

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

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Zelluläre Immunantwort und Herpesvirusinfektionen
in der akuten schizophrenen Psychose
unter Berücksichtigung der Stresswahrnehmung**

Dissertation

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

vorgelegt von

Daniel Rudolf Fries
aus Hastings, Nebraska, USA

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. N. Müller
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Ulrich Koszinowski Prof. Dr. Max. Schmauß
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	15.11.2012

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	3
1.1 Ätiologie der Schizophrenie.....	3
1.2 Neuroendokrine und -immunologische Schizophrenie-Konzepte.....	4
1.2.1 Stress und Psychose.....	4
1.2.2 Immunologische Aspekte.....	7
1.3 Untersuchte Immun- und Infektionsparameter.....	10
1.3.1 Zelluläre Immunantwort.....	10
1.3.1.1 Stress und Depression.....	10
1.3.1.2 Schizophrenie.....	11
1.3.1.3 Durchflusszytometrische Immunphänotypisierung.....	12
1.3.2 Herpesvirusinfektionen.....	13
1.3.2.1 Neurologische Komplikationen.....	13
1.3.2.2 Assoziation mit Schizophrenie.....	14
1.3.2.3 CMV- und EBV-Infektionen.....	15
1.4 Zielsetzung.....	16
2 Material und Methoden.....	17
2.1 Untersuchungskollektiv.....	17
2.2 Studienablauf.....	18
2.3 Beurteilung der Psychopathologie.....	19
2.3.1 PSS.....	19
2.3.2 PANSS.....	19
2.4 Labormethoden.....	22
2.4.1 Probenmaterial.....	22
2.4.2 Durchflusszytometrie.....	22
2.4.2.1 Funktionsprinzip.....	22
2.4.2.2 Praktische Durchführung.....	22
2.4.2.3 Qualitätskontrolle.....	26
2.4.3 CMV-/EBV-Serologie und DNA-Nachweis.....	26
2.4.4 Nachweis CMV- und EBV-spezifischer T-Zellen.....	27
2.4.5 Methoden der statistischen Auswertung.....	27
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Psychopathologie.....	29
3.1.1 PSS.....	29
3.1.2 PANSS.....	29
3.2 Zellulärer Immunstatus.....	31
3.2.1 Differentialblutbild.....	31
3.2.2 Lymphozyten.....	31
3.2.3 Aktivierte und Naive/ Gedächtnis- T-Zellen.....	33
3.2.4 Monozyten.....	34
3.2.5 Korrelation des zellulären Immunstatus mit potenziell beeinflussenden Faktoren.....	35

3.3 Latente CMV- und EBV-Infektion.....	36
3.3.1 Antikörper-Titer.....	36
3.3.2 Viruslast.....	37
3.3.3 Virusspezifische T-Zellen.....	37
3.4 Assoziation psychopathologischer Merkmale mit der zellulären und humoralen Immunantwort.....	38
3.4.1 Positivsymptomatik.....	39
3.4.2 Depression.....	40
3.4.3 Gesamtsymptomatik.....	42
4 Diskussion.....	43
4.1 Subjektiver Stress korreliert mit Erkrankungsschwere.....	43
4.2 Neutrophile Leukozytose einhergehend mit einer relativen Lymphozytopenie sind Folge von Rauchen und subjektivem Stress.....	44
4.3 CD4+ T-Zellen und B-Zellen sind proportional erhöht, zytotoxische Lymphozyten erniedrigt.....	45
4.4 CD25+ T-Zellen korrelieren mit Positivsymptomatik.....	48
4.5 CMV-positive schizophrene Subgruppe weist vermehrt depressive Symptomatik auf.....	49
4.5.1 Vergleich mit bisherigen Befunden.....	49
4.5.2 Interpretation der vorliegenden Assoziation.....	50
4.5.2.1 Hypothese 1: Depressive Symptomatik verursacht stressvermittelt periodische CMV-Reaktivierungen.....	50
4.5.2.2 Hypothese 2: CMV-Infektion verursacht immunvermittelt depressive Symptomatik.....	51
5 Schlussfolgerungen und Ausblick.....	53
6 Zusammenfassung.....	54
7 Literaturverzeichnis.....	56
8 Anhang.....	77
8.1 Klinische Charakteristika der Patienten.....	77
8.2 Perceived Stress Scale (Deutsche Version).....	78
8.3 Zellulärer Immunstatus.....	79
8.3.1 Gruppenvergleich bei Erstuntersuchung (V0).....	79
8.3.2 Gruppenvergleich bei Zweituntersuchung (V1).....	80
8.3.3 Gruppenvergleich bzgl. der Veränderung (V1 - V0).....	81
8.4 Korrelation des zellulären Immunstatus mit potenziell beeinflussenden Faktoren.....	82
8.5 Neuroleptika bei Zweituntersuchung (V1).....	82
8.6 Korrelation psychopathologischer Merkmale mit der zellulären Immunantwort.....	83
9 Danksagung.....	84

1 Einleitung

1.1 Ätiologie der Schizophrenie

In den frühen 50er Jahren revolutionierte der erste Einsatz von Chlorpromazin nicht nur die Schizophrenie-Therapie (Andreasen, 2004; Grunder et al., 2009), sondern lenkte den Fokus auch auf den Wirkmechanismus dieser ersten Neuroleptika, einer Blockade des Dopamin-D2-Rezeptors (Howes & Kapur, 2009). Studien mit Amphetamin, das durch eine dopaminerge Wirkung psychotische Symptome induzieren kann (Lieberman et al., 1987) bestärkten die Hypothese einer dopaminergen Hyperaktivität. Analog wurden aber auch in Studien mit dem NMDA-Rezeptor-Antagonisten Phencyclidin schizophrenieähnliche Symptome inklusive kognitiver Störungen beobachtet (Javitt, 1987; Javitt & Zukin, 1991). Diese Befunde trugen dazu bei, dass seit Anfang der 90er Jahre auch eine glutamaterge Hypoaktivität als ätiologischer Faktor in der Entstehung von Schizophrenie berücksichtigt wird (Deutsch et al., 1989; Carlsson & Carlsson, 1990; Javitt, 2007). Zur gleichen Zeit vollzog Weinberger in seiner vielzitierten Publikation "Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia" einen Paradigmenwechsel von der Idee einer neurodegenerativen Pathogenese zum Modell der neuronalen Entwicklungsstörung (Weinberger, 1987).

Auf zellulärer Ebene postuliert das Modell der neuronalen Entwicklungsstörung eine beeinträchtigte Ausbildung von Schaltkreisen im präfrontalen Kortex. Die kortikale Entwicklung besteht zum einen aus einer Proliferation und Migration, zum anderen aus einer Verzweigung und Myelinisierung der Nervenzellen. Während die ersten beiden Prozesse pränatal ablaufen, halten letztere bis ins späte Jugend- und frühe Erwachsenenalter an. Bei Schizophrenie kommt es möglicherweise in dieser späten Phase zu einer exzessiven Zunahme erregender und Abnahme hemmender synaptischer Übertragung (Insel, 2010).

Für die Hypothese einer neuronalen Entwicklungsstörung gibt es Evidenz aus drei Richtungen (Walker et al., 2010). Das Risiko für Schizophrenie ist (1.) durch strukturelle Hirnveränderungen bei Erstmanifestation charakterisiert, (2.) mit Genen assoziiert, die eine Rolle in der Hirnentwicklung spielen, (3.) durch prä- und perinatale Umwelteinflüsse erhöht.

In-vivo-Untersuchungen mittels Kernspintomographie zeigen eine globale Volumenabnahme der grauen Substanz einhergehend mit einer Erweiterung des Ventrikelsystems (Steen et al., 2006). Insbesondere liegen Veränderungen limbischer (Hippocampus, Amygdala) und paralimbischer Strukturen (Inseln, Gyrus cingulus anterior) sowie des Thalamus vor (Ellison-Wright et al., 2008; Keshavan et al., 2008).

Vielversprechende Kandidatengene wie DISC1 (Disrupted in schizophrenia 1), NRG1 (Neuregulin 1) und DTNBP1 (Dysbindin 1) kodieren Schlüsselproteine für die Ausbildung von Synapsen in der neuronalen Entwicklung (Niwa et al., 2010; Fazzari et al., 2010; Dickman et al., 2009; Balu & Coyle, 2011).

Umwelteinflüsse, die wiederholt mit einem erhöhten Risiko für Schizophrenie assoziiert waren, sind: (1.) mütterliche Mangelernährung während Hungersnöten (Susser & Lin, 1992; St Clair et al., 2005), (2.) mütterlicher Stress in der Schwangerschaft (Huttunen & Niskanen, 1978; van Os & Selten, 1998, Khashan et al., 2008; Malaspina et al., 2008), (3.) Geburtskomplikationen (Verdoux et al., 1997; Cannon et al., 2002), (4.) prä- und perinatale Infektionen (Mednick et al., 1994; Brown & Derkits, 2010).

Die meisten Umwelteinflüsse erhöhen das Risiko, im frühen Erwachsenenalter an Schizophrenie zu erkranken, allerdings um weniger als das Zweifache und scheinen nicht spezifisch für die Erkrankung (Insel, 2010).

Vor dem Hintergrund einer neuronalen Entwicklungsstörung wird im Folgenden auf neuroendokrine und -immunologische Schizophrenie-Konzepte näher eingegangen. Stress und Infektionen vermitteln möglicherweise eine prä- und perinatale Programmierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) und/oder des Immunsystems. Sowohl der Einfluss auf die frühkindliche Hirnentwicklung als auch die lebenslange Prägung der Systeme im Sinne einer Aktivierung könnten zu einer höheren Vulnerabilität für Schizophrenie im frühen Erwachsenenalter beitragen (Bilbo & Schwarz, 2009; Bale et al., 2010; Kentner & Pittman, 2010).

1.2 *Neuroendokrine und -immunologische Schizophrenie-Konzepte*

1.2.1 Stress und Psychose

Zubin & Spring postulierten 1977 das Stress-Vulnerabilitätsmodell der Schizophrenie. Das integrative Modell beschreibt unter Annahme einer kontinuierlich verteilten Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Population die Beziehung der komplementären Faktoren Stress und Vulnerabilität (Abbildung 1). Es wird angenommen, dass die Krankheitsmanifestation sowohl von der Stressintensität als auch von der individuellen Toleranzschwelle für den jeweiligen Stressor abhängig ist. Unter Stress sind psychosoziale und biologische Belastungen, unter Vulnerabilität die inter- und möglicherweise auch intraindividuelle Krankheitsdisposition zu verstehen (Zubin & Spring, 1977; Gaebel & Zielasek, 2008).

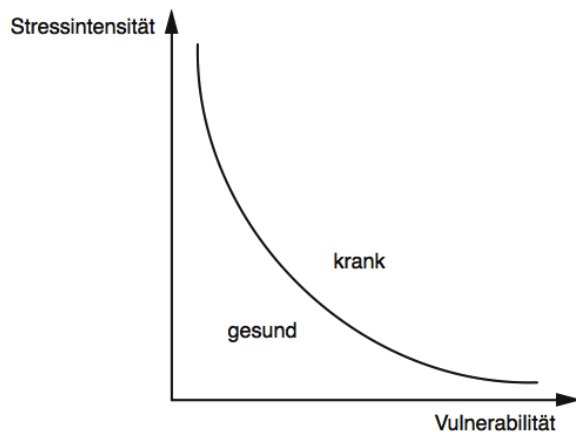


Abbildung 1: Funktionelle Abhängigkeit der Krankheitsmanifestation von Vulnerabilität und Stress. Niedrig/hohe Vulnerabilität bedingt bei hoher/geringer Stressintensität das Überschreiten der Grenze gesund/krank. Modifiziert nach Zubin & Spring, 1977.

Die meisten Studien, die den Zusammenhang zwischen kritischen Lebensereignissen (life events) und dem Auftreten von schizophrenen Episoden untersuchten, bezogen sich implizit oder explizit auf dieses Modell (Nuechterlein & Dawson, 1984; Norman & Malla, 1993). Erste retrospektive Studien insbesondere zu kritischen Lebensereignissen vor Erstmanifestation erbrachten sehr inkonsistente Ergebnisse (Bebbington & Kuipers, 2007). Prospektive Studien über ein Jahr zeigten, dass eine Häufung von kritischen Lebensereignissen zu einem Krankheitsrückfall beitragen könnte (Malla et al., 1990; Hirsch et al., 1996). Möglicherweise entwickeln diese Patienten häufiger depressive Symptome (Ventura et al., 2000).

Ebenfalls kontrovers wird diskutiert, ob eine Assoziation von Kindheitstraumata mit Schizophrenie vorliegen könnte. Read et al. schlossen aus ihrer Übersichtsarbeit auf eine kausale Beziehung zwischen Kindheitstraumata und psychotischen Erkrankungen (Read et al., 2005). Demgegenüber sahen Morgan & Fisher in einer weiteren Übersichtsarbeit keine ausreichende Datengrundlage für diese Schlussfolgerung gegeben (Morgan & Fisher, 2007).

Während die genannten Studien den Fokus auf Indikatoren für Stress legten, haben Myin-Germeys et al. die Wechselwirkung von Stress und Vulnerabilität untersucht. So fanden sie eine erhöhte emotionale Reaktivität auf alltagsbezogenen Stress bei Patienten mit psychotischen Symptomen und ihren Verwandten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (van Os et al., 2001; Myin-Germeys & van Os, 2007). Die Autoren vermuten, dass die erhöhte Stressreaktivität auf einer Dysregulation der HHN-Achse beruhen könnte (Myin-Germeys & van Os, 2007).

Bei Erstmanifestation deuten eine Hypophysenvergrößerung (Pariante, 2008; Takahashi et al., 2009; Büschlen et al., 2010), eine erhöhte basale Cortisolsekretion

(Abel et al., 1996; Ryan et al., 2003; Spelman et al., 2007; Kale et al., 2010) und ein erhöhter Anteil an Nicht-Suppression im Dexamethason-Test (Cesková et al., 2006) auf eine Hyperaktivität der HHN-Achse hin. Gleichzeitig scheint die Reaktivität der HHN-Achse auf psychologischen Stress gemessen an der Cortisolantwort vermindert (Albus et al., 1982; Breier et al., 1988; Jansen et al., 2000; Brenner et al., 2009; van Venrooij et al., 2010). Bezogen auf die von Myin-Germeys postulierte gesteigerte Stressreaktivität ist dieser Befund kontraintuitiv. Es lässt sich spekulieren, dass es zu einer Habituation der HHN-Achse durch chronischen Stress gekommen sein könnte.

Insgesamt sind die Befunde zur basalen Funktion der HHN-Achse bei medizierten und chronisch kranken Patienten weniger reliabel und ausgeprägt als bei Depression (Cotter & Pariante, 2002; Pariante, 2008). Bezogen auf Depression interpretierten Miller et al. eine Nicht-Suppression im Dexamethason-Test als Hinweis auf ein allgemein vermindertes Ansprechen des Glukokortikoidrezeptors. Sowohl Nicht-Suppression als auch die bei Depression beobachtete chronische Inflammation könnten auf eine Glukokortikoidresistenz zurückzuführen sein (Raison & Miller, 2003). Tatsächlich wurde eine positive Korrelation zwischen dem Cortisolspiegel nach dem Dexamethason-Test und IL-6 im Plasma beobachtet (Maes et al., 1993).

