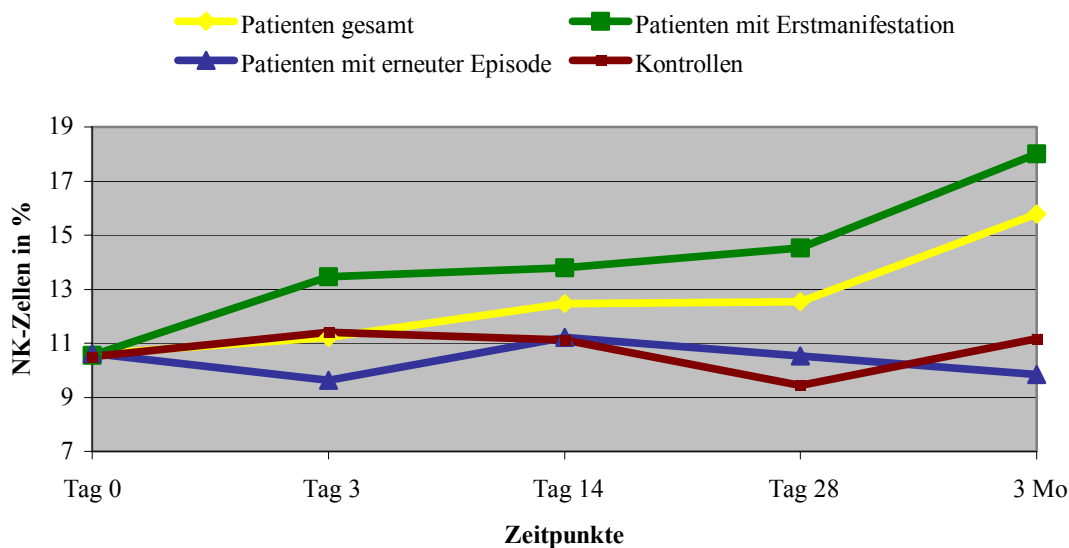
3.4. NK-Zellen

Der prozentuale Anteil an natürlichen Killer-Zellen (CD3- CD16/56+-Zellen) ist an den frühen Zeitpunkten der Untersuchung in beiden Gruppen in etwa gleich. Die Gruppe der chronisch Kranken und die der Gesunden zeigen über den gesamten Untersuchungsverlauf ähnliche Werte und jeweils geringe Schwankungen. Die Gruppe der Patienten mit Erstmanifestation zeigt zu Beginn ebenfalls vergleichbare Werte, die allerdings im Verlauf der Untersuchung konstant ansteigen, so dass sie sich zu den Zeitpunkten Tag 28 und >3 Monate signifikant von den beiden anderen Gruppen unterscheidet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 und Abbildung 11 dargestellt.

Tabelle 11: NK-Zellen in % der Lymphozyten im Verlauf (je Mittelwert +- Stabw, n = Fallzahl) Die p-Werte zum Vergleich der Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten sind in der Tabelle angegeben.

NK-Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten gesamt (1)	10,59 +- 4,19 n=40	11,2 +- 5,62 n=29	12,47 +- 6,07 n=31	12,53 +- 5,50 n=26	15,77 +- 9 n=11
Patienten mit Erstmanifestation (2)	10,56+-4,04 n=18	13,47+-7,02 n=12	13,8+-6,4 n=15	14,53+-6,57 n=13	18+-9,6 n=8
Patienten mit erneuter Episode (3)	10,61+-4,41 n=22	9,62+-3,85 n=17	11,22+-5,65 n=16	10,52+-3,36 n=13	9,85+-3,13 n=3
Kontrollen (4)	10,51 +- 4,6 n=20	11,4 +- 4,95 n=20	11,12 +- 5,35 n=20	9,43 +- 4 n=13	11,16 +- 2,85 n=13
p-Wert Vergleich 1vs4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p-Wert Vergleich 2vs4	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,05
p-Wert Vergleich 3vs4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Abbildung 11: Liniendiagramm: NK-Zellen in % der Lymphozyten im Verlauf



3.5. Aktivierte T-Zellen

Der Anteil der CD25+ CD8-Zellen an der Gesamtzahl der CD8-Zellen unterscheidet sich in den beiden Kollektiven sowie zu den verschiedenen Zeitpunkten nicht wesentlich. An den frühen Zeitpunkten ist er im Patientenkollektiv etwas niedriger. (siehe Tabelle 12)

Der Anteil der HLA-DR- tragenden Zellen ist was CD8-Zellen betrifft in der Patientengruppe durchgehend etwas geringer als in der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede ergeben sich jedoch zwischen den Gruppen sowohl was CD4- als auch was CD8-Zellen betrifft nicht. (siehe Tabelle 13 und 14)

Tabelle 12: CD25+ CD8-Zellen in % der CD8-Zellen im Verlauf (je Mittelwert +- Stabw, n = Fallzahl) Die p-Werte zum Vergleich der Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten sind in der Tabelle angegeben.

CD25+ CD8Zellen in % der CD8Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten	3,00 +- 1,82 n=38	3,22 +- 2,26 n=27	2,93 +- 1,60 n=27	3,67 +- 2,59 n=24	3,03 +- 1,58 n=11
Kontrollen	3,22 +- 2,08 n=19	3,33 +- 1,63 n=20	3,41 +- 2,02 n=20	2,96 +- 2,11 n=14	2,88 +- 1,72 n=13
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 13: HLA-DR+ CD4-Zellen in % der CD4-Zellen im Verlauf (je Mittelwert +- Stabw, n = Fallzahl) Die p-Werte zum Vergleich der Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten sind in der Tabelle angegeben.

HLA-DR+ CD4Zellen in % der CD4Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten	7,5 +- 2,54 n=40	7,86 +- 2,63 n=29	9,29 +- 4,01 n=32	7,98 +- 3,05 n=26	7,25 +- 2,69 n=11
Kontrollen	8,3 +- 3,07 n=20	7,17 +- 2,76 n=20	7,65 +- 2,98 n=20	7,62 +- 2,64 n=14	7,79 +- 3,73 n=13
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 14: HLA-DR+ CD8-Zellen in % der CD8-Zellen im Verlauf (je Mittelwert +- Stabw, n = Fallzahl) Die p-Werte zum Vergleich der Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten sind in der Tabelle angegeben.

HLA-DR+ CD8Zellen in % der CD8Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten	16,66 +- 9,97 n=40	16,41 +- 10,78 n=29	15,88 +- 8,46 n=32	16,85 +- 13,45 n=26	16,37 +- 5,65 n=11
Kontrollen	19,96 +- 9,33 n=20	18,42 +- 11,21 n=20	18,43 +- 9,91 n=20	17,31 +- 13,15 n=14	19,01 +- 9,07 n=13
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

3.6. Integrine

Vergleicht man Kontroll- und Patientenkollektiv zu den frühen Untersuchungszeitpunkten, so zeigen sich bei den einzelnen Zellpopulationen innerhalb der Gruppen relativ gleichbleibende Werte und auch zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Lediglich der prozentuale Anteil der CD 11b-tragenden CD4-Zellen ist an den Zeitpunkten 0 und 3 bei Patienten höher als bei den Kontrollpersonen.

Im Verlauf macht sich dann jedoch ein Absinken aller 6 untersuchten Zellpopulationen bemerkbar. Bereits an Tag 28 sind die prozentualen Anteile bei fast allen Zellgruppen etwas niedriger als zu den relativ konstanten Werten der ersten 3 Zeitpunkte. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigen sich dann durchgehend deutlich niedrigere Anteile. Hierbei ist der Anteil der CD11a-exprimierenden CD4- als auch CD8-Zellen bei Nachuntersuchung bei Patienten signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen als auch im Vergleich zu den früheren Zeitpunkten. Weitere signifikante Unterschiede zeigen sich im Verlauf bezüglich des Anteils der CD49d-tragenden CD8-Zellen an den Gesamt CD8-Zellen zwischen Termin 0 und >3 Monaten, sowie zwischen Tag 28 und >3 Monaten und bezüglich des Anteils der CD49d-tragenden CD4-Zellen an den Gesamt CD4-Zellen zwischen den Terminen 0 und 3 verglichen mit den Terminen 28 und >3 Monaten. Die genauen Werte zeigen Tabelle 15 und die Abbildungen 12 bis 14.

Tabelle 15: CD11a-, CD11b- und CD49d-exprimierende CD4- und CD8-Zellen in % der CD4- bzw. CD8-Zellen im Verlauf (je Mittelwert +- Stabw, n=Fallzahl) Die p-Werte zum Vergleich der Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten sind in der Tabelle angegeben.

CD11a+ CD4Zellen in % der CD4Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten	20,31 +- 9,25 n=40	20,06 +- 8,83 n=29	21,08 +- 8,52 n=32	18,19 +- 8,49 n=26	14,96 +- 5,49 n=11
Kontrollen	20,45 +- 7,96 n=20	20,87 +- 8,03 n=20	19,3 +- 6,66 n=20	19,78 +- 6,96 n=15	20,38 +- 4,27 n=13
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05
CD11a+ CD8Zellen in % der CD8Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten	45,18 +- 17,19 n=40	46,22 +- 15,03 n=29	45,46 +- 16,04 n=32	42,83 +- 14,65 n=26	32,94 +- 13,03 n=11
Kontrollen	52,94 +- 16,63 n=20	52,62 +- 17,39 n=20	52,37 +- 18,22 n=20	49,66 +- 18,78 n=15	50,58 +- 14,43 n=13
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,005
CD11b+ CD4Zellen in % der CD4Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten	2,02 +- 1,2 n=35	1,91 +- 1,09 n=24	2,66 +- 1,7 n=28	1,94 +- 1,24 n=26	1,79 +- 0,87 n=11
Kontrollen	1,44 +- 0,65 n=19	1,58 +- 0,67 n=19	1,83 +- 0,96 n=19	1,94 +- 0,85 n=16	2,36 +- 1,24 n=13
p-Wert	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.
CD11b+ CD8Zellen in % der CD8Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten	10,97 +- 8,65 n=35	11,3 +- 7,3 n=24	13,17 +- 7,11 n=28	11,28 +- 6,88 n=26	8,08 +- 6,19 n=11
Kontrollen	13,44 +- 7,77 n=19	13,55 +- 7,81 n=19	14,88 +- 8,95 n=19	14,68 +- 10,8 n=16	10,84 +- 5,63 n=13
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CD49d+ CD4Zellen in % der CD4Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten	30,34 +- 8,03 n=40	31,04 +- 7,68 n=29	30,19 +- 10,42 n=31	25,7 +-5,86 n=25	21,1 +- 7,7 n=11
Kontrollen	30,11 +- 8,42 n=20	26,9 +- 9,4 n=20	30,63 +- 9,69 n=20	29,57 +- 8,66 n=13	23,16 +- 7,22 n=13
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CD49d+ CD8Zellen in % der CD8Zellen	Tag 0	Tag 3	Tag 14	Tag 28	3 Monate
Patienten	55,85 +- 14,82 n=40	57,65 +- 16,91 n=29	54,28 +- 17,96 n=31	49,89 +- 13,98 n=25	39,92 +- 2,61 n=11
Kontrollen	52,11 +- 14,78 n=20	50,09 +- 13,34 n=20	56,15 +- 16,72 n=20	56,94 +- 15,04 n=13	50,22 +- 17,12 n=13
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Abbildung 12: Liniendiagramm: CD11a+ CD4-Zellen in % der CD4-Zellen im Verlauf

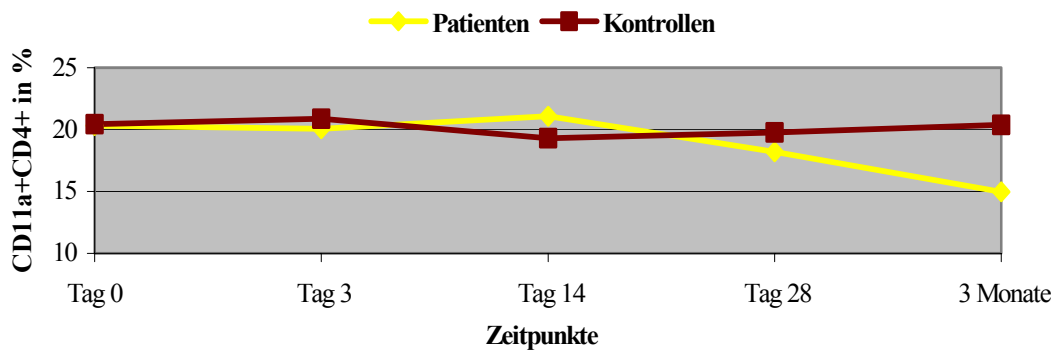
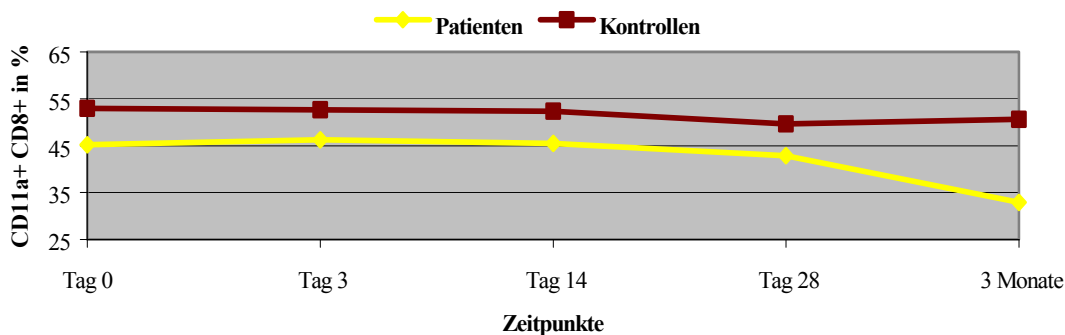


Abbildung 13: Liniendiagramm: CD11a+ CD8-Zellen in % der CD8-Zellen im Verlauf



3.7. Einfluss verschiedener Parameter auf die Zellpopulationen

Es wurden verschiedene Variablen betrachtet, die eventuell Einfluss auf die untersuchten Immunparameter haben könnten. Bezüglich des Geschlechts ist festzustellen, dass bei Männern der Anteil der CD5+ B-Zellen an den B-Zellen höher ist als bei den Frauen. Bei den anderen Zellgruppen zeigen sich jedoch zwischen den Geschlechtern keine Unterschiede.

Auch in Abhängigkeit des Alters schien sich in diesem Kollektiv keine signifikante Veränderung der Zellwerte zu zeigen.

Zwischen Rauchern und Nichtrauchern bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied was die untersuchten Immunparameter angeht.

Untersucht man die Zusammenhänge der Zellanteile mit der Psychopathologie, so ergibt sich an den einzelnen Zeitpunkten keine statistisch signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Lediglich zwischen dem Zuwachs der NK-Zellen zwischen Zeitpunkt 0 und der Nachuntersuchung und dem Abfall der Positivskala über diesen Zeitraum scheint sich ein Zusammenhang anzudeuten. (Korrelationskoeffizient nach Pearson: -0,548; $p=0,08$).

4. Diskussion

4.1. T-Lymphozyten

Die Ergebnisse, die bisher über T-Zellen und ihre Untergruppen bei schizophrenen Patienten existieren, sind uneinheitlich. In unserer Untersuchung lag der prozentuale T-Zellanteil im Patientenkollektiv durchgehend etwas niedriger als bei den Kontrollen. Signifikante Unterschiede im prozentualen Anteil der CD3-Zellen beim Vergleich der Schizophrenen gegen gesunde Kontrollen ergaben sich nur an den frühen Untersuchungszeitpunkten, wobei an Zeitpunkt 0 die Gesamtpatientengruppe sowie die Gruppe der chronisch Kranken signifikant niedrigere CD3-Zellen aufwiesen. In der Gruppe der Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie fanden sich an den frühen Untersuchungszeitpunkten ebenfalls signifikant niedrigere CD3-Zellzahlen. Es wurden früher bereits von einigen Untersuchern erniedrigte Gesamt-T-Zellzahlen beschrieben. So fanden Nyland et al. 1980 eine Verminderung der T-Lymphozytenzahl bei 27 akut Schizophrenen (Nyland et al., 1980). Auch Coffey et al. berichteten 1983 von einer Reduktion der T-Zellen bei akutem Schizophrenieschub und einem Anstieg auf normale T-Zellzahlen bei Besserung der Symptomatik unter Neuroleptikatherapie (Coffey et al., 1983). Zu beachten ist allerdings, dass beide als Technik die Rosettenformation anwandten, von der möglicherweise ungenauere Diskriminierungsfähigkeiten zwischen Lymphozytenpopulationen zu erwarten sind als von moderneren Methoden. Andere Untersucher stellten erhöhte prozentuale T-Lymphozytenanteile fest (DeLisi et al., 1982; Müller et al., 1991; Henneberg et al., 1990; Sperner-Unterweger et al., 1999), wobei diese durch eine Erhöhung der CD4-Zellen bedingt zu sein scheinen. Eine dritte Gruppe von Studien konnte keine Unterschiede hinsichtlich des relativen T-Zellanteils feststellen (Achiron et al., 1994; Arolt et al., 1997; Masserini et al., 1990; Printz et al., 1999; Rothermund et al., 1998; Theodoropoulou et al., 2001; Villemain et al., 1989; Wilke et al., 1996).

Was die CD4-Zellen betrifft, ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Gruppen und im Verlauf. Mehrere Studien berichteten von erhöhten CD4-Zellanteilen (Henneberg et al., 1989; Müller et al., 1991; Sperner-Unterweger et al., 1999). Vom Patientenkollektiv her handelte es sich in diesen Studien vorwiegend um unmedizierte Schizophrene mit akutem Erkrankungsschub. Es gab auch einige Studien, die bezüglich der CD4-Lymphozyten keine Veränderungen feststellten (Achiron et al., 1994; McAllister et al., 1989; Theodoropoulou et al. 2001; Villemain et al., 1989; Wilke et al., 1996). Betrachtet man die untersuchten Patientengruppen genauer, so ist festzustellen, dass hier häufiger bereits medizierte Patienten oder von Krankheitsphase und

Medikation her sehr unterschiedlich zusammengesetzte Patientengruppen untersucht worden waren.

Bezüglich der Anteile der CD8-Zellen haben sich in den bisherigen Untersuchungen meist keine wesentlichen Veränderungen bei Schizophrenen ergeben. Die meisten Untersucher berichten, was diese Zellgruppe betrifft, von vergleichbaren Werten bei Patienten und Kontrollen (Arolt et al., 1997; McAllister et al., 1989; Müller et al., 1991; Printz et al., 1999; Villemain et al., 1989; Sperner-Unterweger et al., 1999; Theodoropoulou et al., 2001; Wilke et al., 1999). Erhöhungen fanden lediglich DeLisi und Masserini, letztere allerdings in einer Untersuchung mit sehr kleiner Fallzahl. (DeLisi et al., 1982; Masserini et al., 1990). Bezüglich der Funktion der Suppressor-T-Zellen fanden Müller et al. 1987 eine Verminderung der Aktivität dieser Zellpopulation nach Stimulation sowohl vor als auch nach neuroleptischer Behandlung. Auch in unserer Arbeit waren die Werte im Wesentlichen konstant. Auffallend ist nur eine signifikante Verminderung der CD8-Zellen bei Patienten, die - erstmals oder erneut - einen Schub einer akuten paranoiden Schizophrenie erlitten.

Hinsichtlich des CD4/CD8-Quotienten berichteten Müller et al. 1990 über ein erhöhtes Verhältnis bei nicht medikamentös behandelten Patienten mit akuter schizophrener Psychose (Müller et al., 1990), was mit der Erhöhung der CD4-Zellen bei unveränderten oder erniedrigten CD8-Zellen übereinstimmt. Sperner-Unterweger et al. bestätigten dieses Ergebnis, fanden den erhöhten CD4/CD8-Quotienten bei chronisch kranken Patienten allerdings auch nach Medikation, wohingegen sich der Quotient bei akuten Fällen unter der Therapie normalisierte (Sperner-Unterweger et al., 1999).

Zusammenfassend lässt sich über die T-Zellen sagen, dass Gesamtzahl und Anteil der CD8-Zellen bei akuter psychotischer Erkrankung eher reduziert zu sein scheinen. Eine Verminderung dieser Zellpopulation, wie sie sich in dieser Arbeit insbesondere bei Patienten mit akuter paranoid-halluzinatorischer Symptomatik findet, passt zu dem Ergebnis einer verminderten Suppressor-T-Zellaktivität und spricht für eine verringerte Aktivität der zellulären Immunantwort in der Akutphase der Krankheit. Ein sich durch etliche Untersuchungen abzeichnendes Ergebnis ist eine Erhöhung der CD4-Zellen, vor allem bei akuter Psychose. Da Th2-typische Interleukine wie IL-4, IL-6 und IL-10 bei unbehandelten Schizophrenen erhöht zu sein scheinen (Cazzullo et al., 1998; Maes et al., 1995), wird vermutet, dass es sich bei den erhöhten CD4-Zellen im akuten Krankheitsschub im Wesentlichen um Th2-Zellen handelt (Müller et al., 1999b; Schwarz et al., 2001). Die CD4-Zellen liegen in vielen Untersuchungen, wie auch in dieser, im Normbereich. Dies kann auf die unterschiedlichen Kollektive, die oft einen hohen Anteil an medizierten oder chronischen

Patienten aufweisen, zurückzuführen sein. Es ist außerdem möglich, dass sich die gesteigerte Th2-Aktivität nicht immer in der CD4-Zellzahl widerspiegelt, besonders dann, wenn man von einer gleichzeitigen Verminderung der Th1-Zellen ausgeht. Man erkennt hier auch die eingeschränkte Beurteilbarkeit des CD3-Zellanteils, der sich aus Subgruppen zusammensetzt, die in der Akutphase teils erniedrigt (Th1 und eventuell CD8) und teils erhöht (Th2) sind. Aufgrund der Abhängigkeit der veränderten T-Zellwerte von den verschiedenen Phasen und Typen der Krankheit können die spezifischen Veränderungen nur in ganz bestimmten Patientenkollektiven festgestellt werden. Dies könnte zum Teil die divergierenden Ergebnisse der einzelnen Studien erklären.