Während bei Schizophrenie eine Reihe von Studien Depression oder Negativsymptomatik als Hauptdeterminanten für eine unterbleibende Suppression im Dexamethason-Test identifizieren konnten, fanden andere keine Korrelation zu psychopathologischen Untergruppen (Bradley & Dinan, 2010). Auch die neuronalen Mechanismen, durch die eine Dysregulation der HHN-Achse zu psychotischen Symptomen beitragen könnte, sind bislang unklar. Vermutlich liegt eine synergistische Beziehung von Cortisol und dopaminergem Neurotransmission vor (Walker et al., 2008). Im Folgenden wird auf immunologische Aspekte der Schizophrenie näher eingegangen. Entscheidendes Merkmal des physiologischen Effekts von Stress und Glukokortikoiden auf das periphere Immunsystem ist der biphasische Verlauf (Abbildung 2). Die frühe durch Katecholamine verursachte Stressantwort hat eine Stimulation entzündlicher Prozesse zur Folge. Cortisol hat hierbei permissive immunstimulatorische Effekte. Erst in der Folge führt es zur Begrenzung der durch Stress verursachten Immunaktivierung. Die Expression proinflammatorischer Zytokine (IL-1 β , IL-6, TNF- α) wird gehemmt, die antiinflammatorischen Zytokine (IL-10, TGF- β) gefördert (Sorrells & Sapolsky, 2007).

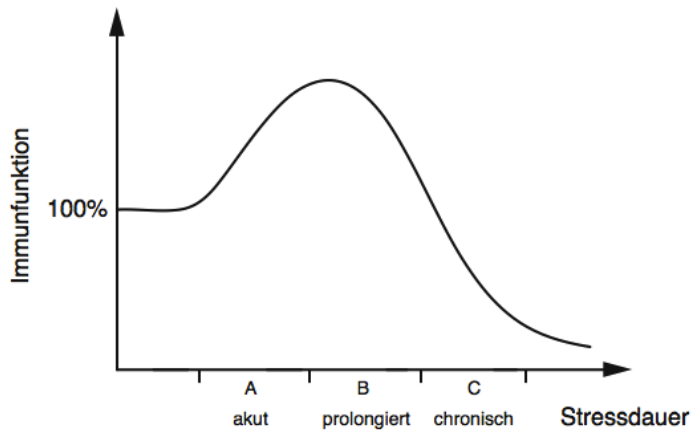


Abbildung 2: Biphasische Stressantwort des Immunsystems. Akut einsetzende biologische und psychosoziale Stressoren führen zu einer Immunaktivierung (Phase A). Bei anhaltendem Stress kommt es nach etwa einer Stunde zum Abfall der Immunfunktion auf Ausgangsniveau (Phase B). Chronischer Stress schließlich hat immunsuppressive Wirkung (Phase C). Modifiziert nach Sapolsky, 2004.

1.2.2 Immunologische Aspekte

Neuroimmunologische und -infektiologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder virale Enzephalitiden zeigen in der Kernspintomographie charakteristische entzündliche Läsionen. Obwohl Schizophrenie keine solchen morphologischen Korrelate aufweist, implizieren Forschungsergebnisse immunvermittelte Mechanismen in der Krankheitsentstehung. Diese sind (1.) ein erhöhtes Risiko für Schizophrenie nach einer pränatalen Immunaktivierung, (2.) pathophysiologische und klinische Parallelen zu Autoimmunerkrankungen und (3.) ein therapeutischer Effekt entzündungs-hemmender Medikamente.

Es gibt Hinweise, dass die Immunantwort auf einen Teil der pränatalen Risikofaktoren (mütterlicher Stress während der Schwangerschaft, Infektionen) das eigentliche Risiko für Schizophrenie vermitteln könnte (Gilmore et al., 1997). So konnte eine Arbeitsgruppe zeigen, dass erhöhte Konzentrationen des proinflammatorischen Zytokins IL-8 während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Schizophrenie (Brown et al., 2004) und strukturellen Hirnveränderungen bei den Nachkommen assoziiert ist (Brown et al., 2004; Ellman et al., 2010). In Tiermodellen führte neben der Infektion mit dem Influenza-Virus (Shi et al., 2003) auch die Simulation einer Immunantwort mit Poly(I:C) (virale Infektion) oder LPS (bakterielle Infektion) während der Schwangerschaft zu schizophrenietypischen Verhaltensänderungen der Nachkommen (Smith et

al., 2007; Winter et al., 2009; Zuckerman et al., 2005). Tiermodelle auf Basis epidemiologischer Befunde wie sie in den letzten 10 Jahren konstruiert worden sind, bergen somit das Potential, das Zusammenwirken von verschiedenen Umwelteinflüssen zu beleuchten (Boksa, 2010; Meyer et al., 2010; Patterson, 2009). Die Validität dieser Erkenntnisse muss jedoch kritisch beurteilt werden (Nestler et al., 2010).

Neben diesen inflammatorischen Faktoren, die Einfluss auf die neuronale Entwicklung nehmen könnten, gibt es entscheidende Parallelen der Schizophrenie zu Autoimmunerkrankungen. So haben die bislang größten Metaanalysen von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) aus genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) eine Assoziation von Schizophrenie mit mehreren Markern in der Region des Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) auf dem Chromosom 6p21.3-22.1 ergeben (Stefansson et al., 2009; Ripke et al., 2011). Dieser Befund stützt epidemiologische Daten basierend auf dem dänischen Nationalregister. Sowohl Patienten mit Schizophrenie als auch deren Eltern litten häufiger unter Autoimmunerkrankungen wie M. Basedow und Zöliakie als eine altersentsprechende Kontrollgruppe (Eaton et al., 2006). Eine inverse Assoziation besteht zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Schizophrenie (Juvonen et al., 2007).

Über das genetischen Risiko hinaus teilt Schizophrenie mit vielen Autoimmunerkrankungen eine ähnliche klinische Präsentation mit Manifestation im späten Jugend oder frühen Erwachsenenalter und schubweisem Verlauf (Rothermundt et al., 2007).

Weiterhin können Autoimmunerkrankungen sekundär psychotische Symptome zeigen. So liegt beim Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) zum Zeitpunkt der Diagnose in etwa 30% der Fälle mindestens ein neuropsychiatrisches Symptom vor. Bei einem Zehntel der Manifestationen handelt es sich um Psychosen (Hanly et al., 2007). Die Assoziation von anti-P-Antikörpern mit psychotischen und depressiven sowie anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern mit kognitiven und depressiven Symptomen wird diskutiert (Stojanovich et al., 2007).

Stringenter ist die Assoziation von NMDA-Rezeptor-Antikörpern mit Psychose bei der anti-NMDAR-Enzephalitis. Die anti-NMDAR-Enzephalitis wurde 2007 von Dalmau et al. bei Patientinnen mit Ovarialteratom erstmals beschrieben (Dalmau et al., 2007). Sie resultiert in einem charakteristisches Syndrom aus Psychose, Gedächtnisdefiziten, Krampfanfällen und Bewegungsstörungen, wobei alle Patienten psychiatrische Symptome aufweisen (Dalmau et al., 2011). Die NMDAR-Enzephalitis zeigt paradigmatisch wie autoimmunvermittelt eine NMDA-Rezeptor-Hypoaktivität induziert werden kann. Insbesondere unter Annahme einer (genetisch) prädisponierenden glutamatergen Hypoaktivität hat dieses Krankheitsmodell Implikationen für Immun-

prozesse bei schizophrenen Psychosen (Prüss et al., 2010). Systematische Untersuchungen der anti-NMDAR-Antikörper bei Patienten mit Schizophrenie stehen allerdings noch aus.

Schon früher haben Müller & Schwarz eine immunvermittelte glutamaterge Hypofunktion postuliert (Müller & Schwarz, 2006). Sie beobachteten vergleichbar mit atopischen Erkrankungen eine Erniedrigung von Th1-Zytokinen (IFN- γ , IL-2) und Erhöhung von Th2-Zytokinen (IL-10, IL-4) (Schwarz et al., 2001). Davon ausgehend vermuteten sie, dass eine korrespondierende Th1- nach Th2-Verschiebung im ZNS durch eine Aktivierung des Tryptophan/Kynurenin-Metabolismus in Astrozyten zu einem Anstieg des endogenen NMDA-Antagonisten Kynureninsäure führen könnte (Müller & Schwarz, 2010).

Im Gegensatz zu chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankungen wie der Rheumatischen Arthritis findet sich allerdings peripher nur eine mäßige Entzündung. Meyer et al. postulierten in einem modifizierten Immunmodell der Schizophrenie, dass eine geringgradige periphere Inflammation durch die Fluktuation proinflammatorischer (PGE₂, CRP, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) und antiinflammatorischer (sIL-1RA, sIL-2R, sTNFR, IL-10, TGF- β) Faktoren geprägt ist. Auf Grundlage einer Sensitivierung der Immunantwort könnten die Umweltfaktoren psychologischer Stress und Pathogenkontakt zu einer Hyperaktivierung von Mikroglia und Astrozyten führen. (Meyer et al., 2011).

Tatsächlich konnte in zwei neueren PET-Studien eine Aktivierung der Mikroglia beobachtet werden (van Berckel et al., 2008; Doorduyn et al., 2009). Der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen peripherer und zentraler Immunaktivierung wurde am Menschen allerdings bislang noch nicht erbracht.

Unter der Hypothese, dass inflammatorische Prozesse zur Pathogenese der Schizophrenie beitragen könnten, wurden mehrere doppelblinde, plazebokontrollierte Studien mit adjuvanter Gabe von COX-2-Hemmern durchgeführt. Die adjuvante Gabe eines COX-2-Hemmers scheint einen signifikanten Vorteil gegenüber Risperidon oder Aripiprazol alleine aufzuweisen. Müller et al. beobachteten allerdings eine Abhängigkeit des Therapieeffekts von der Krankheitsdauer (Müller et al., 2010). In zwei Studien mit Patienten, die eine kürzere Krankheitsdauer (< 6 resp. < 2 Jahre) aufwiesen, ergab sich nach 11 und 8 Wochen für die COX-2-Hemmer ein signifikant besseres Outcome gegenüber Plazebo (Müller et al., 2002; Müller et al., 2010). Während in zwei Studien mit chronisch kranken Patienten (≤ 10 resp. 20 Jahre) kein zusätzlicher Therapieeffekt nachgewiesen werden konnte (Rappard et al., 2004; Rapaport et al., 2005), berichtet eine Studie auch in dieser Patientengruppe über einen signifikanten Effekt

(Akhondzadeh et al., 2007). Laan et al. zeigten schließlich eine Symptomreduktion durch den unselektiven COX-Hemmer Aspirin (Laan et al., 2010).

1.3 *Untersuchte Immun- und Infektionsparameter*

1.3.1 Zelluläre Immunantwort

1.3.1.1 *Stress und Depression*

Verschiedene psychische Zustände sind mit Veränderungen des zellulären Immunsystems assoziiert. Am Besten sind diese Zusammenhänge bisher für Stress und Depression untersucht. Die Evaluierung der zellulären Komponenten des menschlichen Immunsystems kann mittels einer Bestimmung der Zellzahl, einer in-vivo- (Hauttests) oder in-vitro-Funktionsmessung (Proliferationsassays) erfolgen. Die Befunde wurden in Metaanalysen von Herbert & Cohen und Zorrilla et al. ausgewertet. Segerstrom & Miller komplementierten diese Arbeiten in der bisher größten Metaanalyse zu Stress und Immunparametern (Herbert & Cohen, 1993a, 1993b; Zorrilla et al., 2001; Segerstrom & Miller, 2004).

Herbert und Cohen nahmen 38 Studien in die Analyse auf. Bezogen auf die Zellzahl fanden sie neben einer Erhöhung der totalen Leukozyten eine absolute Erniedrigung der T-Helfer-Zellen, zytotoxischen T-Zellen, B-Zellen, und NK-Zellen. Dieser Befund wurde von Zorrilla et al. auf Grundlage von mehr als 180 Studien weitgehend bestätigt. Naturalistische Stressoren waren neben einer Erhöhung der Neutrophilen mit einer absoluten und relativen Erniedrigung der totalen T-Zellen und Helfer-T-Zellen assoziiert. Auch zytotoxische T-Zellen und NK-Zellen waren konsistent prozentual erniedrigt. Für akuten zeitlimitierten Stress zeigten Segerstrom et al. ebenfalls erhöhte Zahlen von Leukozyten und Neutrophilen, erhielten aber für naturalistischen Stress keine signifikanten Zusammenhang.

Bezogen auf die in-vitro-Funktionsmessungen des zellulären Immunsystems fanden alle Gruppen eine Einschränkung der proliferativen T-Zell-Antwort auf die Mitogene Phytohemagglutinin (PHA) und Concanavalin A (Con A) unabhängig von der Dauer der Stressexposition. Die Analysen deuteten zudem auf eine biphasische Antwort der zytotoxischen Zellen (CD8+ T-Zellen, NK-Zellen) und der NK-Zell-Aktivität auf Stress hin: Hochakuter Stress führt zu einer Demargination zytotoxischer Zellen einhergehend mit einer zunehmenden lytischen Aktivität. Innerhalb von Stunden kommt es jedoch bereits wieder zu einer Abnahme dieser Parameter. Dieser Abnahme im Blut liegt möglicherweise wiederum eine Umverteilung der Zellen in die Organe zu Grunde

(Schedlowski et al., 1993).

Konsistent mit dieser Beobachtung zeigten auch in-vivo Funktionsmessungen mittels Hauttest eine biphasische Antwort auf Stress. Die durch Th1- und zytotoxische CD8+ T-Zellen vermittelte Hypersensitivitätsreaktion vom Typ-IV wurde bei Ratten abhängig von Stress untersucht. Akuter Stress zwei Stunden vor dem Antigenkontakt verstärkte, chronischer Stress hingegen verminderte eine Hautreaktion (Dhabhar et al., 1997; Dhabhar, 2000) .

Bei Depression beobachteten sowohl Herbert und Cohen als auch Zorrilla et al. eine neutrophile Granulozytose, Lymphopenie und leichte Monozytose, eine erniedrigte Zahl und Aktivität der NK-Zellen und eine verminderte T-Zell-Proliferation auf Mitogene. Während jedoch Herbert und Cohen eine absolute Erniedrigung der B- und T-Zellen beobachteten, fanden Zorrilla et al. eine proportionale Erhöhung der B- und CD4+ T-Zellen. In der ersten Metanalyse lag zudem ein erniedrigtes, in der zweiten eine erhöhte CD4+/CD8+ Ratio vor. Entsprechend wurden in der zweiten Metaanalyse auch erhöhte Anteile aktivierter CD25+ und HLADR+ T-Zellen beschrieben.