4.2. B-Lymphozyten

B-Zellen sind bisher im Bereich der immunologischen Forschung bei psychiatrischen Erkrankungen nur von wenigen Untersuchern berücksichtigt worden. Man fokussierte eher auf die T-Zellen als Träger der zellulären Abwehr. Für B-Zellen wurden bisher erhöhte (DeLisi et al., 1982; Rothermund et al., 1998) oder unveränderte (Nyland et al., 1980; McAllister et al., 1989) Werte gefunden. Mach et al. hatten 1983 bereits eine Hyperaktivität des B-Zell-Systems bei Schizophrenen beschrieben. Wir bestätigten die Ergebnisse von DeLisi (DeLisi et al., 1982) und Rothermund (Rothermund et al., 1998), was die Erhöhung der B-Zellen angeht. Diese scheint im Besonderen bei nicht medizierten Patienten mit akutem Krankheitsschub und hier vorwiegend bei chronisch Kranken zu bestehen und sich im Laufe der Behandlung zurückzubilden. Ein erhöhter Anteil an zirkulierenden B-Lymphozyten während der akuten psychotischen Episode weist auf eine Involvierung des humoralen Immungeschehens in den Krankheitsprozess hin. Diesbezüglich sind Untersuchungen anderer humoraler Immunparameter interessant. So schilderten beispielsweise Wieselmann et al. 1997 pathologische Ergebnisse bezüglich verschiedener Serumimmunparameter bei akuten und chronischen Schizophrenen, unter anderem hatten 5,26% der akut und 8,05% der chronisch erkrankten Patienten veränderte IgG-Werte. Sasaki beschreibt ebenfalls einige Veränderungen der Ig-Level (Sasaki et al., 1994). Heath berichtete von IgG-Antikörpern gegen die Septumregion des Gehirns, Schwartz von Antiphospholipidantikörpern im Serum vor allem nicht medizierter Schizophrener (Heath et al., 1989; Schwartz et al., 2000). Schwarz et al. beschrieben 1999 hohe Antikörper-Titer gegen heat-shock-protein 70 bei einem Teil der untersuchten Schizophrenen, was ebenfalls die Hypothese einer erhöhten humoralen Immunreaktion unterstützt. Diese könnte im Sinne einer Autoimmunreaktion oder aber

einfach auch als Stressantwort gedeutet werden. Zur Aktivierung humoraler Immunprozesse passt auch die Betonung des Th2-Systems bei akuter Schizophrenie.

Untersuchungen von McAllister sowie von Printz wiesen auf eine Erhöhung der CD5-Expression auf B-Zellen hin (McAllister et al., 1989b; Printz et al., 1999). Diese Zellpopulation wird, wie bereits beschrieben, mit Autoimmunprozessen in Verbindung gebracht. In beiden Studien wurden die untersuchten Personen in Gruppen von hohem und niedrigem CD5+-Zelllevel aufgeteilt und in der Patientengruppe ein größerer Anteil an Individuen mit erhöhter Expression gefunden. McAllister beobachtete dabei, dass hohe CD5-Expression mit Erhöhung der B-Zellzahl assoziiert war. Diese Gruppe umfasst ca. 30% der Patienten und soll diejenige Gruppe darstellen, bei der immunologische Veränderungen eine pathogenetische Bedeutung spielen. Diese Beobachtungen bezüglich der CD5+ B-Zellen konnten wir ebenso wie auch Ganguli et al., die dies 1993 bereits in einer umfassenderen Studie versucht hatten (Ganguli et al., 1993), nicht nachvollziehen. Bei Aufteilung in die zwei Phänotypen, wie sie von McAllister und Printz gewählt wurde, liegen bei den Patienten nicht mehr Personen in der Gruppe mit hohem CD5+-Zellanteil als bei den Kontrollen. Auch sind die prozentualen Anteile der CD5+ B-Zellen an den gesamten B-Zellen in den ersten Wochen der Untersuchung sehr stabil. Auffallend ist dann jedoch ein Anstieg des Anteiles dieser Zellpopulation bei Nachuntersuchung. Möglicherweise könnte es sich hier um einen Effekt der medikamentösen Behandlung handeln. McAllister stellte zwar fest, dass die Akutbehandlung keinen Einfluss auf die CD5+ B-Zellen hat, aber alle Patienten dieser Studie waren vor der Untersuchung mehrere Jahre mit Neuroleptika behandelt worden.

4.3. NK-Zellen

Die Ergebnisse bezüglich der natürlichen Killer-Zellen waren sehr verschieden. Cosentino et al. berichteten 1996 von erhöhten absoluten und prozentualen Werten, Sperner-Unterweger et al. 1999 von erniedrigten Anteilen bei Schizophrenen (Cosentino et al., 1996; Sperner-Unterweger et al., 1999). Aschauer berichtete ebenso wie Yovel von gesteigerter NK-Aktivität (Aschauer et al., 1987; Yovel et al., 2000), DeLisi hingegen 1983 ebenso wie Sasaki 1994 von verminderter Aktivität der natürlichen Killer-Zellen (DeLisi et al., 1983; Sasaki et al., 1994). McDaniel et al. fanden keine Unterschiede hinsichtlich der NK-Aktivität zwischen mindestens 7 Tage lang unmedizierten schizophrenen und schizoaffektiven Patienten und Kontrollen (McDaniel et al., 1992). In dieser Untersuchung lagen die NK-Zellen bei den Patienten zunächst im erwarteten Bereich sowohl was die länger Erkrankten als auch was die Erstmanifestationen betrifft. In der Gesamtpatientengruppe besteht lediglich ein leichter, in

der Gruppe der Patienten mit Ersterkrankung ein signifikanter Anstieg im Verlauf der Therapie. Was den Einfluss der Medikation betrifft, so ist dieser Befund mit den Ergebnissen von Sperner-Unterweger et al. 1999 vereinbar, die vor allem bei chronisch schizophrenen Patienten erniedrigte Werte bei Aufnahme und einen Anstieg auf Normalwerte im Laufe der Therapie beschrieben. Auch die Ergebnisse von Sasaki sind hiermit vereinbar, die zwar erhöhte Werte bei Aufnahme zeigten, allerdings bei einem zum Aufnahmezeitpunkt zum Großteil bereits medizierten Patientenkollektiv. Man könnte diese Ergebnisse dahingehend interpretieren, dass diese Zellgruppe einem ausgeprägten - auch bereits kurzfristigen - Einfluss der neuroleptischen Therapie zu unterliegen scheint. Auch unter Behandlung mit Carbamazepin wurden erhöhte NK-Zellanteile beschrieben (Cosentino et al., 1996). Dass NK-Zellen sehr rasch auf Außeneinflüsse reagieren, ist auch aus der Stressforschung bekannt. Es kommt nach Katecholaminausschüttung durch Herunterregulierung der Adhäsionsmoleküle auf der Oberfläche der NK-Zellen innerhalb von Minuten zur Mobilisierung und damit zu einem drastischen Anstieg der NK-Zellen im Blut, der sich allerdings auch schnell wieder zurückbildet (Nagao et al., 2000). Mizruchin führt eine veränderte NK-Aktivität auf veränderte serotonerge Aktivität zurück. Er beobachtete erniedrigte NK-Aktivität bei Depressiven, die unter Therapie mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) anstieg, dagegen keine Unterschiede bei schizophrenen Patienten ohne depressive Symptome und Parkinsonpatienten - also bei einer vorwiegenden Veränderung der dopaminergen Aktivität (Mizruchin et al., 1999). Unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Aktivität der natürlichen Killer-Zellen bei Schizophrenie könnten also neben dem Einfluss der Medikation auch auf eine unterschiedlich starke Entgleisung der verschiedenen Neurotransmittersysteme zurückzuführen sein.

4.4. $\gamma\delta$ -T-Zellen

Müller et al. hatten 1998 erhöhte $\gamma\delta$ -CD8-Zellen bei unbehandelten Schizophrenen beschrieben, was im Sinne einer Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr interpretiert wurde und sich bei manchen autoimmunen oder infektiösen Erkrankungen zeigt. Veränderungen der $\gamma\delta$ -Zellen konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Es wurde allerdings lediglich die Gesamtgruppe der $\gamma\delta$ -T-Zellen untersucht und keine Unterscheidung zwischen CD8-positiven und -negativen Zellen vorgenommen. Zwischen Patienten und Kontrollen bestehen hierbei an keinem der untersuchten Zeitpunkte signifikante Unterschiede. Auffallend sind die hohen interindividuellen Schwankungen, die bei dieser

Zellgruppe bestehen. In beiden Gruppen existieren deutliche Ausreißer. Die Auswertung dieser Zellgruppe ist deshalb problematisch.

4.5. Aktivierte T-Zellen

Hinsichtlich der Aktivierung des Immunsystems untersuchten einige Gruppen löslichen Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) als Korrelat für aktivierte T-Zellen. Rapaport fand erhöhte sIL-2R-Spiegel bei medizierten und unmedizierten Schizophrenen (Rapaport et al., 1999). Ganguli bestätigte diese Ergebnisse (Ganguli et al., 1989). Auch Maes et al. fanden erhöhte sIL-2R-Level bei unbehandelten und medikamentös behandelten schizophrenen Patienten (Maes et al., 1994). Rothermund konnte dies allerdings in seinen Studien nicht bestätigen. Er fand keine Unterschiede hinsichtlich des sIL-2R (Rothermund et al., 1998). Sasaki bestimmte den Anteil an CD25-exprimierenden Lymphozyten und fand hierbei im Verlauf der Erkrankung zwischenzeitlich signifikant erhöhte Werte (Sasaki et al., 1994). Theodoropoulou fand ebenfalls erhöhte prozentuale Anteile an CD25-exprimierenden CD4-Zellen sowohl bei neuroleptnaiven als auch bei chronisch medizierten Patienten (Theodoropoulou et al., 2001). Auch Rothermund bestätigte eine leichte Erhöhung der CD25-positiven CD3-Zellen (Rothermund et al., 1998). Gruber et al. beobachteten das Ansteigen von CD4+HLA-DR-Zellen unter neuroleptischer Behandlung (Gruber et al., 1997, persönliche Mitteilung). Auch Ganguli et al. hatten bereits 1987 einen erhöhten Anteil an aktivierten - im Sinne von HLA-DR-exprimierenden - CD4-Lymphozyten beschrieben - es handelte sich hier um akut psychotische Patienten, die jedoch alle neuroleptisch behandelt waren. Eine in diesem Zusammenhang interessante Beobachtung ist auch die von Kokai et al., 1998. Diese Gruppe untersuchte atypische Lymphozyten vom Blasten-Typ bei chronisch und akut kranken Schizophrenen und stellte fest, dass es sich hierbei zu je etwa einem Drittel um B-, T- und nonB-nonT-Zellen handelt, von denen >70% HLA-DR exprimieren. Bezüglich der Zytokinuntersuchungen fanden die meisten der durchgeführten Studien einheitlich verminderte IL-2- und IFN- γ -Werte bei akuter Schizophrenie (Arolt et al., 1996; Rothermund et al., 1998 und 2000; Theodoropoulou et al., 2001; Villemain et al., 1989; Wilke et al., 1996). Dies wäre gut mit einer verminderten Th1-Aktivität und der damit verbundenen Reduzierung der zellulären Immunität bei akuter Erkrankung vereinbar. Andere Zeichen, die diese Theorie stützen, sind eine verminderte Suppressor-T-Zellaktivität (Müller et al., 1987), reduzierte Lymphozyten-Stimulation auf spezifische Antigene in der Akutphase (Müller et al., 1991) und verminderte sICAM-1-Level bei Schizophrenen - sowohl bei unmedizierten als auch bei medizierten - allerdings mit einem Trend hin zu gesteigerten Leveln während Medikation

(Schwarz et al., 1999). SICAM1 agiert als wichtiger Kostimulator in der Aktivierung vor allem der T-Lymphozyten und Monozyten. Diese Befunde führen zu der Theorie der Beeinträchtigung des Th1-Systems bei akuter Schizophrenie, das im Laufe der Therapie dann aktiviert wird. Dieser so genannte Th-1-shift wird auch durch die Ergebnisse von Tanaka et al. bezüglich des die Th1-Zellen stimulierenden Interleukins IL-18 bestätigt (Tanaka et al., 2000). Dieses ist bei den 66 untersuchten Patienten, die alle mit Neuroleptika behandelt wurden, signifikant erhöht, was ebenfalls auf eine gesteigerte Th1-Aktivierung hinweist.

Reduzierte IL-2-Level bei gleichzeitiger Erhöhung von sIL-2R scheinen oft auch bei Autoimmunerkrankungen vorzuliegen (Huang et al., 1988). In Anbetracht der vorhandenen Ergebnisse im Bereich der Zytokinuntersuchungen untersuchten wir aktivierte T-Zellen wegen ihrer engen Interaktion zur Zytokinproduktion. Wir konzentrierten uns hierbei auf HLA-DR-positive T-Zellen und solche, die den IL-2-Rezeptor auf ihrer Oberfläche tragen. Bei diesen Messungen ergaben sich jedoch im Gegensatz zu den Untersuchungen von Sasaki et al., 1994, die zum Teil signifikante Erhöhungen der CD3+/CD25+-Zellen im Verlauf der Therapie fanden, und Gruber et al. (persönliche Mitteilung), die Veränderungen der HLA-DR tragenden CD4-Zellen unter neuroleptischer Behandlung beschrieben, keine wesentlich veränderten Werte in der Patientengruppe im Vergleich zu den gesunden Probanden. Es ist allerdings anzumerken, dass die Patienten an den frühen Zeitpunkten der Untersuchung etwas niedrigere Anteile an CD25/CD8- und HLA-DR/CD8-Zellen - also an den von uns betrachteten aktivierten CD8-Zellen - aufweisen als die Kontrollpersonen, auch wenn das Signifikanzniveau für keinen dieser Parameter erreicht wird. Der fehlende Nachweis von veränderten CD25+Zellen widerspricht prinzipiell nicht den zitierten Untersuchungen. Die veränderten IL-2- und sIL-2R-Spiegel müssen sich nicht zwangsläufig in einer Veränderung der CD25-tragenden Zellen widerspiegeln.

4.6. Integrine

Bezüglich der Adhäsionsmoleküle gibt es nur wenige Studien. Müller et al. hatten 1996 erhöhte Level an löslichem 120-KD NCAM nachgewiesen bei unveränderten Werten für NCAM-Gesamt (Müller et al., 1996). Schwarz et al. berichteten 1999 von verminderten sICAM1-Konzentrationen bei Schizophrenen (Schwarz et al., 1999). 1999 untersuchten Müller et al. erstmals die Expression von Adhäsionsmolekülen auf T-Zellen bei Schizophrenen und stellten hierbei eine vermehrte Expression von VLA-4 sowohl auf CD4- als auch auf CD8-Zellen während der neuroleptischen Therapie fest, während bei nicht medizierten Patienten kein Unterschied zu gesunden Kontrollen zu finden war (Müller et al.,

1999a). Wir wollten auf diese Ergebnisse genauer eingehen und untersuchten die Expression der Adhäsionsmoleküle CD11a, CD11b und CD49d auf CD4- und CD8-Zellen vor und im Verlauf der neuroleptischen Behandlung. Hierbei ergaben sich in der Akutphase der Erkrankung und den ersten zwei Wochen der Therapie lediglich Unterschiede hinsichtlich der CD11b-tragenden CD4-Zellen, deren Anteil bei Patienten höher war als bei den gesunden Kontrollpersonen. CD11b wird auf weniger als 3% der CD4-Zellen exprimiert. Aufgrund der methodisch bedingten Schwankungen in diesem Messbereich ist die Aussage dieser Ergebnisse sehr zurückhaltend zu betrachten. Im Verlauf der Untersuchung zeigte sich im Gegensatz zu der Untersuchung von Müller et al. ein deutliches Absinken des prozentualen Anteils der Integrinexprimierenden CD4- und CD8-Zellen, das sich jedoch erst nach mehreren Behandlungswochen andeutet und erst Monate nach Beginn der neuroleptischen Therapie signifikant ist. Eine geringere Expression von Integrinen, die ja für die Ansammlung von Immunzellen in den Gefäßen der Zielorgane und die Einwanderung in das Parenchym verantwortlich sind, könnte auf eine verminderte Kommunikation zwischen Peripherie und zentralem Nervensystem hinweisen. Müller et al. unterschieden bei der Untersuchung der Adhäsionsmoleküle Patienten mit und ohne Schrankenstörung und stellten fest, dass diejenigen mit einer Störung der Blut-Hirnschranke höhere Werte für LFA-1/CD4+ und VLA-4/CD4+ Zellen aufwiesen. Das Absinken der Integrinexprimierenden CD4- und CD8-Zellen im Verlauf könnte aber auch durch ein Abwandern dieser Zellen aus dem Blut in das ZNS zu erklären sein. Des weiteren wäre es denkbar, dass es nach längerer Behandlung zu einer Herunterregulierung der Integrine auf T-Zellen kommt, was als Nebenwirkung der medikamentösen Therapie gewertet werden könnte.

4.7. Bedeutung der Methodik

Bei der Interpretation der verschiedenen Untersuchungen muss der Vergleich der angewandten immunologischen Techniken berücksichtigt werden. Ältere Studien arbeiteten mit Techniken wie Rosettenbildung (Nyland et al., 1980; Coffey et al., 1983) oder Fluoreszenzmikroskopie (Henneberg et al., 1990; Masserini et al., 1990; Müller et al., 1993). Die neueren Untersuchungen des zellulären Immunsystems werden nahezu ausschließlich mittels Durchflusszytometrie durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine gut etablierte, sehr verlässliche Methode zur Bestimmung zellulärer Untergruppen. Anhand der häufigen Messungen der Kontrollen in dieser Studie, bei denen man in der kurzen Beobachtungszeit keine größeren Änderungen der zellulären Immunparameter erwartet und die tatsächlich in der vorliegenden Untersuchung sichtbar konstante Werte zeigen, lässt sich die Reliabilität der

Methode erkennen. Von Bedeutung in der Diskussion der unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Studien ist neben der Methode zur Ermittlung der Zellgruppenanteile auch die Probenaufbewahrung und -verarbeitung (Ashmore et al., 1989). Einige der zitierten Untersucher arbeiteten mit eingefrorenen Proben (zum Beispiel Gruber et al., 1997; Müller et al., 1991), die meisten mit Frischblut (z.B. Sperner-Unterweger et al., 1999; DeLisi et al., 1982; Cazzullo et al., 1998; Printz et al., 1999; McAllister et al., 1989). Der Vorteil an der Frischblutmethode ist, dass die Verhältnisse der Zellanteile am ehesten dem in vivo-Zustand entsprechen. Bei zwischenzeitlichem Einfrieren muss durch die dafür notwendige Vorbehandlung und die mehr oder weniger lange Lagerung der Proben immer mit einem gewissen Verlust bestimmter Zellpopulationen gerechnet werden. Aus diesem Grund verwendeten wir in dieser Studie Frischblut, das am Tag der Blutentnahme gefärbt und im Durchflusszytometer analysiert wurde. Auch das Waschen der Zellen, das von einigen Untersuchern durchgeführt wurde (Villemain et al., 1989; Achiron et al., 1994; Sperner-Unterweger et al., 1999), kann zu leicht abweichenden Ergebnissen führen (Schmitz, 1994). Es ist im Vergleich der Studien untereinander also zu beachten, welche unterschiedlichen Methoden verwendet wurden. Dies reicht aber als Erklärung für voneinander abweichende Ergebnisse sicher nicht aus, vor allem da es sich hierbei im Wesentlichen um systematische Fehler handelt, das Verhältnis zwischen Patienten und Kontrollen sowie zwischen den Untersuchungszeitpunkten also konstant bleibt. Die unterschiedlichen Resultate in den einzelnen Arbeiten dürften unserer Einschätzung nach nur zu einem geringen Anteil durch methodische Unterschiede zu erklären sein.

Eine ganz andere Frage, die gestellt werden muss, ist die, inwiefern die Untersuchung zirkulierender Blutzellen zur Beurteilung primär zentralnervöser Erkrankungen geeignet ist. In der praktischen klinischen Situation ist Blut häufig die einzige zugängliche Quelle für Immunzellen. Man muss allerdings beachten, dass Blutimmunzellen nicht zwangsläufig den Status der Immunzellen im erkrankten Gewebe widerspiegeln. Das Blut enthält beispielsweise nur etwa 2% des gesamten Pools der Lymphozyten im Körper. Was Monozyten betrifft, so existieren diese nur im Blut und wandeln sich sobald sie ins Gewebe gelangen in Makrophagen um, die nicht wieder ins Blut zurückkehren. Man muss also beachten, dass der Zellstatus in der Peripherie nie genau den im ZNS wiedergeben kann. Liquor cerebrospinalis dürfte ein adäquateres Untersuchungsmedium sein. Es wurde des Öfteren über erhöhten Liquorproteingehalt und Störungen der Blut-Hirnschranke bei schizophrenen Patienten berichtet (Müller et al., 1995). Dennoch ergaben Untersuchungen von peripherem Blut bisher

eine beachtliche Reihe an Ergebnissen, die Hinweise auf immunologische Veränderungen auch in der Peripherie lieferten.