Die Befunde auf der Datengrundlage von Herbert und Cohen implizierten noch eine mit chronischem Stress vergleichbare Immunsuppression bei Depression. Nachfolgende Studien, die auch Zytokine untersuchten, deuteten aber eher auf eine Immunaktivierung hin. Davon ausgehend formulierten Maes et al. die weitreichende Hypothese, dass proinflammatorische Zytokine zu verschiedenen klinischen Aspekten der Depression wie einer Hyperaktivität der HHN-Achse, einem gestörten Serotonin-Metabolismus und neurovegetativen Symptomen beitragen könnten (Maes et al., 1995; Maes, 2010).

1.3.1.2 Schizophrenie

In einer Übersichtsarbeit haben Steiner et al. bisherige Studien zur absoluten und proportionalen Verteilung der Lymphozyten-Subpopulationen im peripheren Blut von schizophrenen Patienten zusammengetragen (Steiner et al., 2010). Auffallend ist die große Heterogenität der Studien bezüglich der Erkrankungsphase. Die Autoren berechneten zum Vergleich die Effektstärke (Cohen's d) für die signifikanten Befunde. Einer der reliabelsten Befunde ist eine Erhöhung des prozentualen Anteils der totalen B-Zellen (Maino et al., 2007; Steiner et al., 2010). Die Beobachtung einer erhöhten Zahl der Subpopulation CD19+CD5+ B-Zellen durch McAllister et al. konnte in der Folge nur durch Printz et al. reproduziert werden (McAllister et al., 1989; Printz et al., 1999). Maino beobachtete einen Anstieg der CD19+CD5+ B-Zellen im Therapieverlauf

(Maino, 2003). Demnach ist ein Medikationseffekt naheliegend. Mit großer Effektstärke ($d \geq 0.8$) waren in der akuten Erkrankungsphase auch die NK-Zellen in einer Studie erhöht (Sasaki et al., 1994), in einer anderen erniedrigt (Sperner-Unterwiesing et al., 1999). Vermutlich sind die inkonsistenten Ergebnisse auf die oben beschriebene biphasische Stressantwort zurückzuführen. Unlängst wurde bei schizophrenen Patienten allerdings ein verminderter Anstieg der NK-Zellen und der NK-Zell-Aktivität nach akutem Stress beschrieben (van Venrooij et al., 2010).

Riedel et al. berichten in der bisher einzigen in-vivo-Funktionsmessung des zellulären Immunsystems von einer verzögerten Typ-IV-Hautreaktion. So zeigten die Patienten mit Schizophrenie in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie 48 Stunden nach der intrakutanen Applikation einer Antigen-Mischung eine signifikant geringere Hautreaktion als die Kontrollen. Die Autoren schließen auf eine verminderte Th1-vermittelte Immunantwort (Riedel et al., 2007).

1.3.1.3 Durchflusszytometrische Immunphänotypisierung

In der vorliegenden Studie wurde die Zellzahl von Lymphozyten- und Monozyten-subpopulationen im peripheren Blut durchflusszytometrisch ermittelt. Die Lymphozyten lassen sich anhand von Oberflächenantigenen in T-, B- und NK-Zellen differenzieren. Daneben wurde der relative Anteil und die Zahl aktivierter, naiver und Gedächtnis-T-Zellen bestimmt, um Hinweise auf ablaufende bzw. abgelaufene T-Zell-Antworten zu ermitteln (vgl. Schnabel et al., 2006). Die Monozyten im Blut werden entsprechend der Expression von CD16 in drei Gruppen unterteilt: Die klassischen Monozyten exprimieren kein CD16 (CD14⁺⁺CD16⁻), die intermediären Monozyten wenig CD16 (CD14⁺⁺CD16⁺), die nichtklassischen Monozyten überwiegend CD16 (CD14⁺CD16⁺⁺). Entsprechend ihrer Funktion wurden die CD14⁺CD16⁺⁺ auch als pro-inflammatorische Monozyten bezeichnet. In der vorliegenden Untersuchung wurden intermediäre und nicht-klassische Monozyten noch nicht separat definiert und kollektiv als CD14⁺CD16⁺⁺ Monozyten zusammengefasst (Ziegler-Heitbrock et al., 2010).

1.3.2 Herpesvirusinfektionen

1.3.2.1 Neurologische Komplikationen

Die Familie der Herpesviridae beinhaltet 8 humanpathogene Vertreter. Den behüllten, doppelsträngigen Herpesviren ist eine hohe Durchseuchungsrate und ein komplexer Replikationszyklus gemeinsam. Charakteristisches Merkmal ist die lebenslange Persistenz im Organismus. Mit Ausnahme der Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus verläuft die Primärinfektion meist asymptomatisch. Eine zelluläre Immunsuppression kann den Übergang des Virus von der latenten in die lytische Phase auslösen (Modrow et al., 2010). Abgesehen vom Humanen Herpes Virus 8 (HHV-8), das mit dem Karposi-Sarkom assoziiert ist, können die Herpesviren im Rahmen der Erstinfektion oder einer Reaktivierung schwere neurologische Komplikationen auslösen (Kleinschmidt-DeMasters & Gilden, 2001). Die Herpes-Simplex-Viren (HSV 1 + 2) und das Varizella-Zoster-Virus (VZV) gehören zur α -Unterfamilie. Diese neurotrophen Viren persistieren nach der Primärinfektion von Haut und Schleimhäuten in den Trigeminus- oder Spinalganglien. Zu den neurologischen Manifestationen von Herpes-Simplex-Viren gehören die frontotemporale Enzephalitis (HSV-1) und aseptische Meningitis (HSV-2). Eine VZV-Reaktivierung verursacht im peripheren Nervensystem Herpes Zoster. Die VZV-Infektionen des ZNS können sich unspezifisch, als akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) oder als Vaskulopathie präsentieren. Während die HSV-Reaktivierung keine typische Störung immunsupprimierter Patienten darstellt, treten VZV-Reaktivierungen häufig nach einer Abnahme virusspezifischer T-Zellen bei älteren und immunsupprimierten Patienten auf (Steiner et al., 2007).

CMV, HHV-6 und HHV-7 gehören zur β -Unterfamilie. Die Primärinfektion mit HHV-6 und HHV-7 kann sich im Kleinkindalter als Exanthema subitum manifestieren. Auch ohne Exanthem können im Rahmen der Primärinfektion schwere Fieberkrämpfe und seltener Enzephalitiden auftreten (Ward et al., 2005)

Die kongenitale CMV-Infektion ist die führende Ursache für schwere neurologische Behinderungen von Kindern in Europa. Nach Monaten bis Jahren können kongenital infizierte Kinder neurologische Folgeerkrankungen wie Innenohrschwerhörigkeit, Entwicklungsverzögerung oder Blindheit ausbilden (Ludwig & Hengel, 2009). Obwohl es Hinweise auf eine geistige Behinderung symptomatischer CMV-infizierter Kinder gibt, scheint die intellektuelle Entwicklung in der größeren Gruppe asymptomatischer Kinder unauffällig (Ivarsson et al., 1997).

EBV, der Erreger der Infektiösen Mononukleose, gehört zu γ -Unterfamilie. Zwar werden akute neurologische Komplikationen der EBV-Infektion als ungewöhnlich

erachtet, in den letzten Jahren wird aber zunehmend eine Rolle von EBV in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Multiple Sklerose diskutiert (Ramagopalan et al., 2011). Es werden zwei Mechanismen postuliert, über die EBV-Infektionen bei entsprechender Prädisposition zur Ätiopathogenese der Multiplen Sklerose beitragen könnten. Neben einer generellen virusinduzierten Förderung autoimmuner Vorgänge, könnte EBV die Autoimmunität über ein molekulares Mimikry vermitteln. Hierbei käme es zu einer Kreuzreaktivität EBV-spezifischer CD8+ T-Zellen mit körpereigenen Antigenen der Myelinscheide (Ascherio et al., 2010). Befunde, die für eine Beteiligung von EBV an der Entstehung von Multipler Sklerose sprechen sind: (1) ein erhöhtes Risiko nach einer symptomatischen primären EBV-Infektion MS zu entwickeln (Adam E Handel et al., 2010), (2) eine starke CD8+ T-Zell-Anwort in der frühen Erkrankungsphase und eine Assoziation von Aktivität und Progression mit EBNA1-Antikörpern (Jilek et al., 2008; Lünemann, Frey, et al., 2008; Lünemann et al., 2010), (3) eine mögliche Kreuzreaktivität von EBNA1-spezifischen T-Zellen mit Myelinantigenen (Lünemann, Jelcić, et al., 2008). Die pathogenetische Bedeutung der EBNA1-spezifischen Immunantwort als Risikofaktor für MS ist jedoch noch offen. Ebenso die Rolle von anti-EBNA-1-IgG als Biomarker für die Krankheitsprogression. Das Ergebnis einer Studie, die eine Assoziation mit der Aktivität im MRT gezeigt hat (Farrell et al., 2009), konnte nicht reproduziert werden (Ingram et al., 2010).

1.3.2.2 Assoziation mit Schizophrenie

Anekdotische Berichte beschreiben sekundäre Psychosen als prädominante Symptomatik einer akuten HSV-, CMV-, oder EBV-Enzephalitis im Erwachsenenalter (Little & Sunderland, 1998). Mittels PCR aus Liquor und bildgebenden Verfahren lassen sich diese akuten Einzelfälle inzwischen zuverlässig diagnostizieren.

Torrey und Yolken haben verschiedene Pathogene mit Schizophrenie in Verbindung gebracht, wobei sie den Zeitpunkt der Infektion offen lassen (Yolken & Torrey, 2008). Neben einer Beteiligung von *Toxoplasma gondii* vermuten sie insbesondere auch eine Rolle von Herpesviren in der Ätiologie der Schizophrenie (Torrey & Yolken, 2003; Yolken, 2004; Torrey et al., 2006; Torrey & Yolken, 2007). Vor diesem Hintergrund wurde unter ihrer Mitarbeit eine Reihe von seroepidemiologischen Studien durchgeführt. Die Ergebnisse implizieren CMV und HSV-1 als infektiöse Ursache bei einem Teil der Erkrankten (Shirts et al., 2008; Yolken et al., 2011). Insbesondere scheinen Nachkommen von Müttern mit Antikörpern gegen HSV-2 während der Schwangerschaft ein ungefähr 1.6-fach höheres Risiko für die Entwicklung von

Psychosen aufweisen (Buka et al., 2008; Brown & Derkits, 2010b; Mortensen et al., 2010).

Untersuchungen der Assoziation von Infektionen des zentralen Nervensystems in der Kindheit und dem Risiko einer späteren Entwicklung von Schizophrenie oder psychotischen Symptomen haben divergierende Ergebnisse erbracht. Dalman et al. haben auf Grundlage des schwedischen Nationalregisters in die bisher grössten Studie Infektionen des ZNS in der Kindheit mit späteren Klinikeinweisungen wegen nicht-affektiven Psychosen verglichen. Es wurde ein 1.5-fach erhöhtes Risiko für nicht-affektive Psychosen bei Personen gefunden, die in der Kindheit wegen einer viralen ZNS-Infektion hospitalisiert waren. Das erhöhte Risiko scheint durch Masern- und CMV-Infektionen erklärt zu werden (Dalman et al., 2008). Dies ist konsistent mit zwei Analysen des finnischen (Rantakallio et al., 1997; Koponen et al., 2004) und einer des britischen Nationalregisters (Leask et al., 2002). Demgegenüber stehen zwei Studien auf Grundlage des finnischen bzw. israelischen Registers, die keine Assoziation gefunden haben (Suvisaari et al., 2003; Weiser et al., 2010).

1.3.2.3 CMV- und EBV-Infektionen

In der vorliegenden Studie wurden Exposition und Suszeptibilität für CMV- und EBV-Infektionen bei Erwachsenen ohne bekannte Immunsuppression oder typische Krankheitsmanifestation untersucht (Crucian et al., 2009). Die Infektionsrate wurde serologisch mittels anti-CMV-IgG und anti-EBNA1-IgG bestimmt. Der Virusnachweis aus Urin (CMV) und Rachenspülwasser (EBV und CMV) kann auf eine Erstinfektion oder Reaktivierung hinweisen. Die spezifische (Gedächtnis- und akute) T-Zell-Antwort gegen CMV und EBV wurde an Hand von CMV-spezifischen CD8+ und CD4+ T-Zellen bzw. EBV-spezifischen CD8+ T-Zellen ermittelt.

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, einen Beitrag zur Charakterisierung des Immunsystems von Patienten mit Schizophrenie zu leisten. In einer Fall-Kontroll-Studie wurde neben der Bestimmung von ausgewählten Immun- und Infektionsparametern eine Erfassung der Stresswahrnehmung vorgenommen.

Die Untersuchung erfolgte vor der Hypothese, dass bei Schizophrenie Veränderungen in der Entwicklung und Funktion des Immunsystems vorliegen könnten. Patienten mit Schizophrenie haben möglicherweise eine selektive Immundefizienz für bestimmte Infektionen und/oder eine Prädisposition für inflammatorische Prozesse. Psycho-sozialer Stress, der mit der Symptommexazerbation assoziiert scheint, könnte zur Störung der Immunfunktion beitragen und die Suszeptibilität für Infektionen oder Autoimmunerkrankungen weiter erhöhen (Kinney et al., 2010).

Die Auswahl der untersuchten Immun- und Infektionsparameter wurde ausgehend von früheren Befunden der Arbeitsgruppe vorgenommen. So deuteten Untersuchungen der zellulären Immunantwort im peripheren Blut wiederholt auf eine unspezifische Immunaktivierung in der akuten Psychose hin (Übersicht: Steiner et al., 2010). Parallel wurde auf Grundlage serologischer Studien in der Vergangenheit eine Assoziation von Herpesvirusinfektionen insbesondere CMV-Infektionen mit der Exazerbation von Schizophrenie postuliert (Torrey et al., 2006). Diesen Beobachtungen wurde hier nachgegangen, indem neben unspezifischem Immunstatus und Antikörper-Titern, erstmals die virusspezifische Immunantwort sowie die Viruslast für CMV und EBV bestimmt wurden.

Im Einzelnen wurden die folgenden Fragestellungen bearbeitet:

- (1) Lässt sich in der akuten schizophrenen Psychose ein krankheitsspezifischer zellulärer Immunphänotyp identifizieren?
- (2) Liegt ein höhere Exposition und/oder Suszeptibilität für CMV und/oder EBV vor?
- (3) Welchen Einfluss hat die Stresswahrnehmung auf die zelluläre Immunantwort?

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungskollektiv

In die vorliegende prospektive Fall-Kontroll-Studie wurden von April 2008 bis Juni 2009 insgesamt 44 Patienten und 40 Kontrollen aufgenommen. Einschlusskriterien in die Patientengruppe waren die Diagnose einer Schizophrenie (F20), einer akuten vorübergehenden psychotischen (F23) oder einer schizoaffektiven Störung (F25) gemäss ICD-10. Weitere Voraussetzungen waren Einwilligungsfähigkeit und ein Zeitraum von mindestens drei Monaten seit der letzten Neuroleptikaeinnahme. 5 Patienten erfüllten nach Aufnahme in die Studie eines der folgenden Ausschlusskriterien: Organisch bedingte Psychose (ID 01), Neuroleptikaeinnahme (ID 09), mangelnde Einwilligungsfähigkeit (ID 18, ID 19), Drogeninduzierte Psychose (ID 34). Als weitere Ausschlusskriterien galten für Patienten und Kontrollen bekannte Infektions- und Autoimmunerkrankheiten sowie eine Schwangerschaft.