4.8. Bedeutung des Untersuchungskollektivs

Eine unterschiedliche Geschlechtsverteilung in den untersuchten Kollektiven kann für unterschiedliche Ergebnisse verantwortlich sein. Unterschiede in den Immunparametern zwischen den Geschlechtern sind bekannt. So ergaben Untersuchungen gesunder Probanden von Tollerud et al. signifikant höhere CD4- und niedrigere CD8-Zellanteile bei Frauen als bei Männern (Tollerud et al., 1989). Eine andere Studie zu Referenzwerten für Lymphozytensubgruppen berichtet von erhöhten CD3- und CD4-Zellen bei weiblichen Probanden und höheren NK-Zellanteilen bei Männern und stellte außerdem bezüglich aller untersuchter Antigene eine höhere Variabilität bei Männern als bei Frauen fest (Reichert et al., 1991). Rothermund et al. empfahlen die genaue Angabe der Geschlechtsverteilung bei den Untersuchungen, unter anderem, da sie selbst Geschlechtsunterschiede bezüglich der IFN- γ -Werte feststellten (Rothermund et al., 1998). Auch Ganguli et al. berichten von Unterschieden in der von ihnen untersuchten Population der CD5⁺-B-Zellen, bei denen die Anteile der CD5⁺-B-Zellen an den Gesamt-B-Zellen bei den männlichen Kontrollen signifikant höher waren als bei den weiblichen Kontrollpersonen (Ganguli et al., 1993). Wir schlossen aus diesem Grund etwa gleich viele Frauen und Männer in die Studie ein. Unser Kontrollkollektiv setzt sich zu je 50% aus Frauen und Männern zusammen. In der Patientengruppe ist das Verhältnis Frauen:Männer 19:21. Wir testeten außerdem mittels t-Test auf Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern, wobei sich in diesem Fall für die meisten der untersuchten immunologischen Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern ergaben. Der von Ganguli beschriebene Unterschied bezüglich der CD5⁺-B-Zellen fand sich allerdings auch in unserer Untersuchung. Einige der in dieser Arbeit zitierten Studien enthielten eine deutlich abweichende Verteilung der Geschlechter. So untersuchte beispielsweise Cosentino in seiner Studie nur Frauen (Cosentino et al., 1996). Sperner-Unterweger untersuchte deutlich mehr männliche als weibliche Kontrollen bei gleichmäßiger Verteilung der Geschlechter im Patientenkollektiv (Sperner-Unterweger et al., 1999). In der Studie von Maes lag das Verhältnis im Patientenkollektiv männlich:weiblich bei 10:1, das der Kontrollen bei 1:1 (Maes et al., 1994).

Auch die Altersverteilung sollte berücksichtigt werden. Insgesamt nimmt die Funktionsfähigkeit des Immunsystems mit zunehmendem Alter ab. Bestimmte Zellgruppen ändern sich im Laufe der Zeit in ihrem prozentualen Anteil. So wurde beispielsweise

wiederholt ein Ansteigen der CD4-Zellen mit zunehmendem Alter beschrieben (Reichert et al., 1991; Tollerud et al., 1989). Wir achteten deshalb von vornherein auf eine vergleichbare Altersverteilung in den beiden Kollektiven. Einige Studien beinhalten Kollektive mit deutlich unterschiedlicher Altersverteilung (zum Beispiel DeLisi et al., 1982). Ginaldi und DeMartinis et al., die immunphänotypische Veränderungen von T-Lymphozyten bei alten Personen untersuchten, berichteten unter anderem von erhöhten aktivierten T-Zellen, erhöhten NK-Zellen und verminderten Anteilen an T-Zellen, die Adhäsionsmoleküle exprimieren (Ginaldi et al., 2000; DeMartinis et al., 2000). Es handelt sich hierbei allerdings um Untersuchungen an über 80jährigen. Weksler stellte fest, dass Alterungsprozesse ab einem Alter von 70 Jahren relevant werden, so dass bei der hier gesetzten Altershöchstgrenze von 65 Jahren daher keine größeren Einflüsse von altersbedingten Veränderungen zu erwarten sind (Weksler, 1980).

Es gab einige Studien, die Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Diagnosen zusammenfassten (Cosentino et al., 1996, McAllister et al., 1989). In viele Studien wurden zumindest Patienten mit psychotischer Symptomatik bei Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung in einer Untersuchung zusammengefasst (Ganguli et al., 1993; Müller et al., 1991). Die meisten Untersucher schlossen verschiedene schizophrene Subtypen in ihre Studien ein (Coffey et al., 1982; Achiron et al., 1994; Henneberg et al., 1989). Einige Studien beinhalteten nur chronisch kranke Patienten (Cosentino et al., 1996; DeLisi et al., 1982), die meisten anderen sowohl Erstmanifestationen als auch akute Exazerbationen bei bekannter Schizophrenie (Coffey et al., 1982; Sperner-Unterweger et al., 1999; Nyland et al., 1980; Schwarz et al., 2000; Müller et al., 1998). In manchen Studien waren die Patienten bereits bei Einschluss behandelt (DeLisi et al., 1982). Auch in dieser Arbeit wurden Patienten mit den Diagnosen Schizophrenie - ohne Einschränkung der Krankheitssubtypen -, akute psychotische Störung, sowie 3 Patienten mit der Diagnose einer schizoaffektiven Störung eingeschlossen. Sowohl Patienten mit Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose, die später diagnostisch verifiziert wurde, als auch solche mit akuter Exazerbation bei vordiagnostizierter Schizophrenie wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Aus den Ergebnissen geht klar hervor, dass sich die Befunde in diesen beiden Gruppen deutlich unterscheiden. Auch bezüglich der Schizophreniesubtypen scheinen Unterschiede zu bestehen. In der vorliegenden Untersuchung weisen Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie signifikant niedrigere Werte für CD3- und CD8-Zellen sowie höhere B-Zellanteile auf als Patienten mit anderen Diagnosen und Kontrollpersonen. In der Untersuchung von Wilke stellte sich heraus, dass die beschriebene Verminderung von IL-2 und IFN- γ vor allem die Patienten mit paranoidem Typ betrifft, bei Patienten mit Residualsymptomatik hingegen diese Werte etwas höher waren.

Fabisch beschreibt, dass diverse in seiner Arbeit untersuchte Immunveränderungen vor allem beim desorganisierten Typ auftraten (Fabisch et al., 1999). Müller et al. stellten fest, dass Patienten mit positiver Familienanamnese signifikant höhere CD4-Zellen und ein höheres CD4/CD8-Verhältnis aufweisen (Müller et al., 1993). Einige Untersucher stellten Zusammenhänge zwischen den gemessenen Immunparametern und der Psychopathologie der Patienten fest. So korrelierten beispielsweise die sICAM-Level in den Untersuchungen von Schwarz et al. positiv mit den PANSS-Werten (Schwarz et al., 1999). In den Untersuchungen von Müller et al. ergab sich zwar bei der Korrelation von CD3- und CD4-Zellen bei Erstuntersuchung kein signifikanter Befund, allerdings stellten sich Zusammenhänge zwischen diesen Zellgruppen und den BPRS-Scores bei der Nachuntersuchung nach neuroleptischer Behandlung heraus (Müller et al., 1993b). Im Gegensatz hierzu entdeckten Wilke et al. keinen Zusammenhang zwischen PANSS-Gesamt-, sowie Positiv- und Negativskalen und den ermittelten T-Zell- und Zytokin-Werten (Wilke et al., 1996). Auch Sperner-Unterweger et al. fanden bis auf eine leichte, das Signifikanzniveau jedoch nicht erreichende Korrelation zwischen BPRS und CD4-Zellzahl an Baseline, keine Korrelation von T-Zellparametern und psychopathologischem Befund (Sperner-Unterweger et al., 1999). Auch in der vorliegenden Untersuchung ergaben sich bezüglich der T-Zellen sowie auch der anderen untersuchten Zellpopulationen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Zellwerten und PANS-Skalen. Es war allerdings festzustellen, dass sich zwischen dem Anstieg der NK-Zellen von Zeitpunkt 0 bis zur Nachuntersuchung und der Verbesserung der Positiv-Skala der PANSS in diesem Zeitraum ein Zusammenhang andeutete, was darauf hinweisen könnte, dass der Rückgang der Produktivsymptomatik mit der Zunahme des prozentualen NK-Zellanteils einhergeht.

4.9. Einfluss der Psychopharmaka

Der Einfluss der Behandlung mit Neuroleptika auf das Immunsystem ist letztendlich nicht geklärt. In etlichen Studien wurde versucht, eine eventuelle Beeinträchtigung immunologischer Prozesse durch antipsychotische Medikamente zu untersuchen. Rapaport et al. untersuchten die Mitogen-induzierte T-Lymphozytenantwort unter der Behandlung mit Clozapin, typischen Neuroleptika und Placebo und fanden hierbei keine Unterschiede (Rapaport et al., 1990). Auch Müller et al. konnten keinen Einfluss der neuroleptischen Therapie auf die Lymphozytenantwort auf Stimulation mit Mitogenen nachweisen (Müller et al., 1987). Ebenso fanden Cosentino et al. keinen Zusammenhang zwischen Neuroleptikabehandlung und Modifikation der Lymphozytenuntergruppen (Cosentino et al.,

1996). McAllister et al. zeigten in einer Untersuchung mit drei verschiedenen Behandlungsphasen in derselben Patientengruppe, dass sowohl Clozapin als auch typische Neuroleptika sich akut (Behandlungsdauer je 4-6 Wochen) jeweils nicht verändernd auf die Lymphozytensubgruppen auswirken (McAllister et al., 1989a). Hirata-Hibi et al. beobachteten einen höheren Prozentsatz atypischer Lymphozyten bei neuroleptisch unbehandelten als bei behandelten Patienten (Hirata-Hibi et al., 1982). Die Resultate deuten letztendlich daraufhin, dass Neuroleptika die meisten Lymphozytengruppen in der Akutbehandlung nicht aus dem Gleichgewicht zu bringen scheinen, wie dies gelegentlich vermutet worden war, vielmehr liegen Veränderungen meist schon vor Beginn der Therapie mit Neuroleptika vor (Müller et al., 1991) bzw. scheint sogar eine therapeutische Verbesserung unter Neuroleptika mit einer Normalisierung bestimmter peripherer Lymphozytenwerte einherzugehen (Coffey et al., 1983; Sperner-Unterweger et al., 1999). Dies stimmt auch mit einigen Beobachtungen der vorliegenden Studie überein. Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen liegen hauptsächlich im akuten Krankheitsstadium vor, nachdem mehrere Monate keine neuroleptische Medikation eingenommen worden war, zum Beispiel die Verminderung der CD3-Zellen sowie die Vermehrung der B-Zellen. Unter neuroleptischer Behandlung kommt es dann zu einer Normalisierung dieser Werte. Eine Ausnahme stellen die natürlichen Killer-Zellen dar, die bereits akut sehr sensibel auf Außeneinflüsse, so auch auf eine medikamentöse Behandlung zu reagieren scheinen.

Nicht auszuschließen ist ein immunologischer Effekt bei chronischer Neuroleptikaeinnahme, da hierüber nur wenige Daten vorliegen. Die Ergebnisse von DeLisi et al. über erhöhte B- und verminderte T-Zellzahlen beispielsweise stammen aus einem Kollektiv von im Wesentlichen chronisch kranken und unter Neuroleptikatherapie stehender Patienten (DeLisi et al., 1982). Maes et al. stellten erhöhte sIL-2R-Level nach längerer Gabe von Clozapin fest (Maes et al., 1994). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich der Integrinexprimierenden Zellen, sowie der NK- und der CD5+ B-Zellen zeigen, dass nach längerer Behandlung Veränderungen festzustellen sind.