Alle Patienten waren mindestens zum ersten von zwei Untersuchungszeitpunkten stationär in der Psychiatrischen Klinik der Universität München hospitalisiert. Bei 25 Patienten handelte es sich um die erste, bei 14 Patienten um eine wiederholte stationär-psychiatrische Aufnahme. Die mediane Dauer der Hospitalisation betrug 44.5 (Interquartilsabstand 64.3, Spannweite 9 - 301) Tage.

40 freiwillige Probanden ohne anamnestische Hinweise auf eine psychiatrische Vorerkrankung oder eine bestehende psychische Störung dienten als Kontrollgruppe. Die Kontrollen wurden aus dem persönlichen Bekanntenkreis sowie mittels Aushang auf dem Campus rekrutiert. Bei Alkoholabhängigkeit in der Anamnese wurde eine Kontrolle ausgeschlossen (ID 67).

In der Auswertung des ersten Untersuchungszeitpunktes wurden demnach 39 Patienten und 39 Kontrollen berücksichtigt (Tabelle 1). Patienten- und Kontrollgruppe unterschieden sich bei Erstuntersuchung nicht signifikant bezüglich Geschlecht, Alter und Body-Mass-Index. In der Gruppe der Patienten fand sich jedoch ein signifikant höherer Anteil an Rauchern (16 / 22 vs. 6 / 32, OR 3.8, $p \leq 0.05$). Die klinischen Charakteristika und Diagnosen der Patientengruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die letzte Neuroleptikaeinnahme lag mindestens 3 Monate zurück. Benzodiazepine wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika von Patienten und Kontrollen

	Patienten, <i>n</i> = 39	Kontrollen, <i>n</i> = 39
Geschlecht (m / w)	21 / 18	24 / 15
Alter (Jahre)	33 ± 10.6	31 ± 9.9
	Spannbreite 16 – 58	Spannbreite 18 – 57
BMI (kg/m ²)	26.2 ± 8.0	24.3 ± 5.0
Raucher	16 (42%)	6 (16%)
Erstmanifestationen	22 (56%)	
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)	30.6 ± 9.7	
Diagnosen	31 x F20.x ¹ 4 x F23.x ² 4 x F25.x ³	
letzte Neuroleptikaeinnahme	naïve ⁴ : 25 3 – 6 Monate: 4 ⁵ ≥ 12 Monate: 10	

¹ Schizophrenie: 29 x Paranoide Schizophrenie (F20.0), 1 x Hebephrene Schizophrenie (F20.1), 1 x Schizophrenia simplex (F20.6); ² Akute vorübergehende psychotische Störung; ³ Schizoaffective Störung; ⁴ keine vorausgegangene Neuroleptikaeinnahme; ⁵ ID 40: 2 – 3 Monate.

2.2 Studienablauf

Die Studie bestand aus den zwei Untersuchungszeitpunkten Visit 0 (V0) und Visit 1 (V1). Das mediane Intervall zwischen Erst- und Zweituntersuchung betrug 6 Wochen für Patienten und Kontrollen (43 (51) vs. 43 (32) Tage). Bei Zweituntersuchung verblieben in der Patientengruppe 14 Männer und 11 Frauen (*n* = 25). Die Kontrollgruppe setzte sich aus 22 Männer und 13 Frauen (*n* = 35) zusammen. Das durchschnittliche Alter lag bei 35.9 ± 10.6 für die Patienten und 33.2 ± 0.7 Jahren für die Kontrollen. Die 25 Patienten mit zwei Untersuchungen hatten folgende Diagnosen: 21 x Paranoide Schizophrenie (F20.0), 1 x Hebephrene Schizophrenie (F20.1), 1 x Schizophrenia simplex (F20.6), 2 x Schizoaffective Störung (F25.x).

Zu beiden Untersuchungszeitpunkten wurde die aktuelle Stresssituation von Patienten und Kontrollen beurteilt sowie ein psychopathologischer Befund der Patienten. Es erfolgte eine venöse Blutentnahme und die Sammlung von Urin und Rachenspülwasser zur Charakterisierung des Immunsystems (Abbildung 4).

22 der 25 Patienten erhielten bei Zweituntersuchung unabhängig von dieser Studie Neuroleptika (Anhang 8.5). Bezogen auf einen Zeitraum von vier Wochen vor Zweituntersuchung wurde die mittlere Tagesdosis typischer und atypischer Neuroleptika bestimmt und in kumulative Chlorpromazin-Einheiten (CPZ-E) umgerechnet (Möller et al., 2000; Woods, 2003). Für Paliperidon, den Hauptmetaboliten von Risperidon, lag

kein Chlorpromazin-Äquivalent vor. Deshalb wurde bei vergleichbarer Dosierung und Wirkstärke auf das Chlorpromazin-Äquivalent von Risperidon zurückgegriffen (Dolder et al., 2008). Insgesamt ergab sich für die mit Neuroleptika behandelten Patienten eine mittlere Tagesdosis von 538 ± 415 CPZ-E in den vier Wochen vor Zweituntersuchung.

Psychopathologie

Patienten und Kontrollen:

- Subjektiver Stress
Perceived Stress Scale (PSS)

Patienten:

- Diagnose nach ICD-10 F2
Anamnese
- Symptomausprägung
Positiv- und Negativ-Syndrom Skala (PANSS)

Immunsystem

- Allgemeine zelluläre Immunantwort
Lymphozyten
Aktivierte und Naive/ Gedächtnis-T-Zellen
Monozyten
- Virusspezifische Immunantwort
EBV-/ CMV-spezifische T-Zellen
anti-EBNA/ -CMV IgG
- Virusinfektion
EBV-/ CMV-DNA (Rachenspülwasser/ Urin)
- Neuro-endokrine Stressantwort
Cortisol (Serum)

Abbildung 4: Parameter zur Charakterisierung der Psychopathologie und des Immunsystems.

2.3 Beurteilung der Psychopathologie

2.3.1 PSS

Die Perceived Stress Scale (PSS; S. Cohen et al., 1983) ist ein Selbstbeurteilungsbogen zur Messung der Stresswahrnehmung bezogen auf den vorausgegangenen Monat. Da keine deutsche Version der 14-Item Version vorlag, wurde eine Übersetzung vorgenommen (Anhang). Der PSS-Summenwert ergibt sich durch eine Invertierung der Werte für die positiv formulierten Items 4, 5, 6, 7, 9, 10 und 13 und anschließender Addition aller Items.

2.3.2 PANSS

Die Positiv- und Negativ-Syndrom Skala (Kay et al., 1987) wurde in der deutschen Version zur Einschätzung der Symptomausprägung in der Patientengruppe verwendet. Gemäss spezifischer Definitionen wird jedes Symptom auf einer Skala von 1 (nicht

vorhanden) bis 7 (extrem stark) eingestuft. Die Items wurden ursprünglich zur Positiv- und Negativskala sowie zu einer Skala der Allgemeinpsychopathologie zusammengefasst.

In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen PANSS, PSS und Parametern der zellulären Immunantwort jedoch auf Grundlage der 5-Faktoren-Struktur der PANSS untersucht (Lehoux et al., 2009; Möller, 2009). Die Items der drei Originalskalen wurden hierbei 5 neuen Faktoren zugeordnet (Tabelle 2). In der Übersichtsarbeit von Lehoux et al. zu den bisherigen Hauptkomponentenanalysen der PANSS waren die Items Stereotype Gedanken (N7), Anspannung (G4), Willensschwäche (G13) und Selbstbezogenheit (G15) keinem Faktor eindeutig zugehörig. Sie fließen deshalb in den Zusammenhangsanalysen nur in den PANSS-Summenwert ein.

Tabelle 2: 5-Faktoren-Struktur der Positiv- und Negativ-Syndrom Skala

Faktoren	PANSS Items	Original-attribution ¹
Positivsymptomatik (6)	Wahnideen	P1
	Halluzinationen	P3
	Größenideen*	P5
	Misstrauen/ Verfolgungswahn	P6
	Ungewöhnliche Denkinhalte	G9
	Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht*	G12
Negativsymptomatik (7)	Affektverflachung	N1
	Emotionaler Rückzug	N2
	Mangelnder affektiver Rapport	N3
	Soziale Passivität und Apathie	N4
	Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache	N6
	Motorische Verlangsamung	G7
	Aktives soziales Vermeidungsverhalten*	G16
Erregbarkeit/ Feindseligkeit (4)	Erregung	P4
	Feindseligkeit	P7
	Unkooperatives Verhalten	G8
	Mangelnde Impulskontrolle	G14
Depression/ Angst (4)	Sorge um die Gesundheit*	G1
	Angst	G2
	Schuldgefühle	G3
	Depression	G6
Kognition/ Desorganisation (5)	Formale Denkstörung	P2
	Schwierigkeiten beim abstrakten Denken	N5
	Manierismen und unnatürliche Körperhaltung*	G5
	Desorientiertheit*	G10
	Mangelnde Aufmerksamkeit	G11

Lehoux et al. prüften in 20 Hauptkomponentenanalysen abhängig von der Stichprobengröße die Attribution der PANSS Items zu 5 Faktoren (Stand 10/2008). Die Items wurden nach der höchsten Faktorladung in den einzelnen Studien neu auf die 5 häufigsten Faktoren verteilt: Positivsymptomatik, Negativsymptomatik, Erregbarkeit/ Feindseligkeit, Depression/Angst, Kognition/ Desorganisation. Die Zuordnung auf diese 5 Faktoren wurde als konsistent erachtet, wenn sie sowohl in allen Studien (20) als auch in den Studien mit größerer Stichprobengröße (10; $n \geq 150$) mindestens 70% der geprüften Analysen entsprach. Dies traf für 20 Items zu. 6 Items waren entweder in allen Studien oder in den größeren Studien stabil einem Faktor zugeteilt. Diese Items (*) wurden in die breitere Definition der Faktoren aufgenommen. Sie wird der folgenden Analyse zu Grunde gelegt. ¹ P = Positivskala, N = Negativskala, G = Skala der der Allgemeinpsychopathologie.

2.4 Labormethoden

2.4.1 Probenmaterial

Die Gewinnung des Probenmaterials erfolgte standardisiert zwischen 8 und 9 Uhr morgens. Es wurden 7,5 ml Heparin-Blut zur Bestimmung der CMV-/ EBV-spezifischen T-Zellen und 2,7 ml EDTA-Blut zur zellulären Immunphänotypisierung abgenommen. Aus 2,7 ml EDTA-Blut, 4,5 ml Heparin-Blut und 4,5 ml Serum wurden Differentialblutbild, CRP bzw. Cortisol bestimmt. Die Routineanalytik wurde vom Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie übernommen. Urin zum CMV-DNA Nachweis wurde in einem 100 ml Becher gesammelt. Nach Gurgeln einer 10 ml NaCl-Lösung wurde das Rachenspül-wasser zum CMV-/ EBV-DNA Nachweis ebenfalls in einem 100 ml Becher aufgefangen.

2.4.2 Durchflusszytometrie

2.4.2.1 Funktionsprinzip

Die Immunphänotypisierung erfolgte im Hämatologischen Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt in einer durchflusszytometrischen Analyse.

Im Durchflusszytometer werden Zellen in einem laminaren Flüssigkeitsstrom einzeln an einem Laser vorbeigeleitet. Das Licht wird durch die Zellen gestreut und emittiert. Streu- und Fluoreszenzdetektoren lösen proportional zum auftretenden Licht elektrische Impulse aus, die digital dargestellt werden. Die in der Verlängerung des Lasers abgelenkten Lichtstrahlen sind ein Maß für die Zellgröße (Vorwärtsstreulicht, FSC), rechtwinklig abgelenkte Lichtstrahlen sind ein Maß für die Zellgranularität (Seitwärtsstreulicht, SSC). Zur weiteren Differenzierung der untersuchten Zellen wurde in der vorliegenden Untersuchung die Spezifität der Oberflächenantigene auf den Leukozyten genutzt. Diese werden mit fluoreszenzgekoppelten Antikörpern markiert. Die konstitutiven Emissionswellenlängen der Fluorochrome werden durch Spiegel und Filter aufgetrennt und auf Fluoreszenzdetektoren registriert.

2.4.2.2 Praktische Durchführung

Die Durchführung folgte den Angaben des Herstellers Beckman Coulter (Krefeld Deutschland). Das verwendete Protokoll bestand aus den drei Schritten Zellmarkierung, Leukozytenpräparation und Analyse. Das EDTA-Blut wurde nach Abnahme bei Raumtemperatur gelagert und innerhalb von 6 Stunden weiterverarbeitet. Im ersten

Schritt wurden in 14 Glasröhrchen (5ml) jeweils 20µl einer Kombination zweier Fluorochrom-markierter Antikörper mit 100µl Vollblut vermengt (Tabelle 3).

Im zweiten Schritt wurde eine automatisierte Vollblutpräparation der Leukozyten mit dem ImmunoPrep-Reagenziensystem in der TQ-Prep Workstation (Beckman Coulter) vorgenommen. Die Präparationsabfolge bestand aus einer Lyse der Erythrozyten mit Ameisensäure (ImmunoPrep A), einer Stabilisierung der Leukozyten mit Natriumcarbonat (ImmunoPrep B) und einer Zellmembran-Fixierung mit Paraformaldehyd (ImmunoPrep C). Die vorbereiteten Proben wurden bei 4°C im Dunkeln gelagert und innerhalb von 24 Stunden analysiert.

Tabelle 3: Probenansätze zur Identifizierung von Lymphozyten- und Monozytensubpopulationen mittels Kombination FITC- und PE-konjugierter monoklonaler Antikörper gegen spezifische Oberflächenantigene (CD).

Röhrchen Nr.	FITC	PE	Materialnummer ¹	Identifizierte Zellpopulation
1	CD45	CD14	A07738	Lymphozyten
2	IgG1	IgG1	A07794	Isotypen-Kontrolle
3	CD3	CD19	A07736	B-Zellen
4	CD3	CD4	A07733	T-Helferzellen
5	CD3	CD8	A07734	Zytotoxische T-Zellen
6	CD3	CD16/CD56	A07735	NK-Zellen
7	CD3	CD45RO	A07746 / A07787	Gedächtnis-T-Zellen
8	CD3	CD45RA	A07746 / IM1834U	Naive T-Zellen
9	CD3	CD25	IM2667U	aktivierte T-Zellen
10	CD3	HLA-DR	IM1295U	aktivierte T-Zellen
11	CD45	CD14	A07738	Monozyten
12	IgG2b	IgG2a	556923 / 555844 ²	Isotypen-Kontrolle
13	CD14	CD16	IM0645U / A07766	klassische/ nicht-klassische Monozyten
14	HLA-DR	CD14	IM0645U / IM0463U	aktivierte Monozyten

¹ Beckman Coulter (Krefeld); ² BD Bioscience (Heidelberg); FITC: Fluorescein Isothiocyanat; PE: Phycoerythrin.

Im dritten Schritt wurden die 14 Proben sukzessive an einem Epics XL-MCL mit der zugehörigen Software II (Beckman Coulter) analysiert. Die Gatingstrategie beruhte auf den Richtlinien der Centers of Disease Control and Prevention von 1997 zur Bestimmung von CD4+ T-Zellen bei HIV-Infektionen (CDC, 1997). Tabelle 3 zeigt die Reihenfolge der Analyse. Zunächst wurden Röhrchen Nr. 1 bzw. 11 ausgelesen, sodass ein Lymphozyten- bzw. Monozyten-Region (Gate) in der Lichtstreuung definiert werden

konnte. Dieses Gate wurde für die übrigen Röhrchen Nr. 2 - 10 bzw. Nr. 12 - 14 übernommen. Dadurch bezogen sich die weiteren Messungen auf die in diesem Gate ausgewählten Zellen. Es wurden jeweils 5000 (Lymphozyten) bis 10000 (Monozyten) Ereignisse innerhalb dieses Gates ausgezählt. Als Negativkontrollen dienten Immunglobuline, die nicht spezifisch an ein humanes Leukozyten- oder Thrombozytenantigen binden (Röhrchen Nr. 2 und 12). Anhand dieser Isotypen-Kontrollen wurde zudem in einem Dotplot mit IgG1-FITC/IgG1-PE bzw. IgG2b-/IgG2a ein Fadenkreuz so gesetzt, das die Intensität der unspezifischen Färbung für die folgenden Messungen als negativer Bereich definiert werden konnte. Bei den weiteren Röhrchen wurden für jede Antikörper-Kombination die Darstellungsformen Dotplot und Histogramm verwendet. Dabei wurden jeweils FSC gegen SSC, erster gegen zweiter Antikörper, erster bzw. zweiter Antikörper gegen SSC sowie die Histogramme der Fluoreszenzintensität von erstem und zweitem Antikörper dargestellt. Abbildung 5 veranschaulicht dieses Vorgehen.

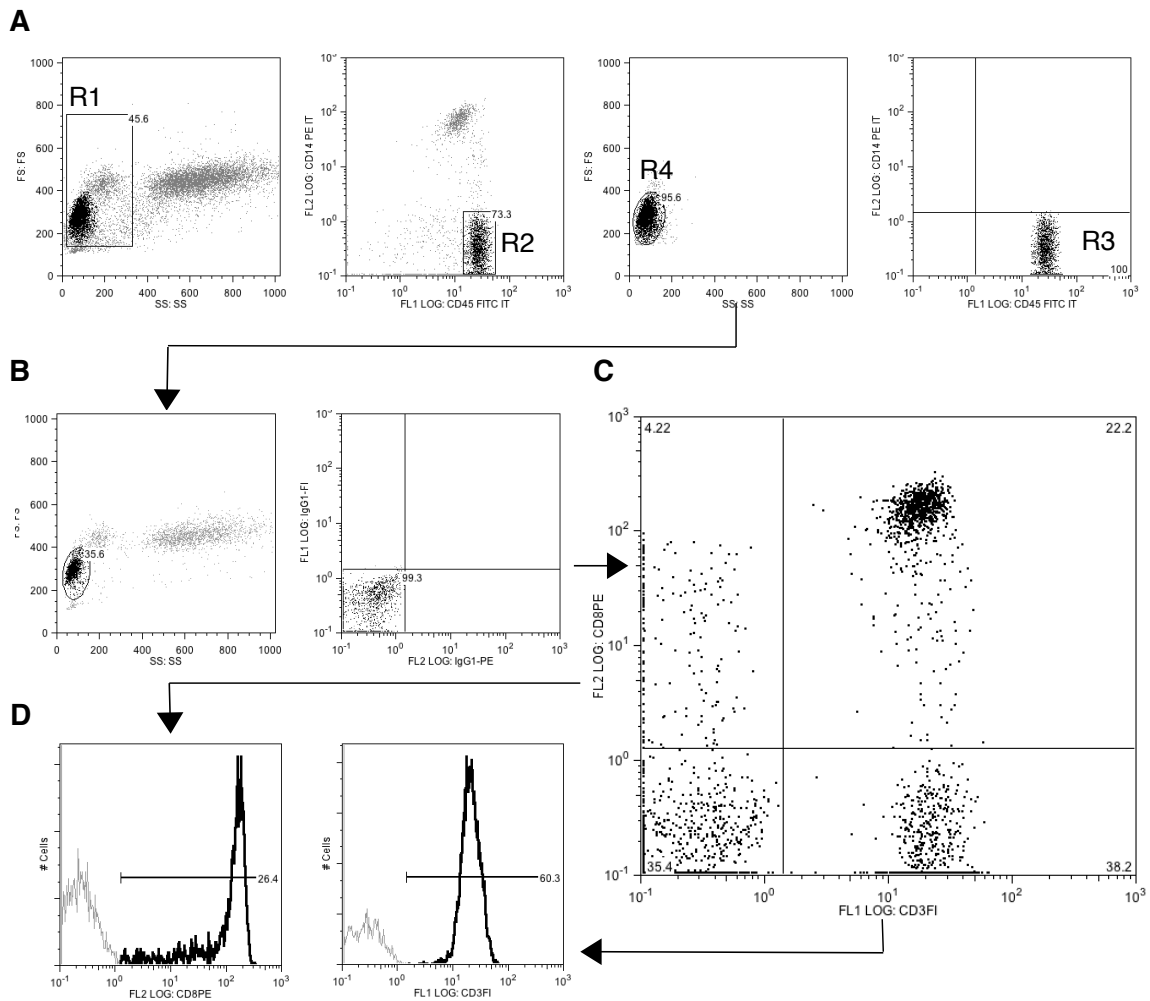


Abbildung 5: Prinzip des Gatings am Beispiel der zytotoxischen T-Zellen (ID 16 V0). Die Identifikation der CD3+ und CD8+ T-Zellen erfolgte in einer 2-Farben-Analyse, wobei gesonderte 3 Ansätze notwendig waren. **A** Ziel der Analyse des Röhrchen 1 (CD45-FITC/CD14-PE) ist die Definition einer Lymphozyten-Region, die in den nachfolgenden Analysen übernommen wird. Die Definition dieser Region erfolgt im Backgatingverfahren. Zunächst wird ein Gate um Lymphozyten und Monozyten gesetzt (R1). Die Zellen in R1 werden nun anhand der Expression des Panleukozytenantigens CD45 und fehlender Expression des monozytären Antigens CD14 differenziert (R2). Im dritten Schritt werden die Zellen in R2 in der Lichtstreuung so erfasst (R4), dass über 95% der Zellen in R3 liegen. **B** Im zweiten Ansatz (IgG1-FITC/IgG1-PE) wird ausgehend von Gate R4 eine Negativkontrolle durchgeführt und der negative Bereich definiert. **C** Im dritten Ansatz (CD3-FITC/CD8-PE) wird der prozentuale Anteil der CD3+CD8+ T-Zellen an den Lymphozyten ermittelt. **D** Die Darstellung Histogramm wird zur Kontrolle des in C gesetzten Fadenkreuz herangezogen.

2.4.2.3 Qualitätskontrolle

Als interne Qualitätskontrolle erfolgte eine tägliche Kalibrierung mittels fluoreszierenden Mikrokügelchen (Fluorospheres) stabiler Größe und Fluoreszenzintensität (Flow-Check, Beckman Coulter).

Der prozentuale Anteil der Lymphozyten und Monozyten wurde sowohl im Differentialblutbild der Routineanalytik als auch in der eigenen Analyse gemessen. Abbildung 6 zeigt den Messvergleich in einem Bland-Altman-Plot.

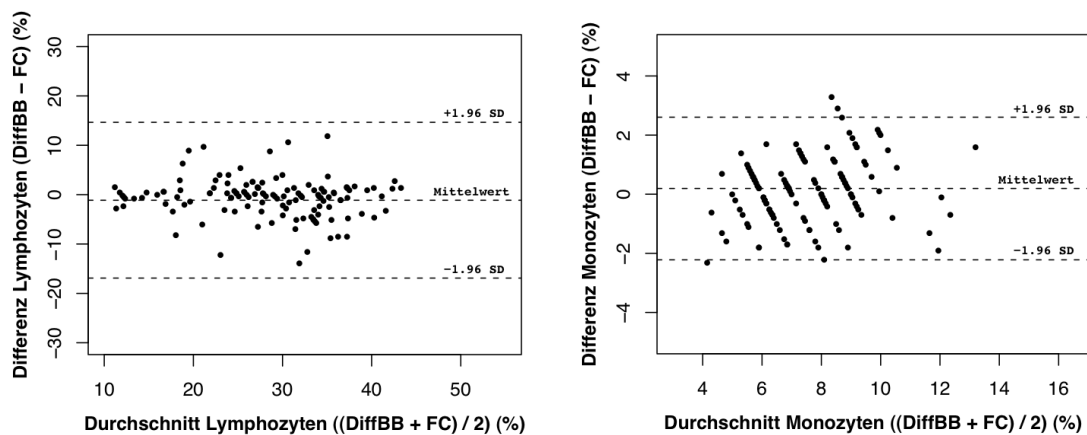


Abbildung 6: Vergleich des Lymphozyten-Anteils im Differentialblutbild mit der eigenen Messung in %. Aufgetragen sind die Differenz vom Wert im Differentialblutbild und der eigenen Messung ($\text{DiffBB} - \text{FC}$) gegen den Mittelwert der beiden Messmethoden. Zur Interpretation sind der Mittelwert der Differenz und der Mittelwert der Differenz $\pm 1,96$ Standardabweichung (SD) als Linien eingezeichnet. Die Werte variieren unabhängig von der Größe um den Mittelwert der Differenzen. Ein systematischer Messfehler liegt nicht vor. Die Punkte liegen weitgehend innerhalb der definierten Übereinstimmungsgrenzen.

2.4.3 CMV-/EBV-Serologie und DNA-Nachweis

Antikörper- und DNA-Nachweis wurden am Max von Pettenkofer-Institut unter Leitung von Dr. Gundula Jäger vorgenommen. Zur Bestimmung der CMV-IgG- und EBNA-Antikörper wurden die ELISA-Reagenzien Enzygnost®- bzw. Novagnost® verwendet. Die automatisierte Verarbeitung erfolgte mit einem BEP®-III-System (Siemens Healthcare Diagnostics). Der DNA-Nachweis mittels quantitativer PCR wurde an anderer Stelle bereits publiziert (Campe et al., 2003).

2.4.4 Nachweis CMV- und EBV-spezifischer T-Zellen

Die Durchführung erfolgte am Max von Pettenkofer-Institut durch Dr. Armin Baiker und seine Arbeitsgruppe. Periphere mononukleäre Zellen (PBMC) wurden aus heparinisiertem Blut am Tag der Blutentnahme mittels Ficoll-Isopaque-Dichtegradientenzentrifugation gewonnen. Die PBMCs wurden suspendiert und bis zur Analyse mittels Kryokonservierung gelagert. Die Stimulation der CMV-CD4⁺ T-Zellen erfolgte mit CMV-Lysat-Antigen, der EBV- und CMV-CD8⁺ T-Zellen mit einem EBV- bzw. CMV-Peptidmix (Synthetisierung durch Genaxxon BioScience, Ulm). Nach der Stimulation wurde eine intrazelluläre IFN γ -Färbung und eine Analyse mit einem BD FACS Canto II durchgeführt. Ein detailliertes Protokoll zum Nachweis virusspezifischer T-Zellen wurde an anderer Stelle bereits publiziert (Baiker et al., 2010).

2.4.5 Methoden der statistischen Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit R (Version 2.9.1) vorgenommen. Die verwendeten R Kommandos sind in Klammern angeführt.

Ausgehend von schief-verteilten Daten wurde für die univariaten Tests auf Unterschiede in den metrischen Variablen zwischen Patienten und Kontrollen der verteilungsfreie Wilcoxon-Rangsummen-Test (Mann-Whitney U-Test) verwendet [wilcox.test()]. Entsprechend wurden als Lage- und Streuungsmaß Median [median()] und Interquartilsabstand [IQR()] an Stelle von Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Der Interquartilsabstand gibt den zentralen 50%-Bereich zwischen dem 25%- und 75%-Quartil der Stichprobe an. Die graphische Darstellung als Kistendiagramm liefert eine 5-Punkte-Zusammenfassung der Daten (Min., Max., 1.Quartil, Median, 2.Quartil, Max.) [boxplot()].

Um auf Gruppenunterschiede bei binären Variablen zu testen wurde der exakte Fisher-Test verwendet [fisher.test()]. Der Zusammenhang zwischen zwei Variablen wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson beurteilt [cor.test()].

Der Einfluss mehrerer metrischer und kategorischer Variablen auf eine abhängige Variable wurde mittels multipler Regression ermittelt (Hardin, 2009; Zeileis, 2009). In einer schrittweisen Rückwärtselimination wurde geprüft, ob das Weglassen von Variablen ein Startmodell verbessert [step()]. Zur Modellauswahl wurde das Bayesian Information Criterion (BIC) verwendet [$k = \log(n)$]. Bei diesem Kriterium wächst der Faktor des Strafterms logarithmisch mit der Anzahl der Beobachtungen. Dadurch sollte ausgehend von einem geringen Verhältnis erklärender Variablen zum Stichproben-

umfang im Startmodell ein möglichst einfaches “bestes” Modell ausgewählt werden. Der Zusammenhang der unabhängigen Variablen zu den gefundenen abhängigen Variablen wurde in einer Varianzanalyse getestet [summary()]. Abhängig von der Zahl fehlender Messwerte (NA, not available) unterscheidet sich die Stichprobengröße (n) für die einzelnen Analysen [na.omit(), na.rm]. Die p-Werte wurden folgendermaßen symbolisch dargestellt: “***” $p < 0.001$, “**” $p < 0.01$, “*” $p < 0.05$.

3 Ergebnisse

3.1 Psychopathologie

3.1.1 PSS

Der subjektiv wahrgenommene Stress bezogen auf den letzten Monat wurde mit der Perceived Stress Scale (PSS) für Patienten und Kontrollen erhoben. Im Vergleich zu den Kontrollen ergaben sich für die Patienten sowohl bei der Erst- als auch Zweituntersuchung signifikant höhere Werte (V0: 31.5 (16.5) vs. 16 (10), $p = 2 \cdot 10^{-5}$; V1: 26.5 (8.8) vs. 16.5 (7.5), $p = 0.0004$; Abbildung 7). Im Verlauf kam es zu einer signifikanten Abnahme der PSS-Werte der Patienten im Vergleich zu den Kontrollen (V1-V0: - 5.5 (15.3) vs. 1 (7), $p = 0.03$).