Was andere Psychopharmaka betrifft, so beschreiben Cosentino et al. erhöhte absolute CD8-Zellzahlen unter Benzodiazepinbehandlung sowie einen erhöhten prozentualen Anteil an NK-Zellen unter der Behandlung mit Carbamazepin (Cosentino et al., 1996).

4.10. Interpretation der Immunveränderungen

Veränderungen des Immunsystems bei akuter Schizophrenie führen zu einer verminderten Aktivität des zellulären Immunsystems, was sich unter anderem durch die reduzierte Aktivität des Th1-Systems mit erniedrigten IL-2- und IFN- γ -Werten, reduzierte Suppressor-T-Zellaktivität und Lymphozyten-Stimulation und die in der vorliegenden Arbeit verminderten CD3 -Zellen darstellt. Gleichzeitig besteht eine gesteigerte humorale Immunität mit Erhöhung der B-Zellen und einer Aktivierung des Th2-Systems. Die Ergebnisse für Gesamt-CD3- und CD4-Zellen können entsprechend unterschiedlich ausfallen. Bezüglich der unspezifischen Immunität deuten Berichte über Erhöhung von Monozyten (Nikkilä et al., 1999; Rothermund et al., 1998; Wilke et al., 1996), $\gamma\delta$ -Zellen (Müller et al., 1998) und zum Teil von NK-Zellen (Cosentino et al., 1996) auf eine Aktivierung unspezifischer Abwehrmechanismen hin. Unter neuroleptischer Therapie kommt es dann scheinbar zu einer Stimulierung der Th1-Zellen. Ein Ansteigen der verminderten IFN- γ - und IL-2-Werte wurde beschrieben (Wilke et al., 1996, Müller et al., 1997) Auch die oben bereits erwähnte Normalisierung der verminderten sICAM-1-Level sowie die unter Neuroleptika erhöhten IL-18-Spiegel unterstützen die Theorie des Th1-shifts. Die einzelnen Ergebnisse sind zum Teil mit autoimmunen als auch mit infektiösen Prozessen vereinbar. Interessant ist, dass ebendie Veränderungen, die im Akutstadium der Erkrankung vorliegen, also die Suppression des Th1-Systems und der zellulären Immunabwehr und die gleichzeitige Dominanz der humoralen Immunität und des Th2-Systems auch als typisch für die Katecholaminwirkung beschrieben werden (Elenkov et al., 2000). Man könnte dies also als Auswirkung einer Veränderung im Neurotransmittersystem oder aber im Sinne einer unspezifischen Stressreaktion bei akuter Erkrankung deuten. Für letzteres spräche die Tatsache, dass die beschriebenen Veränderungen vor allem bei akuter paranoid-halluzinatorischer Symptomatik zu finden sind, die im Vergleich zu blanderen Erkrankungsformen mit einem besonders hohen Stresspotential einhergehen dürfte. Andererseits wäre natürlich umgekehrt auch eine primäre Veränderung der Immunlage mit nachfolgender Neurotransmitterentgleisung denkbar. Der Zusammenhang zwischen Zytokinen und Neurotransmittern wurde bereits erwähnt. Wie anfänglich beschrieben, ist bekannt, dass Immunaktivierung über Zytokine erhöhte Plasmakortikoidlevel bewirkt und die Aktivität hypothalamischer noradrenerger Neurone verändert (Besedovsky et al., 1987). Die Stimulation neuronaler Zellen mit IL-6 führt zu einem Ansteigen der Ausschüttung von Dopamin (Hama et al., 1991). Die Gabe von IL-6 im peripheren Blut erhöht im Tierversuch den Dopaminstoffwechsel in Hippocampus und frontalem Kortex. IL-2 bewirkt in diesen Gehirnarealen eine Zunahme der katecholaminergen Neurotransmission

(Zalcman et al., 1994). Diese Veränderungen im Neurotransmitterstoffwechsel könnten dann zur psychotischen Symptomatik führen.

Da die Ergebnisse bisher inkongruent waren, aus den vorhandenen Untersuchungen aber durchaus deutlich wurde, dass zumindest bei einem Teil der Schizophrenen immunologische Prozesse eine Rolle spielen und sich die Inkongruenz der Daten unter Berücksichtigung der in den einzelnen Arbeiten untersuchten Kollektive durchaus relativieren lässt, ist es von besonderer Bedeutung Untergruppen genauer zu identifizieren. Eine strenge Unterscheidung nach diagnostischer Unterform, Schweregrad und Dauer der Erkrankung sowie Familienanamnese bei dem Entwurf der Studien und der Auswertung der Daten halten wir deshalb für außerordentlich wichtig. Da verschiedene psychopathologische Symptome mit verschiedenen ätiologischen Faktoren zusammenhängen könnten, sollte der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und Immunparametern mehr Beachtung geschenkt werden. Dass die Ergebnisse der einzelnen Studien divergieren, könnte ein weiterer Hinweis dafür sein, dass wir es bei der Schizophrenie mit einer ätiologisch multifaktoriellen Erkrankung zu tun haben und Subgruppen unterscheiden müssen, die sich in Ätiologie, Klinik und eventuell auch ihren Therapieansätzen unterscheiden können.

5. Zusammenfassung

Die bereits seit langem bestehende Hypothese, dass das Immunsystem in die Pathogenese der Schizophrenie involviert ist, wurde in den letzten Jahren durch den Nachweis einer Reihe immunologischer Veränderungen gestützt. Um diese Veränderungen genauer zu verstehen, legten wir eine Verlaufsuntersuchung bei akut erkrankten Schizophrenen an. Zelluläre Immunparameter wurden bei 40 Patienten vor und im Verlauf einer neuroleptischen Behandlung untersucht. Es handelte sich bei je etwa der Hälfte der Patienten um Erstmanifestationen bzw. um Exazerbationen einer bekannten Erkrankung. Die Werte wurden mit denen von 20 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Mittels Durchflusszytometrie wurden die Anteile von CD3-, CD4-, CD8-, CD19-, CD16/56-, CD5-, CD25-, HLA-DR-, $\gamma\delta$ -, CD11a-, CD11b- und CD49d-exprimierenden Lymphozyten bestimmt. Einige der von uns bestimmten Zellgruppen lagen innerhalb des anhand der gesunden Probanden ermittelten Normbereiches. Interessant waren vor allem die Ergebnisse der T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen und der Integrin-exprimierenden T-Zellen. T-Zellen sind bei akuter Erkrankung erniedrigt, was zu der vorbeschriebenen Theorie einer beeinträchtigten zellulären Immunität in diesem Krankheitsstadium passt. Erhöhte prozentuale Anteile der B-Zellen bei akuter Exazerbation der Psychose weisen auf eine gesteigerte humorale Immunantwort in diesem Krankheitsstadium hin und fügen sich in eine Reihe von vorbeschriebenen veränderten Parametern dieser Abwehrschiene ein. Interessant ist, dass diese Veränderungen besonders bei der paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie bestehen und typisch für die Katecholaminwirkung sind. Die Veränderungen der B- und T-Zellen verlieren sich im Verlauf der Behandlung, was für eine Normalisierung der Immunlage bei Rückgang der Psychose spricht. Ergebnisse über NK-Zellen sind insgesamt sehr inkongruent, was letztendlich Ausdruck dafür zu sein scheint, dass diese Zellgruppe sehr sensibel gegenüber Außeneinflüssen wie Stress und eventuell auch Medikamenten ist. Ein interessanter Befund ist das Absinken der Integrin-exprimierenden Zellen und ein Anstieg der CD5+ B-Zellen im Verlauf, was Hinweis darauf sein könnte, dass längerfristige Neuroleptikabehandlung doch Veränderungen in bestimmten Parametern des zellulären Immunsystems verursacht. Insgesamt scheinen, betrachtet man die Ergebnisse in der Literatur sowie die der hier vorliegenden Arbeit, in der akuten Psychose eine Stimulierung der humoralen Immunität und der unspezifischen Abwehr bei gleichzeitig reduzierter zellulärer Immunantwort vorzuliegen. Bei Rückgang der psychotischen Symptomatik kommt es dann zu einer Normalisierung der betreffenden Immunparameter. Diese Arbeit unterstützt die These einer veränderten Immunität bei Patienten mit akuter Schizophrenie und liefert Hinweise auf eine

Beeinträchtigung bestimmter Immunzellen durch längerfristige Therapie mit Neuroleptika. Ob die Veränderungen im Akutstadium der Psychose als Reaktion auf die Erkrankung, sei es im Sinne einer unspezifischen Stressantwort sei es als Auswirkung des veränderten Neurotransmitterstoffwechsels oder aber als Zeichen eines autoimmunen oder infektiösen Geschehens und damit als ursächlich für Entgleisungen des Neurotransmittermetabolismus gewertet werden sollen, bleibt jedoch offen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S. Cellular and Molecular Immunology. Saunders Text and Review Series, Philadelphia, 1997
2. Achiron, A., Noy, S., Pras, E., Lereya, J., Hermesh, H., Laor, N. T-cell subsets in acute psychotic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 27-31
3. Ackenheil, M. Zum gegenwärtigen Stand der genetisch orientierten Schizophrenieforschung. In: Möller, H.J., Müller, N. Schizophrenie-Moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie. Springer Medizin, Wien, NewYork, 1998; 155-162
4. Ader, R. On the development of psychoneuroimmunology. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 167-176
5. American Psychiatric Association. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, DSM-IV, 1994
6. Arolt, V., Weitzsch, C., Wilke, I., Nolte, A., Pinnow, M., Rothermund, M., Kirchner, H. Production of interferon-gamma in families with multiple occurrence of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997; 66: 145-152
7. Aschauer, H., Urch, A., Resch, F., Schönbeck, G., Strobl, R., Hatzinger, R., Müller, C., Zielinski, C. Natural immunity in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 1987; 496: 743-744
8. Ashmore, L.M., Shopp, G.M., Edwards, B.S. Lymphocyte subset analysis by flow cytometry. Comparison of three different staining techniques and effects of blood storage. *J Immunol Methods* 1989; 118: 209-215
9. Barao, I., Ascensao, J. L. Human Natural Killer Cells. *Arch Immunol Ther Exp* 1998; 46: 213-229
10. Barclay, A.N., Birkland, M.L., Brown, M.H., Beyers, A.D., Davis, S.J., Somoza, C., Williams, A.F. The Leukocyte Antigen Facts book, Academic Press, San Diego, 1993
11. Besedovsky, H., del Rey, A. Neuroendocrine and metabolic responses induced by Interleukin-1. *J Neurosci Res* 1987; 18: 172-178
12. Bleuler, E. Lehrbuch der Psychiatrie, Springer-Verlag, Berlin, 1972 (12. Auflage)
13. Boismenu, R., Havran, W.L. An innate view of $\gamma\delta$ T cells. *Curr Op Immunol* 1997; 9: 57-63
14. Born, W., Cady, C., Jones-Carson, J., Mukasa, A., Lahn, M., O'Brien, R. Immunoregulatory Functions of $\gamma\delta$ -T-Cells. *Adv Immunol* 1999; 71: 77-144
15. Bruce L.C., Peebles, A. Quantitative and qualitative leukocyte counts in various forms of mental disease. *J of Mental Science* 1904; 50: 409-417
16. Capuron, L., Ravaud, A., Gualde, N., Bosmans, E., Dantzer, R., Maes, M., Neveu, P.J. Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 797-808
17. Cazzullo, C.L., Scarone, S., Grassi, B., Vismara, C., Trabattoni, D., Clerici, M. Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behaviour. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry* 1998; 22: 947-957
18. Cheadle, W.G. The human leukocyte antigens and their relationship to infection. *Am J Surg* 1993; 165 (2A Suppl): 75S-81S
19. Coffey, C.E., Sullivan, J.L., Rice, J.R. T lymphocytes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 113-119
20. Cosentino, M., Fietta, A., Caldiroli, E., Marino, F., Rispoli, L., Comelli, M., Lecchini, S., Frigo, G. Assessment of lymphocyte subsets and neutrophil leucocyte function in chronic psychiatric patients on long-term drug therapy. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry* 1996; 20: 1117-1129

21. Dameshek, W. White blood cells in dementia praecox and dementia paralytica. *Arch Neurol Psychiatry* 1930; 24: 855
22. Dantzer, R., Aubert, A., Bluthé, R.M., Gheusi, G., Cremona, S, Laye, S., Konsman, J.P., Parnet, P., Kelley, K.W. Mechanisms of the behavioural effects of cytokines. *Adv Exp Med Biol* 1999; 461: 83-105
23. DeLisi, L.E., Goodman, S., Neckers, L.M., Wyatt, R.J. An analysis of lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1982; 17: 1003-1009
24. DeLisi, L.E., Ortaldo, J.R., Maluish, A.E., Wyatt, R.J. Deficient natural killer cell (NK) activity and macrophage functioning in schizophrenic patients. *J Neural Transm* 1983; 58: 99-106
25. DeLisi, L.E. Critical overview of current approaches to genetic mechanisms in schizophrenia research. *Brain Research Reviews* 2000; 31: 187-192
26. DeMartinis, M., Modesti, M., Loreto, F., Quaglino, D., Ginaldi, L. Adhesion molecules on peripheral blood lymphocyte subpopulations in the elderly. *Life Sci* 2000; 68: 139-151
27. Ehrnst, A., Wiesel, F.A., Bjerkenstedt, L., Tribukait, B., Jonsson, J. Failure to detect immunologic stigmata in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1982; 8: 169-171
28. Elenkov, I.J., Wilder, R.L., Chrousos, G.P., Vizi, E.S. The sympathetic nerve – An integrative interface between two supersystems : the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000 ; 52: 595-638
29. Fabisch, H., Fabisch, K., Langs, G., Demel, U., Wieselmann, G., Tilz, G.P., Zapotoczky, H.G. Zur Häufigkeit immunologischer Auffälligkeiten bei akuten Schizophrenien. *Fortschr Neurol Psychiat* 1999; 67: 218-224
30. Galinowski, A., Levy-Soussan, P., Lôo, H. Schizophrénie et immunité. *Ann Med Psychol* 1992; 150: 138-142
31. Ganguli, R., Rabin, B.S., Kelly, R.H., Lyte, M., Ragu, U. Clinical and laboratory evidence of autoimmunity in acute schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 1987; 496: 676-685
32. Ganguli, R., Rabin, B.S. Increased serum interleukin 2 receptor levels in schizophrenic and brain-damaged subjects. *Arch Gen Psychiat* 1989; 46: 292
33. Ganguli, R., Rabin, B.S. CD5 positive B lymphocytes in schizophrenia: no alteration in numbers or percentage as compared with control subjects. *Psychiatry Res* 1993; 48: 69-78
34. Ginaldi, L., DeMartinis, M., Modesti, M., Loreto, F., Quaglino, D., Corsi, M.P. Immunophenotypical changes of T lymphocytes in the elderly. *Gerontol* 2000; 46: 242-248
35. Gruber, R., Pforte, A. Beer, B., Riethmüller, G. Determination of gamma/delta and other T-lymphocyte subsets in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood from patients with sarcoidosis and idiopathic fibrosis of the lung. *APMIS* 1996; 104: 199-205
36. Hama, T., Kushima, Y., Miyamoto, M., Kubota, M., Takei, N., Hatanaka, H. Interleukin-6 improves the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two-week-old rats in cultures. *Neurosci* 1991; 40: 445-452
37. Heath, R.G., McCarron, K.L., O'Neil, C.E. Antiseptal Brain Antibody in IgG of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 725-733
38. Henneberg, A., Riedl, B., Dumke, H.O., Kornhuber, H.H. T-lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiat Neurol Sci* 1990; 239: 283-284
39. Hennig, J., Netter, P., Voigt, K. Mechanisms of changes in lymphocyte numbers after psychological stress. *Z Rheumatol* 2000; 59 Suppl 2: II/43-48
40. Hirata-Hibi, M., Higashi, S., Tachibana, T., Watanabe, N. Stimulated lymphocytes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 82-87

41. Huang, Y., Perrin, L.H., Miescher, P.A., Zubler, R.H. Correlation of T and B cell activities in vitro and serum IL-2 levels in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1988; 141: 827-833
42. Huber, G. *Psychiatrie*, Schattauer Verlag, 1999
43. Ingraham, L.J., Kety, S.S. Adoption studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 97: 18-22
44. Janeway, C.A., Travers, P. *Immunologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1997
45. Kay, S.R., Fitzbein, A., Opler, L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1987; 13: 261-276
46. Kelley, K.W. It's time for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 1-6
47. Kirch, D.G. Infection and Autoimmunity as Etiologic Factors in Schizophrenia: A Review and Reappraisal. *Schizophr Bull* 1993; 19: 355-370
48. Klosterkötter, J. Die Post-Kraepelinsche Weiterentwicklung des Dementia praecox- bzw. Schizophreniekonzepts. In: Möller, H.J., Müller, N. *Schizophrenie-Moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie*. Springer Medizin, Wien, NewYork, 1998; 13-28
49. Kokai, M., Morita, Y., Fukuda, H., Hatotani, N. Immunophenotypic studies on atypical lymphocytes in psychiatric patients. *Psychiatry Res*. 1998; 77: 105-112
50. Lieberman, J.A., Koreen, A.R., *Neurochemistry and Neuroendocrinology of Schizophrenia: A Selective Review*. *Schizophr Bull* 1993; 19: 371-422
51. Liedeman, R.R., Prilipko, L.L. The spontaneous activation of lymphocytes in schizophrenic patients in vitro revealed by a microfluorometric method. *J Psychiatr Res* 1972; 9(2): 155-161
52. Lydyard, P. M., Lamour, A., MacKenzie, L.E., Jamin, C., Mageed, R.A., Youinou, P. CD5+ B cells and the immune system. *Immunol Lett* 1993; 38: 159-166
53. Mach, D.M., Schütt, C., Börner, I. Schizophrenie und B-Lymphozytenalteration – eine Hypothese. *Psychiatr Neurol med Psychol* 1983; 35: 390-397
54. Maes, M., Meltzer, H.Y., Bosmans, E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 346-351
55. Maes, M., Bosmans, E., Calabrese, J., Smith, R., Meltzer, H.Y. Interleukin-2 and Interleukin-6 in schizophrenia an mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res* 1995; 29: 141-152
56. Marneros, A. Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10 und DSM-IV: Chancen und Probleme. In: Möller, H.J., Müller, N. *Schizophrenie-Moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie*. Springer Medizin, Wien, NewYork, 1998; 29-36
57. Masek, K., Petrovicky, P., Sevcik, J., Zidek, Z., Frankova, D. Past, present and future of psychoneuroimmunology. *Toxicology* 2000; 142: 179-188
58. Masserini, C., Vita, A., Basile, R., Morselli, R., Boato, P., Peruzzi, C., Pugnetti, L., Ferrante, P., Cazzullo, C.L. Lymphocyte subsets in schizophrenic disorders – Relationship with clinical, neuromorphological and treatment variables. *Schizophr Res* 1990; 3: 269-275
59. McAllister, C.G., Rapaport, M.H., Pickar, D., Paul, S.M. Effects of short-term administration of antipsychotic drugs on lymphocyte subsets in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiat* 1989a; 46: 956-957
60. McAllister, C.G., Rapaport, M.H., Pickar, D., Podruchny, T.A., Christison, G., Alphs, L.D. Paul, S.M. Increased numbers of CD5+ B-lymphocytes in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiat* 1989b; 46: 890-894

61. McDaniel, J.S., Jewart, R.D., Eccard, M.B., Pollard, W.E., Caudle, J., Stipetic, M., Risby, E.D., Lewine, R., Risch, S.C. Natural killer cell activity in schizophrenia and schizoaffective disorder: a pilot study. *Schizophr Res* 1992; 8: 125-128
62. Menninger, K.A. The schizophrenic syndrome as a product of acute infectious disease. *Arch Neurol Psychiatry* 1928; 20: 464-481
63. Mizruchin, A., Gold, I., Krasnov, I., Livshitz, G., Shahin, R., Kook, A.I. Comparison of the effects of dopaminergic and serotonergic activity in the CNS on the activity of the immune system. *J Neuroimmunol* 1999; 101: 201-204
64. Möller, H.J., Laux, G., Deiser, A. *Psychiatrie*, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1996
65. Mosmann, T.R., Sad, S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138-146
66. Müller, N., Ackenheil, M., Eckstein, R., Hofschuster, E., Mempel, W. Reduced suppressor cell function in psychiatric patients. *Ann NY Acad Sci* 1987; 496: 686-690
67. 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
68. Müller, N., Hofschuster, E., Ackenheil, M., Mempel, W., Eckstein, R. Investigations of the cellular immunity during depression and free interval: evidence for an immune activation in affective psychosis. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1993a; 17: 713-730
69. Müller, N., Hofschuster, E., Ackenheil, M., Eckstein, R. T-cells and psychopathology in schizophrenia: relationship to the outcome of neuroleptic therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1993b; 87: 66-71
70. Müller, N., Ackenheil, M., Hofschuster, E., Mempel, W., Eckstein, R. Cellular immunity, HLA-class I antigens and family history of psychiatric disorder in endogenous psychoses. *Psychiatry Res* 1993c; 48: 201-217
71. Müller, N., Ackenheil, M. Immunglobulin and albumin contents of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: The relationship to negative symptomatology. *Schizophr Res* 1995; 14: 223-228
72. Müller, N., Schwarz, M., Riedel, M., Ackenheil, M. Developmental processes and immunology in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 4-44
73. Müller, N., Riedel, M., Schwarz, M., Gruber, R., Ackenheil, M. Immunomodulatory effects of neuroleptics to the cytokine system and the cellular immune system in schizophrenia. In: G. Wieselmann (ed) *Current Update in Psychoimmunology*, Springer Verlag wien NY 1997, 57-67
74. Müller, N., Schlesinger, B.C., Hadjamu, M., Riedel, M., Schwarz, M., Ackenheil, M., Wank, R., Gruber, R. Increased frequency of positive gamma/delta T-lymphocytes in unmedicated schizophrenic patients: relation to impairment of the blood-brain barrier. *Schizophr Res* 1998; 32: 69-71
75. Müller, N., Riedel, M., Hadjamu, M., Schwarz, M., 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* 1999a; 156: 634-636
76. Müller, N., Riedel, M., Ackenheil, M., Schwarz, M., The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999b; 249 Suppl 4: 62-68
77. Nagao, F., Suzui, M., Takeda, K., Yagita, H., Okumura, K. Mobilization of NK cells by exercise: downmodulation of adhesion molecules on NK cells by catecholamines. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000; 279: R1251-R1256
78. Nikkilä, H., Müller, K., Ahokas, A., Miettinen K., Rimon, R., Andersson, L.C. Accumulation of Macrophages in the CSF of Schizophrenic Patients During Acute Psychotic Episodes. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1725-1729