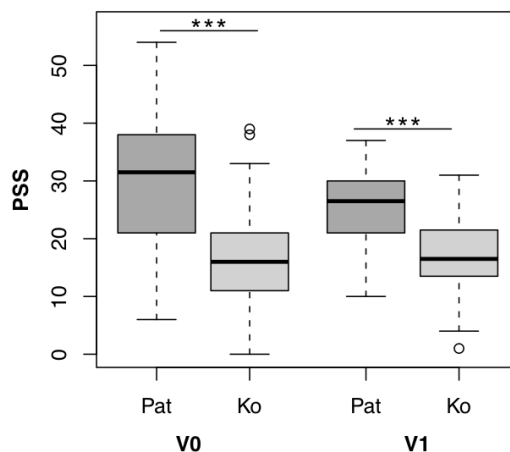


Abbildung 7: Gruppenvergleich bzgl. der PSS-Werte bei Erst- und Zweituntersuchung (V0: Pat, $n = 37$ vs. Ko, $n = 26$; V1: Pat, $n = 32$ vs. Ko, $n = 18$). Im Vergleich zu den Kontrollen ergaben sich für die Patienten sowohl bei der Erst- als auch Zweituntersuchung signifikant höhere Werte.

3.1.2 PANSS

Die Auswertung der schizophrenen Psychopathologie wurde auf Grundlage der 5-Faktoren-Struktur der Positiv- und Negativ-Syndrom Skala (PANSS) vorgenommen (Abbildung 8). Zwischen Erst- und Zweituntersuchung war ein signifikanter Rückgang der Gesamtsymptomatik zu beobachten (86 (25) vs. 63 (32.8), $p = 3 \cdot 10^{-5}$). Insbesondere Positivsymptomatik, Erregbarkeit/ Feindseligkeit und Kognition/ Desorganisation zeigten im Verlauf einen deutlich niedrigeren Wert (23 (7) vs. 12 (7.5), $p = 1 \cdot 10^{-6}$ resp. 10 (6) vs. 5 (2), $p = 0.0001$ resp. 12 (6) vs. 8.5 (5.8), $p = 0.01$). Keine signifikanten Veränderungen zwischen Erst- und Zweituntersuchung ergaben sich für Negativsymptomatik sowie Depression/ Angst (21 (13) vs. 17.5 (9), n.s. resp. 10 (6) vs. 8.5 (4.8), n.s.).

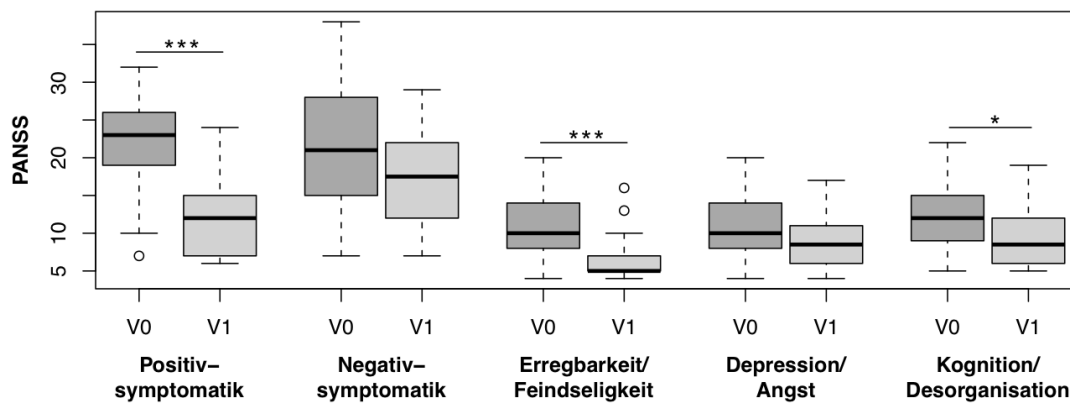


Abbildung 8: Verteilung der psychopathologischen Merkmale bei Erst- und Zweituntersuchung der Patienten gemäss der 5-Faktoren-Struktur der PANSS (V0, $n = 37$ vs. V1, $n = 22$). Die Faktoren Positivsymptomatik (min. 6, max. 42 mögliche Punkte), Negativsymptomatik (min. 7, max. 49), Erregbarkeit/ Feindseligkeit (min. 4, max. 28), Depression/ Angst (min. 4, max. 28), Kognition/ Desorganisation (min. 5, max. 35) setzen sich aus den im Methodenteil (Tabelle 2) aufgeführten Items zusammen.

Die PANSS-Werte zeigten eine signifikante Korrelation mit den PSS-Werten bei Erst- ($r = 0.46$, $p = 0.02$, $n = 25$; Abbildung 9), aber nicht bei Zweituntersuchung ($r = 0.28$, n.s., $n = 16$).

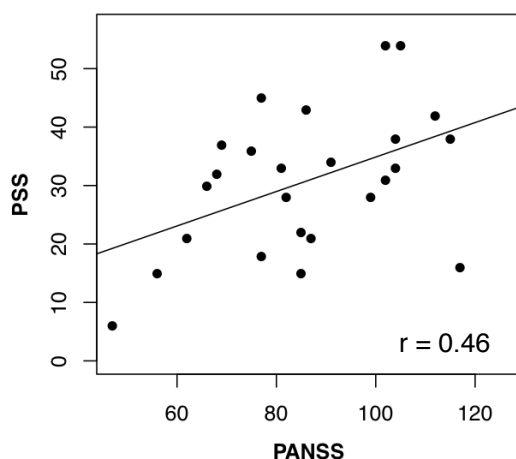


Abbildung 9: Korrelation von PSS- und PANSS-Werten der Patienten bei Erstuntersuchung.

Die Veränderung der PANSS- und PSS-Werte zwischen den Untersuchungen korrelierte signifikant (V1-V0: $r = 0.81$, $p = 0.0004$, $n = 14$). Hierbei ist allerdings die deutlich reduzierte Stichprobengröße aufgrund fehlender Messwerte zu berücksichtigen.

3.2 Zellulärer Immunstatus

3.2.1 Differentialblutbild

Die totale Leukozytenzahl sowie die prozentualen Anteile von Lymphozyten und Granulozyten wurden zwischen Patienten und Kontrollen verglichen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Differentialblutbild im Vergleich von Patienten und Kontrollen bei Erst- und Zweituntersuchung (Median (IQR)). Die Patienten zeigen im Vergleich zu den Kontrollen bei Erstuntersuchung eine signifikante absolute Erhöhung der Leukozyten (Zellen/ μ l) einhergehend mit einer relativen Erhöhung der Segmentierten Granulozyten (%) und Erniedrigung der Lymphozyten und Eosinophilen (%).

Blutbild	Erstuntersuchung (V0)			Zweituntersuchung (V1)		
	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Patienten	Kontrollen	p-Wert
Leukozyten¹	6800 (3300)	5500 (1550)	0.004	6300 (3200)	6100 (1925)	n.s.
Lymphozyten (%)	24.2 (16.4)	34.3 (9.9)	0.0003	29.6 (9.2)	28.3 (8.3)	n.s.
<u>Granulozyten (%):</u>						
Segmentierte	65.0 (13.0)	57.0 (10.5)	0.0009	60.5 (8.5)	59.5 (7.8)	n.s.
Eosinophile	2.0 (1.5)	3.0 (2.0)	0.0002	3.0 (2.0)	3.0 (2.8)	n.s.
Basophile (0 / \geq 1)²	19 / 19	14 / 25	n.s.	10 / 13	13 / 21	n.s.

¹ Zellen/ μ l; ² Exakter Fisher-Test zum Vergleich der Chancen auf einen Wert \geq 1% zwischen den Gruppen.

Die Patienten zeigten eine signifikant höhere Leukozytenzahl bei Erstuntersuchung. Trotz der leicht erhöhten Leukozytenzahl einhergehend mit einer relativen Lymphozytenerniedrigung in der Patientengruppe, unterschied sich die absolute Zahl der Lymphozyten nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollen (1714 (737) vs. 1877 (632) Zellen/ μ l, n.s.). Dies legt Nahe, dass der tendentiellen lymphopenen Leukozytose ein absoluter Anstieg der segmentierten (neutrophilen) Granulozyten zu Grunde liegt. Ein höherer Anteil der segmentierten ist auch mit der proportionalen Erniedrigung der eosinophilen Granulozyten der Patienten vereinbar.

3.2.2 Lymphozyten

Basierend auf der Expression von CD3, CD4 und CD8 wurde der prozentuale Anteil der totalen, der Helfer- und zytotoxischen T-Zellen an den Lymphozyten (CD45+) bestimmt. Mittels CD19 wurden die B-Zellen, durch das Fehlen von CD3 bei

Expression von CD16 und CD56 die NK-Zellen identifiziert. Ausgehend von der Leukozyten-Konzentration wurde die absolute Zellzahl der Lymphozyten, T-, B- und NK-Zellen im peripheren Vollblut (Zellen/ μ l) für Patienten und Kontrollen berechnet (Tabelle 5; prozentuale Verteilung und Veränderung (V1–V0) im Anhang).

Tabelle 5: Lymphozyten (Zellen/ μ l) im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen bei Erst- und Zweituntersuchung (Median (IQR)). Die Patienten zeigten im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikante Erniedrigung der zytotoxischen Lymphozyten (CD3+CD8+ T-Zellen, CD3-CD16+CD56+ NK-Zellen).

Phänotyp	Erstuntersuchung (V0)			Zweituntersuchung (V1)		
	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Patienten	Kontrollen	p-Wert
CD3+	1216 (598)	1278 (405)	n.s.	1391 (582)	1215 (502)	n.s.
CD3+CD4+	807 (511)	804 (222)	n.s.	937 (412)	784 (267)	n.s.
CD3+CD8+	343 (143)	447 (217)	0.02	430 (153)	421 (243)	n.s.
CD4+ : CD8+	2.5 (1.1)	1.8 (0.9)	0.007	2.2 (0.6)	1.9 (0.8)	n.s.
CD19+	224 (104)	232 (105)	n.s.	218 (106)	210 (106)	n.s.
CD3-(CD16+CD56+)	168 (121)	247 (132)	0.008	208 (72)	200 (115)	n.s.

Sowohl die relativen als auch die absoluten Werte für die totalen CD3+ T-Zellen zeigten keine signifikanten Unterschiede bei Erst- und Zweituntersuchung zwischen Patienten und Kontrollen. Allerdings war das Verhältnis der T-Zell-Subgruppen T-Helfer- zu zytotoxischen T-Zellen in der Patientengruppe bei der Erstuntersuchung erhöht ($p = 0.007$). Dies ließ sich durch einen niedrigeren Anteil an zytotoxischen T-Zellen erklären ($p = 0.02$). Die absoluten Werte für die T-Helfer-Zellen unterschieden sich hingegen nicht zwischen den Gruppen. Es fand sich ein leicht höherer prozentualer Anteil der T-Helfer-Zellen an den CD3+ T-Zellen in der Patientengruppe (48.1 (10.0) vs. 46.5 (10.9) %; $p = 0.04$).

Im Verlauf war eine tendentielle Zunahme der CD4+ T-Zellen in der Patientengruppe (V1-V0: 92 (376) vs. -22 (237) Zellen/ μ l; $p = 0.09$) zu beobachten, sodass diese bei Zweituntersuchung der Patienten signifikant höher waren ($p = 0.02$). Gleichzeitig kam es zu einem Anstieg der CD8+ T-Zellen (V1-V0: 52 (150) vs. -31 (152) Zellen/ μ l, $p = 0.002$). Dadurch unterschieden sich die Gruppen für die CD8+ T-Zellen bei Zweituntersuchung nicht mehr. Da die Zunahme der CD8+ T-Zellen überwog, glich sich das Verhältnis Helfer- zu zytotoxischen T-Zellen der Patienten im Verlauf dem der Kontrollen an. Die Zunahme der CD4+- und CD8+ T-Zellen ging mit einem leichten

Anstieg der totalen CD3+ T-Zellen in der Patientengruppe einher (V1-V0: 109 (446) vs. -32 (351) Zellen/ μ l; $p = 0.03$).

Die absolute Zahl der CD19+ B-Zellen unterschied sich bei Erst- und Zweituntersuchung nicht zwischen den Gruppen. Prozentual war der Anteil der B-Zellen in der Patientengruppe höher (13.9 (5.1) vs. 11.8 (4.1) %), $p = 0.01$).

Für die NK-Zellen zeigte sich eine absolute und relative Erniedrigung in der Erstuntersuchung (10.2 (4.8) vs. 12.4 (7.3) %; $p = 0.04$). Durch einen Anstieg in der Patienten- und eine Abnahme in der Kontrollgruppe (V1-V0: 24 (136) vs. -17.5 (97) Zellen/ μ l, $p = 0.02$) unterschieden sich die Werte in der Zweituntersuchung nicht mehr signifikant.

3.2.3 Aktivierte und Naive/ Gedächtnis- T-Zellen

Mittels der Aktivierungsmarker CD25 und HLA-DR wurde der prozentuale Anteil aktivierter CD3+ T-Zellen an den Lymphozyten (CD45+) bestimmt. Basierend auf der Expression von CD45RA und CD45RO wurden Naive und Gedächtnis- T-Zellen differenziert. Die absolute Zellzahl aktivierter CD25+, HLA-DR+ und Naiver/ Gedächtnis- T-Zellen wurde ausgehend von der Leukozyten-Konzentration im peripheren Vollblut (Zellen/ μ l) für Patienten und Kontrollen berechnet (Tabelle 6; prozentuale Verteilung und Veränderung (V1–V0) im Anhang).

Tabelle 6: Aktivierte und Naive/Gedächtnis- T-Zellen (Zellen/ μ l) im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen bei Erst- und Zweituntersuchung (Median (IQR)). Die Patienten zeigten im Vergleich zu den Kontrollen bei Erstuntersuchung eine signifikante Erniedrigung der CD25+ T-Zellen.

Phänotyp	Erstuntersuchung (V0)			Zweituntersuchung (V1)		
	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Patienten	Kontrollen	p-Wert
CD3+CD25+	30 (21)	41 (27)	0.02	41 (29)	36 (24)	n.s.
CD3+HLA-DR+	29 (26.5)	30 (34)	n.s.	27 (43)	29 (20)	n.s.
CD3+CD45RA+	648 (382)	774 (517)	n.s.	831 (408)	757 (634)	n.s.
CD3+CD45RO	582 (428)	725 (332)	n.s.	718 (369)	692 (383)	n.s.

Die Patienten wiesen bei Erstuntersuchung eine signifikant niedrigere Zahl an CD25+ T-Zellen auf. Dies beruhte auf einem niedrigeren prozentualen Anteil der CD25+ T-Zellen an den Lymphozyten im Vergleich zu den Kontrollen (1.8 (0.9) vs. 2.1 (1.4) %, $p < 0.02$). Zwischen Erst- und Zweituntersuchung kam es zu einem signifikanten Anstieg

der CD25+ T-Zellen (V1-V0: 13 (37) vs. -3 (26) , $p = 0.007$), sodass sich im Verlauf die Zellzahl zwischen Patienten und Kontrollen nicht mehr unterschied.

Für die HLA-DR+ T-Zellen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Erst- und Zweituntersuchung zwischen Patienten und Kontrollen.

Bezüglich der CD45RA+ und CD45RO+ T-Zellen zeigte sich für die CD45RA+ T-Zellen zwischen den Untersuchungen ein Anstieg der Zellzahl in der Patienten- bei gleichzeitiger Abnahme in der Kontrollgruppe (66 (363) vs. -30 (226), $p = 0.05$). Insgesamt unterschied sich die Zahl der Naiven und Gedächtnis- T-Zellen zu beiden Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant zwischen den Gruppen.