79. Nyland, H., Naess, A., Lunde, H. Lymphocyte subpopulations in peripheral blood from schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 61: 313-318
80. Oppenheimer-Marks, N., Davis, L.S., Bogue, D.T., Ramberg, J., Lipsky, P.E. Differential utilization of ICAM-1 and VCAM-1 during the adhesion and transendothelial migration of human T-lymphocytes. *J Immunol* 1991; 147: 2913-2921
81. Pigott, R., Power, C. *The Adhesion Molecule Facts Book*, Academic Press London, 1996
82. Portin, P., Alanen, Y.O. A critical review of genetic studies of schizophrenia. II. Molecular genetic studies. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 73-80
83. Printz, D.J., Strauss, D.H., Goetz, R., Sadiq, S., Malaspina, D., Krolewski, J., Gorman, J.M. Elevation of CD5+ B Lymphocytes in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 110-118
84. Rapaport, M.H., McAllister, C.G., Kirch, D.G., Pickar, D. The effects of typical and atypical neuroleptics on mitogen-induced T lymphocyte responsiveness. *Biol Psychiatry* 1990; 29: 715-717
85. Rapaport, M.H., Caliguiri, M.P., Lohr, J.B., Dolnak, D., Chavez, S., Kulesch, C., Hahn, T. A preliminary analysis investigating immune activation in schizophrenia. In: Müller, N. *Psychiatry, Psychoimmunology, and Viruses. Key Topics in Brain Research*. Springer-Verlag, Wien, 1999; 101-114
86. Reichert, T., DeBruyere, M., Deneys, V., Töttermann, T., Lydyard, P., Yuksel, F., Chapel, H., Jewell, D., Van Hove, L., Linden, J., Buchner, L. Lymphocyte subset reference ranges in adult caucasians. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 60: 190-208
87. Rothermund, M., Arolt, V., Weitzsch, C., Eckhof, D., Kirchner, H. Immunological Dysfunction in Schizophrenia: A Systemic approach. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 186-193
88. Rothermund, M., Arolt, V., Leadbeater, J., Peters, M., Rudolf, S., Kirchner, H. Cytokine production in unmedicated and treated schizophrenic patients. *Neuroreport* 2000; 11: 3385-3388
89. Sack, U., Rothe, G., Barlage, S., Gruber, R., Kabelitz, D., Kleine, T.O., Lun, A., Renz, H., Ruf, A., Schmitz, G. Durchflußzytometrie in der klinischen Diagnostik. *J Lab Med* 2000; 24: 277-297
90. Sasaki, T., Nanko, S., Fukuda, R., Kawate, T., Kunugi, H., Kazamatsuri, H. Changes of Immunological Functions after Exacerbation in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 173-178
91. Schedlowski, M., Hosch, W., Oberbeck, R., Benschop, R.J., Jacobs, R., Raab, H.R., Schmidt, R.E. Catecholamines modulate human NK cell circulation and function via spleen-independent β 2-adrenergic mechanisms. *J Immunol* 1996; 156: 93-99
92. Schmitz, G., Roth, G. *Durchflußzytometrie in der klinischen Zelldiagnostik*, Schattauer Verlag, 1994
93. Schneider, K. *Klinische Psychopathologie*. Thieme, Stuttgart, 1962 (6. Auflage)
94. Schott, K., Batra, A., Richartz, E., Sarkar, R., Bartels, M., Buchkremer, G. On the myth of antibrain antibodies in schizophrenia – a critical overview. In: Müller, N. *Psychiatry, Psychoimmunology, and Viruses. Key Topics in Brain Research*. Springer-Verlag, Wien, 1999; 81-87
95. Schütt, C. CD14. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 545-549
96. Schwarz, M., Riedel, M., Gruber, R., Ackenheil, M., Müller, N. Antibodies to Heat Shock Proteins in Schizophrenic Patients: Implications for the Mechanism of the Disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1103-1104
97. Schwarz, M., Riedel, M., Ackenheil, M., Müller, N. Decreased Levels of Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) in Unmedicated and Medicated Schizophrenic Patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 29-33
98. Schwarz, M., Müller, N., Riedel, M., Ackenheil, M. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Med Hypotheses* 2001; 56: 483-486

99. Schwartz, M., Silver, H. Lymphocytes, autoantibodies and psychosis – coincidence versus etiological factor: an update. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2000; 37: 32-36
100. Smith, R.S., Maes, M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med Hypotheses* 1995; 45: 135-141
101. Sperner-Unterweger, B., Whitworth, A., Kemmler, G., Hilbe, W., Thaler, J., Weiss, G., Fleischhacher, W. T-cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naive first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999; 38: 61-70
102. Staines, N., Brostoff, J., James, K. *Immunologisches Grundwissen*. Spektrum-Verlag, Berlin, 1999 (3. Auflage)
103. Tanaka, K.F., Shintani, F., Fujii, Y., Yagi, G., Asai, M. Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000; 96: 75-80
104. Taniguchi, T., Minami, Y. The IL-2/IL-2 Receptor System: A Current Overview. *Cell* 1993; 73: 5-8
105. Theodoropoulou, S., Spanakos, G., Baxevasis, C.N., Economou, M., Gritzapis, A.D., Papamichail, M.P., Stefanis, C.N. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001; 47: 13-25
106. Tollerud, D.J., Clark, J.W., Morris Brown, L., Neuland, C.Y., Pankiw-Trost, L.K., Blattner, W.A., Hoover, R.N. The influence of age, race and gender on peripheral blood mononuclear-cell subsets in healthy nonsmokers. *J Clin Immunol* 1989; 9: 214-222
107. Torrey, E.F., Miller, J., Rawlings, R., Yolken, R.H. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997; 28: 1-38
108. Trilling, J.S. Selections from current literature Psychoneuroimmunology: validation of the biopsychosocial model. *Fam Pract* 2000; 17: 90-93
109. Vaughan, W.T., Sullivan, J., Elmadjian, F. Immunity and schizophrenia. *Psychosom Med* 1949; 2: 327-333
110. Villemain, F., Chatenoud, L., Galinowski, A., Homo-Delarche, F., Genestet, D., Loo, H., Zarifarain, E., Bach, J.F. Aberrant T cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient Interleukin-2 production. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 609-616
111. Waltrip II, R.W., Carrigan, D.R., Carpenter, W.T. JR. Immunopathology and viral reactivation. A general theory of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 729-738
112. Weksler, M.E. The immune system and the aging process in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 165: 200-205
113. Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien. Hrsg. Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H. 4. Auflage Bern; Göttingen; Toronto; Seattle. Huber Verlag 2000
114. Wieselmann, G., Tilz, G., Fabisch, H., Herzog, G., Langs, G., Demel, U., Zapotoczky, H.G. Immunological Factors in the Sera of Patients with Acute and Chronic Schizophrenia. In: Henneberg, A.E., Kaschka, W.P. *Immunological alterations in psychiatric diseases*. Adv Biol Psychiatry. Basel, Karger, 1997; 85-89
115. Wilke, I., Arolt, V., Rothermund, M., Weitzsch, Ch., 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
116. Wright, P., Laing, P., Donaldson, P.T., Murray, R.M. Schizophrenia: the teratogenic antibody hypothesis. In: Müller, N. *Psychiatry, Psychoimmunology, and Viruses*. Key Topics in Brain Research. Springer-Verlag, Wien, 1999; 89-99

117. Yolken, R.H., Torrey, E.F. Viruses as etiologic agents of schizophrenia. In: Henneberg, A.E., Kaschka, W.P. Immunological alterations in psychiatric diseases. Adv Biol Psychiatry. Basel, Karger, 1997; 1-12
118. Yovel, G., Sirota, P., Mazeh, D., Shakhar, G., Rosenne, E., Ben-Eliyahu, S. Higher Natural Killer Cell Activity in Schizophrenic Patients: The Impact of Serum Factors, Medication and Smoking. Brain, Behaviour and Immunity 2000; 14: 153-169
119. Zalcman, S., Green-Johnson, J.M., Nance, D.M., Dyck, D., Anisman, H., Greenberg, A.H. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by IL-1,2,6. Brain Res 1994; 643: 40-49

7. Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Norbert Müller.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Michael Riedel und Herrn Dr. med. Rudolf Gruber, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit stets wohlwollend und engagiert betreut haben.

Vielen Dank auch den Mitarbeitern des Instituts für Immunologie für die nette Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe und die Anleitung und Unterstützung beim experimentellen Teil dieser Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich allen Patienten und allen Bekannten und Mitarbeitern danken, die sich als Probanden für diese Untersuchung zur Verfügung gestellt und damit die Durchführung dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Ganz herzlicher Dank gilt schließlich meinen Eltern und allen meinen Freunden, deren Zeit und Rat ich stets in Anspruch nehmen durfte.

8. Lebenslauf

Katja Maino

geboren am 6.10.1974

in Stuttgart

Nordendstraße 41

80801 München

Tel. 089 271 9111

Schulbildung: 1981-1985 Grundschule Wertingen
1985-1994 Gymnasium Wertingen
7/94 Allgemeine Hochschulreife

Studium: 10/94-11/00 Studium der Humanmedizin an der
Technischen Universität München

Prüfungen: 8/96 Ärztliche Vorprüfung
8/97 1. Medizinisches Staatsexamen
9/99 2. Medizinisches Staatsexamen
11/00 3. Medizinisches Staatsexamen

Praktisches Jahr: 10/99 – 9/00

Kardiologie, Deutsches Herzzentrum, München

Chirurgie, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

Psychiatrie, Psychiatrische Klinik des Klinikums Rechts der Isar, München

Chirurgie, Hopital St Vincent de l'Université Catholique de Lille

Hämatologie, Hopital St Vincent de l'Université Catholique de Lille

Berufliche Tätigkeit: 1.1.2001 bis 31.6.2002 Ärztin im Praktikum an der
Psychiatrischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar, München
Seit 1.7.2002 Assistenzärztin an der Psychiatrischen Klinik des
Klinikums Rechts der Isar, München