3.2.4 Monozyten

Die Monozyten (CD14+) wurden basierend auf der Expression von CD14 und CD16 als klassische CD14++ Monozyten und nicht-klassische CD14+CD16+ Monozyten charakterisiert. Mittels HLA-DR wurden die aktivierten CD14+ Monozyten identifiziert.

Ausgehend von der Leukozyten-Konzentration wurde die absolute Zellzahl der klassischen, der nicht-klassischen und der aktivierten Monozyten im peripheren Vollblut (Zellen/ μ l) für Patienten und Kontrollen berechnet (Tabelle 7, Veränderung (V1 – V0) und prozentuale Werte im Anhang).

Tabelle 7: Monozyten (Zellen/ μ l) im Vergleich von Patienten und Kontrollen bei Erst- und Zweituntersuchung. Die Patienten zeigten im Vergleich zu den Kontrollen bei Erstuntersuchung eine signifikante Erhöhung der CD14++ und CD14+HLADR+ Monozyten.

Phänotyp	Erstuntersuchung (V0)			Zweituntersuchung (V1)		
	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Patienten	Kontrollen	p-Wert
CD14+	493 (238)	411 (138)	0.01	494 (255)	468 (173)	n.s.
CD14+CD16+	29 (17)	25 (16)	n.s.	26 (16)	26 (16)	n.s.
CD14++	413 (183)	347 (147)	0.02	444 (249)	400 (164)	n.s.
CD14+CD16+ : CD14++	0.06 (0.04)	0.06 (0.03)	n.s.	0.06 (0.03)	0.07 (0.05)	n.s.
CD14+HLA-DR+	439 (208)	342 (106)	0.03	368 (153)	349 (147)	n.s.

Die prozentuale Verteilung der totalen Monozyten und Monozyten-Subgruppen unterschied sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten nicht zwischen den Gruppen. (Anhang). In der Erstuntersuchung fiel jedoch eine erhöhte Zahl der CD14+ Monozyten

bei den Patienten auf. Dies war bei etwa gleichem prozentualen Anteil der totalen Monozyten an den Gesamtleukozyten in beiden Gruppen (6.9 (3.1) vs. 7.5 (1.9) %, n.s.) rechnerisch auf eine erhöhte Leukozytenkonzentration in der Gruppe der Patienten zurückzuführen (6800 (3300) vs. 5500 (1550) Zellen/ul, $p \leq 0.005$).

Zudem war bei Erstuntersuchung eine leichte, nicht signifikante Erhöhung der Zahl der CD14+CD16+- und ein signifikanter Anstieg der CD14++ Monozyten zu erkennen. Das Verhältnis nicht-klassischer CD14+CD16+ zu CD14++ unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Der Erhöhung der totalen Monozyten lag somit ein Anstieg der CD14++ Monozyten einhergehend mit einer proportionalen Zunahme der CD14+CD16+ Monozyten zu Grunde.

Entsprechend wurde auch eine Zunahme der CD14+HLA-DR+ Monozyten festgestellt. Es zeigte sich, dass diese Beobachtung über einen proportionalen Anstieg der Zellzahl hinausgehend, auch durch die Tendenz einer prozentuale Zunahme der CD14+HLA-DR+ Monozyten (91.5 (6.5) vs. 87.4 (14) %, $p = 0.09$) beeinflusst werden könnte.

3.2.5 Korrelation des zellulären Immunstatus mit potenziell beeinflussenden Faktoren

Als potenziell krankheitsassoziierte Laborparameter wurden CRP und Cortisol erhoben. CRP diente als Entzündungsmarker, Cortisol als Marker für die neuroendokrine Immunantwort. CRP und Cortisol unterschieden sich bei Erstuntersuchung nicht zwischen Patienten und Kontrollen (0.12 (0.19) vs. 0.1 (0.10) mg/dl, n.s.; resp. 18.65 (6.65) vs. 18.05 (6.60) g/dl). Allerdings konnte für Cortisol in der Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante Abnahme zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten beobachtet werden ($V1 - V0$: - 3.05 (9.53) vs. 1.10 (6.10) g/dl, $p = 0.042$).

Patienten- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter, Geschlecht und BMI. Die Zahl der Raucher (42% Patienten vs. 6 % Kontrollen) sowie der subjektive Stress waren hingegen in der Patientengruppe höher als in der Kontrollgruppe. Weiterhin zeigten sowohl subjektiver Stress als auch der Faktor Raucher (ja/nein) eine signifikant positive Korrelation mit den totalen Leukozyten für Patienten und Kontrollen zusammen (PSS/Leukozyten: $r = 0.40$, $p = 0.002$; Raucher (ja/nein)/Leukozyten: $r = 0.47$, $p = 0.00023$; Anhang).

Vor diesem Hintergrund sollte der Einfluss von subjektivem Stress und Rauchen auf die Unterschiede im zellulären Immunstatus zwischen Patienten- und Kontrollgruppe getestet werden. Es wurde ein lineares Regressionsmodell gesucht, das unter

Berücksichtigung von Status (krank/gesund), Perceived Stress (PSS) und Rauchen (ja/nein) die Variabilität in den Leukozyten am Besten erklärt (Tabelle 8). Als weitere erklärende Variablen wurden Alter, Geschlecht, BMI, Lymphozyten (%), Monozyten (%), Segmentierte Granulozyten (%) und CRP in das Startmodell aufgenommen. Da die Hinzunahme von Cortisol zu einer weiteren Reduktion der analysierten Datenpunkte geführt hätte, wurde der Wert nicht berücksichtigt. Nach einer automatischen Modellselektion verblieben im finalen Modell Segmentierte Granulozyten, positiver Raucherstatus und PSS-Wert ($F(3,52) = 15.1$, $p = 3 \cdot 10^{-7}$).

Tabelle 8: Ausgewähltes Modell zur Erklärung der totalen Leukozyten (Zellen/ μ l).

	β	se	t	p
(Nullpkts.ord.)	769.0	1366.4	0.56	0.5761
Segmentierte Granulozyten	71.0	21.8	3.26	0.0020 **
Raucher (ja)	1622.1	501.0	3.24	0.0021 **
Perceived Stress Scale	49.5	21.48	2.31	0.0253 *
Status (Patient)	248.4	545.6	0.46	0.6508

Variablen im Startmodell: Status (krank/gesund), PSS, Alter, Geschlecht, BMI, Lymphozyten (%), Monozyten (%), Rauchen (ja/nein), Segmentierte Granulozyten (%) und CRP. $R^2 = 0.47$, $R^2_{\text{adj}} = 0.43$ bei 51 Datenpunkten.

Die erneute Hinzunahme des Status (Patient/Kontrolle) erbrachte keine Verbesserung des Modells ($F(4,51) = 11.2$, $1 \cdot 10^{-6}$). Daraus lässt sich schließen, dass im vorliegenden Kollektiv Segmentierte Granulozyten, positiver Raucherstatus und PSS-Wert den Unterschied in der totalen Leukozytenzahl zwischen den Gruppen besser zu erklären vermögen als die Unterscheidung Patient oder Kontrolle (Tabelle 8).

3.3 Latente CMV- und EBV-Infektion

3.3.1 Antikörper-Titer

CMV- und EBV-spezifische IgG-Antikörper dienten als serologische Marker für eine vorausgegangene Infektion. Insgesamt waren bei Erstuntersuchung 34/73 (47%) und 60/74 (81%) der Untersuchten seropositiv für CMV bzw. EBV. Die Infektionsrate unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollen (Tabelle 9). Auch die IgG-Titer entsprachen sich für Patienten und Kontrollen weitgehend (anti-CMV IgG

(AE/ml): 2.3 (8.5) vs. 0 (6.8), n.s.; anti-EBNA IgG (U/ml): 19.5 (48.3) vs. 39.5 (76.8), n.s.). Zwischen Erst- und Zweituntersuchung konnte bezogen auf alle Untersuchten keine Serokonversion beobachtet werden (Tabelle 9).

3.3.2 Viruslast

Mittels quantitativer PCR wurde die Zahl der Genomäquivalente/ml im Urin (CMV) und Rachenspülwasser (EBV und CMV) ermittelt. Im Urin konnte bei keinem der Untersuchten CMV-DNA nachgewiesen werden. Aus dem Rachenspülwasser gelang der Nachweis von CMV-DNA für eine Patientin (ID16 V0, 33000 Geq/ml). Die Zahl der EBV-DNA-Kopien im Rachenspülwasser lag bei 11/36 (31%) der Patienten und 12/38 (32%) der Kontrollen auf oder über der Nachweisgrenze von 50 Geq/ml. Die Viruslast für EBV unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollen (t-test mit log-transformierten Werten: 8.21 ± 3.54 vs. 8.01 ± 2.87 , n.s.). Ein Wechsel von einem negativen zu einem positiven Nachweis zwischen Erst- und Zweituntersuchung wurde bei 3 Patienten und 5 Kontrollen beobachtet. Umgekehrt war der EBV-Nachweis bei 3 Patienten und 4 Kontrollen positiv bei Erst-, aber negativ bei Zweituntersuchung. Insgesamt war der Status im Vergleich von Erst- und Zweituntersuchung für Patienten und Kontrollen zum gleichen Anteil unverändert (16/22 (73%) vs. 24/33 (73%)).

3.3.3 Virusspezifische T-Zellen

Die spezifische (Gedächtnis- und akute) T-Zell-Antwort gegen CMV und EBV wurde an Hand von CMV-spezifischen CD8+ und CD4+ T-Zellen bzw. EBV-spezifischen CD8+ T-Zellen ermittelt. Das Ergebnis wurde quantitativ als CD8+/IFN γ + und CD4+/IFN γ + T-Zell-Frequenz bezogen auf 10000 CD8+ bzw. CD4+ T-Zellen angegeben. Eine Frequenz > 3 (= 0.03%) wurde als positiv erachtet (Anhang 9.3.3). CMV-spezifische CD8+ und CD4+ T-Zellen waren hoch korreliert. Bei Erstuntersuchung unterschieden sich kategorisch nur 5 Untersuchte. Das Verhältnis von nachweisbaren zu nicht nachweisbaren CMV- bzw. EBV-spezifischen T-Zellen entsprach sich im Vergleich der Gruppen weitgehend (Tabelle 9). Entsprechend unterschieden sich Patienten und Kontrollen auch nicht in der Frequenz der CMV-CD4+, CMV-CD8+ und EBV-CD8+ T-Zellen (Zellen/10⁵: 0.5 (7.7) vs. 1.2 (5.9), n.s. resp. 0.7 (4.4) vs. 0.3 (6.7), n.s. resp. 4.0 (12.5) vs. 6.4 (12.2), n.s.).

Tabelle 9: Positiv/Negativ-Verteilung der CMV-/EBV-spezifischen IgG und T-Zell-Antwort im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen bei Erstuntersuchung. Der Vergleich zeigt keine signifikanten Unterschiede.

	Patienten (pos/neg/NA)	Kontrollen (pos/neg/NA)	OR	p-Wert
anti-CMV IgG	18 (51%) / 17 (49%) / 4	16 (41%) / 23 (59%) / 0	1.51	n.s.
CMV-CD4+ T-Zellen	12 (38%) / 20 (62%) / 7	13 (39%) / 20 (61%) / 6	0.92	n.s.
CMV-CD8+ T-Zellen	11 (35%) / 20 (65%) / 8	11 (33%) / 22 (67%) / 6	1.10	n.s.
anti-EBNA IgG	27 (77%) / 8 (23%) / 4	33 (85%) / 6 (15%) / 6	0.62	n.s.
EBV-CD8+ T-Zellen	16 (52%) / 15 (48%) / 8	23 (68%) / 11 (32%) / 5	0.52	n.s.

Zwischen Erst- und Zweituntersuchung ergaben sich nur wenige, im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen statistisch nicht aussagekräftige Veränderungen (Tabelle 10). Auch quantitativ unterschied sich die Veränderung nicht zwischen Patienten und Kontrollen für CMV-CD4+, CMV-CD8+ und EBV-CD8+ T-Zellen (V1-V0 Zellen/10⁵: 0.5 (7.7) vs. 1.2 (5.9), n.s. resp. 0.7 (4.4) vs. 0.3 (6.7), n.s. resp. 4.0 (12.5) vs. 6.4 (12.2), n.s.)

Tabelle 10: Veränderung der EBV-/CMV-spezifischen IgG und T-Zell-Antwort zwischen Erst- und Zweituntersuchung.

	neg → pos (Pat. / Ko.)	pos → neg (Pat. / Ko.)	unverändert (Pat. / Ko.)
anti-EBNA IgG	0 / 0	0 / 0	19 / 28
EBV-CD8+ T-Zellen	4 / 0	2 / 1	14 / 28
anti-CMV IgG	0 / 0	0 / 0	19 / 28
CMV-CD4+ T-Zellen	2 / 0	1 / 1	18 / 26
CMV-CD8+ T-Zellen	2 / 0	0 / 0	17 / 27

3.4 Assoziation psychopathologischer Merkmale mit der zellulären und humoralen Immunantwort

Bezogen auf die Patientengruppe wurden PSS und die im Methodenteil definierten Faktoren der PANSS mit den zellulären Immunparametern bei Erstuntersuchung korreliert. In der Zusammenhangsanalyse zeigten sich zwei deutliche Gruppierungen: Die Positivsymptomatik war mit den unspezifischen T-Zellen korreliert. Die depressive Symptomatik wies sowohl zu unspezifischen als auch zu den spezifischen T-Zellen

einen signifikanten Zusammenhang auf. Keine signifikanten Korrelationen lagen zwischen subjektivem Stress und den untersuchten Immunparametern vor (Anhang 8.6).

3.4.1 Positivsymptomatik

Die Positivsymptomatik korrelierte positiv mit der totalen Leukozytenzahl ($r = 0.37$, $p = 0.03$, $n = 37$), den Lymphozyten ($r = 0.36$, $p = 0.03$, $n = 37$) und mit Ausnahme der CD3+HLA-DR+ Zellen mit allen untersuchten CD3+ T-Zellen (CD3+: $r = 0.42$, $p = 0.01$, $n = 37$; CD4+: $r = 0.42$, $p = 0.01$, $n = 37$; CD8+: $r = 0.37$, $p = 0.03$, $n = 37$; CD45RO+: $r = 0.39$, $p = 0.02$, $n = 36$; CD45RA+: $r = 0.34$; $p = 0.05$, $n = 35$; CD25+: $r = 0.52$, $p = 0.001$, $n = 37$). Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich mit den CD19+ B-Zellen, den NK-Zellen und Monozyten (Anhang 8.6).

Ausgehend von diesen Korrelationen wurde ein lineares Regressionsmodell zur Beschreibung der Positivsymptomatik gesucht. Neben den durch die Zusammenhangsanalyse gegebenen Parametern (p -Wert < 0.05) sowie den CD3+HLA-DR+ T-Zellen dienten die potenziell einflussreichen Merkmale Alter, Geschlecht, Raucher (ja/nein) und Erstmanifestation (ja/nein), CRP und Cortisol als erklärende Variablen im Startmodell. Mittels schrittweiser Elimination wurde ein einfach lineares Modell mit der erklärenden Variable CD3+CD25+ ermittelt (Tabelle 11). Die Varianzanalyse ergab einen wesentlichen Zusammenhang zwischen Positivsymptomatik und CD3+CD25+ T-Zellen ($F(1,25) = 9.44$, $p = 0.005$). Demnach erklärten die CD3+CD25+ T-Zellen 25% der Variabilität der Positivsymptomatik ($R^2 = 0.27$, $R^2_{\text{adj}} = 0.25$).

Tabelle 11: Ausgewähltes Modell zur Beschreibung der Positivsymptomatik in der Patientengruppe

	β	se	t	p
(Nullpkts.ord.)	18.7	1.8	10.41	0.0000
CD3+CD25+	0.1	0.1	3.07	0.0051 **

Variablen im Startmodell: Leukozyten, Lymphozyten, CD3+, CD3+CD8+, CD3+CD4+, CD3+CD45RO+, CD3+CD45RA+, CD3+CD25+, CD3+HLADR+, Alter, Geschlecht, Raucher (ja/nein), Erstmanifestation (ja/nein), CRP und Cortisol; $R^2 = 0.27$, $R^2_{\text{adj}} = 0.25$ bei $n = 27$ Datenpunkten.

3.4.2 Depression

Die depressive Symptomatik korrelierte positiv mit den CD8⁺ ($r = 0.34$, $p = 0.04$, $n = 37$), CD45RO⁺ ($r = 0.51$, $p = 0.001$, $n = 36$), den aktivierten CD25⁺ und HLA-DR⁺ ($r = 0.35$, $p = 0.03$, $n = 37$ resp. $r = 0.37$, $p = 0.02$, $n = 37$) sowie den CMV-CD4⁺ und EBV-CD8⁺ T-Zellen ($r = 0.43$, $p = 0.02$, $n = 32$ resp. $r = 0.44$, $p = 0.01$, $n = 31$).

Von diesem Befund ausgehend, wurde die Frequenz der virusspezifischen T-Zellen zwischen Patienten mit niedrigen und hohen Werten auf der Depressionsskala verglichen (Abbildung 10).

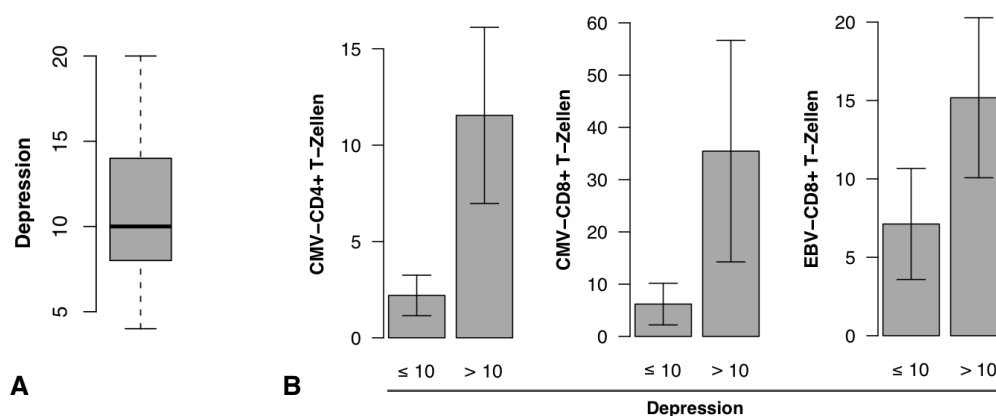


Abbildung 10: Assoziation des Faktors Depression/Angst (PANSS) mit der CMV- und EBV-spezifischen T-Zell-Antwort. **A** Verteilung der depressiven Symptomatik der Patienten bei Erstuntersuchung (min. 4, max. 20 Punkte). **B** Frequenz CMV spezifischer CD4⁺ und CD8⁺ sowie EBV-spezifischer CD8⁺ T-Zellen (M ± SE) abhängig von den Punkten auf der Depressionsskala (≤ 10 vs. > 10). Die Frequenz der virusspezifischen T-Zellen unterschied sich signifikant zwischen den Patienten mit weniger oder gleich 10 und jenen mit mehr als 10 Punkten.

21 Patienten lagen unter oder auf dem Median von 10 Punkten, 16 darüber. Die Frequenz der virusspezifischen T-Zellen unterschied sich signifikant zwischen den Patienten mit weniger oder gleich 10 und jenen mit mehr als 10 Punkten. (CMV-CD4⁺: 0.3 (0.7) vs. 7.4 (16.6), $p = 0.02$; CMV-CD8⁺: 0 (1.9) vs. 5.4 (13), $p = 0.03$; EBV-CD8⁺: 2.5 (8) vs. 9.3 (18.6), $p = 0.05$).

Weitergehend wurde die Ausprägung der depressiven Symptomatik abhängig vom Status - positiv oder negativ - für anti-CMV IgG, anti-EBNA IgG sowie für die CMV-CD4⁺, CMV-CD8⁺ und EBV-CD8⁺ T-Zell-Antwort verglichen (Abbildung 11). Seropositivität für CMV bzw. EBV war mit signifikant höheren Werten auf der Depressionsskala assoziiert (14 (6) vs. 8 (3), $p = 0.001$ resp. 12 (5.5) vs. 8 (1.8), $p = 0.01$). Dies traf auch auf die virusspezifische T-Zell-Antwort zu (CMV-CD4⁺: 14 (6.5) vs. 8 (3.5), p

= 0.003; CMV-CD8+: 14 (7) vs. 8 (3.5), $p = 0.006$; EBV-CD8+: 12.5 (6.3) vs. 8 (3), $p = 0.003$). Es ergab sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen positivem EBV-DNA-Nachweis und einer stärkeren Ausprägung depressiver Symptome (9.5 (4.8) vs. 10 (6), n.s.). 16 Patienten waren sowohl für CMV als auch EBV seropositiv, 2 nur für CMV, 11 nur für EBV.

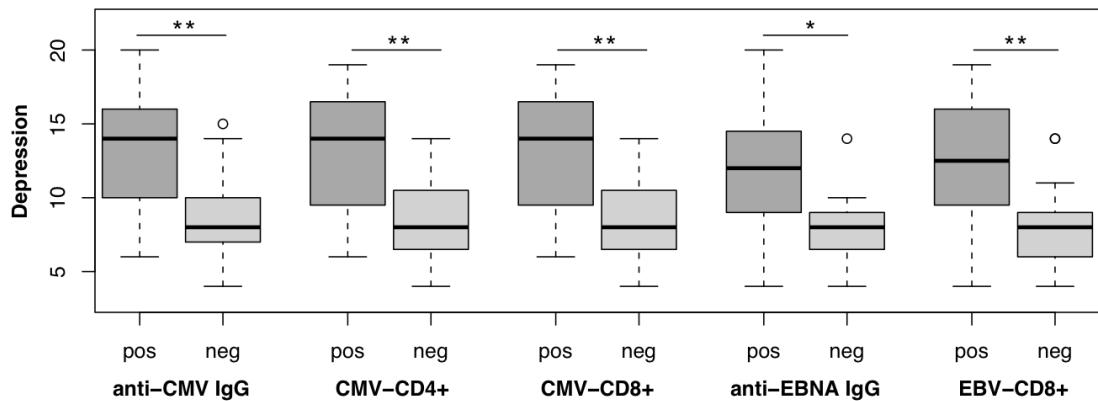


Abbildung 11: Ausprägung der depressiven Symptomatik in Patientengruppe bei Erstuntersuchung abhängig von positiver oder negativer CMV/EBV-spezifischer IgG und T-Zell-Antwort. Die Patienten verteilen sich wie folgt auf die Gruppen positiv/negativ: 18/17 (anti-CMV IgG), 12/20 (CMV-CD4+), 11/20 (CMV-CD8+), 27/8 (anti-EBNA IgG), 16/15 (EBV-CD8+). Seropositivität für CMV bzw. EBV war mit signifikant höheren Werten auf der Depressionsskala assoziiert.

Die quantitativen Variablen aus der Zusammenhangsanalyse ($p < 0.05$) und die kategorischen Merkmale anti-CMV IgG (pos/neg) sowie anti-EBNA IgG (pos/neg) wurden als erklärende Variablen in ein lineares Regressionsmodell zur Beschreibung der depressiven Symptomatik aufgenommen. In einer schrittweisen Rückwärtselimination erhärtete sich der Zusammenhang von depressiver Symptomatik und anti-CMV IgG Seropositivität ($F(1,24) = 25.15$, $p = 4 \cdot 10^{-5}$, $R^2_{\text{adj}} = 0.49$). Dieser blieb auch nach Berücksichtigung von Alter und Geschlecht signifikant ($F(3,22) = 8.03$, $p = 0.0009$, $R^2_{\text{adj}} = 0.46$; Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausgewähltes Modell zur Beschreibung der depressiven Symptomatik innerhalb der Patientengruppe. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang von depressiver Symptomatik und anti-CMV IgG Seropositivität.

	β	se	t	p
(Nullpkts.ord.)	6.9	2.4	2.92	0.0079
anti-CMV IgG (pos)	6.1	1.4	4.43	0.0002 ***
Alter	0.0	0.1	0.39	0.6980
Geschlecht (w)	0.7	1.4	0.50	0.6190

Variablen im Startmodell: CD8+, CD3+CD45RO+, CD3+CD25+, CD3+HLA-DR+, anti-CMV IgG (pos/neg), anti-EBNA IgG (pos/neg), Alter, Geschlecht, Raucher (ja/nein), Erstmanifestation (ja/nein), CRP und Cortisol; $R^2 = 0.52$, $R^2_{\text{adj}} = 0.46$ bei 26 Datenpunkten.

3.4.3 Gesamtsymptomatik

Entsprechend der vorausgehenden Analysen wurde für die Gesamtsymptomatik ein lineares Modell mit den erklärenden Variablen CD3+CD25+ und anti-CMV IgG (pos) aufgestellt (Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausgewähltes Modell zur Beschreibung der Gesamtsymptomatik. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang von Gesamtsymptomatik, anti-CMV IgG Seropositivität und CD3+CD25+ T-Zellen.

	β	se	t	p
(Nullpkts.ord.)	67.8	5.3	12.72	0.0000 ***
CD3+CD25+	0.3	0.1	2.36	0.0271 *
anti-CMV IgG (pos)	17.9	5.0	3.59	0.0015 **

Variablen im Startmodell: Leukozyten, Lymphozyten, CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD45RO+, CD3+/CD45RA+, CD3+/CD25+, CD3+/HLADR+, anti-CMV IgG (pos/neg), anti-EBNA IgG (pos/neg), Alter, Geschlecht, Raucher (ja/nein), Erstmanifestation (ja/nein), CRP und Cortisol, $R^2 = 0.52$, $R^2_{\text{adj}} = 0.46$ bei 26 Datenpunkten.

4 Diskussion

4.1 *Subjektiver Stress korreliert mit Erkrankungsschwere*

Die Patienten wiesen zu beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant höhere PSS-Werte als die Kontrollen auf. Weiterhin korrelierten PSS- und PANSS-Werte sowohl bei Erstuntersuchung als auch bzgl. ihrer Veränderungen zwischen den Untersuchungen.

Für Patienten und Kontrollen zusammen ergab sich ein PSS-Wert ($M \pm SD$) von 22.9 ± 12.0 (30.8 ± 11.9 vs. 17.4 ± 8.6). Zum Vergleich führen normative Daten einen PSS-Wert von 19.1 ± 7.3 ($n = 762$) in der Altersgruppe 30 - 44 Jahre an (Cohen & Williamson, 1988). Die globale Stresswahrnehmung stellt somit ein valides Maß für den krankheitsassoziierten Stress dar.

Die PSS ermöglicht nicht a priori die Unterscheidung zwischen externen, objektiven Quellen von Stress und internen, subjektiven Reaktionen darauf. Es wurde allerdings bereits gezeigt, dass insbesondere die vergleichsweise kleineren täglichen Stressoren einen signifikanten Effekt auf die subjektive Stresswahrnehmung haben. So korrelierte die PSS bei Patienten mit Schizophrenie mit der Hassle Scale, nicht aber mit der Psychiatric Epidemiology Research Interview Life Events Scale (Norman & Malla, 1991).

Es ist weiterhin anzunehmen, dass zwischen Stress und schizophrener Psychopathologie eine bidirektionale Beziehung besteht. Externe Quellen von Stress und interne Stresswahrnehmung in Form einer erhöhten Stressreaktivität könnten psychotische Symptome triggern, aufrechterhalten und Rezidive begünstigen (Nuechterlein et al., 1994; Myin-Germeys & van Os, 2007; Phillips et al., 2007). Im experimentellen Design an Gesunden führte eine durch Lärm- und Wissensfragen induzierte Stresssituation insbesondere bei entsprechender Vulnerabilität zu einer stärkeren Wahnwahrnehmung (Lincoln et al., 2009). Dieser Befund wurde an Patienten mit Schizophrenie reproduziert (Moritz et al., 2010). Umgekehrt ist naheliegend, dass psychosozialer Stress durch psychotische Symptome wie Wahn verstärkt werden könnte. Vor diesem Hintergrund lässt sich spekulieren, dass eine erhöhte Stressreaktivität psychotische Symptome triggern und diese im Sinne eines Circulus vitiosus wiederum die Stresswahrnehmung verstärken könnten.

Norman et al. evaluierten ein spezifisches 12-wöchiges Stress-Management-Programm im Vergleich zu sozialen Aktivitäten. Entgegen ihrer Hypothese führte das Stress-Management-Programm zu keiner stärkeren Reduktion der Symptomatik (SAPS, SANS), der Stresswahrnehmung (PSS) oder Verbesserung der Fähigkeiten im

Alltag (LSP). Dennoch wiesen die Patienten aus dem Programm ein Jahr nach der Behandlung weniger Krankenhauseinweisungen auf. Die Autoren vermuten, dass die erlernten Stressbewältigungsstrategien die Wahrscheinlichkeit für eine wiederholte Symptomexazerbation vermindert haben könnten (Norman et al., 2002). Tatsächlich scheinen Patienten mit Schizophrenie über schlechtere Stressbewältigungsstrategien zu verfügen (Macdonald et al., 1998). Nicht zuletzt stellen sozialpsychiatrische Konzepte wie das schwedische Parachute Project oder Soteria-Einrichtungen erfolgreich psychosoziale Interventionen ins Zentrum der Schizophrenie-Behandlung (Cullberg et al., 2006; Calton et al., 2008).

4.2 Neutrophile Leukozytose einhergehend mit einer relativen Lymphozytopenie sind Folge von Rauchen und subjektivem Stress

Die Patienten zeigten in der Erstuntersuchung eine leichte Erhöhung der totalen Leukozytenzahl einhergehend mit einer relativen Erhöhung der segmentierten (neutrophilen) Granulozyten und einer proportionalen Erniedrigung der Lymphozyten. Insgesamt lagen die Werte des Differentialblutbilds jedoch innerhalb der klinikinternen Referenzbereiche. Neben der Leukozytenzahl war in der vorliegenden Untersuchung die Monozytenzahl erhöht. Dies war auf einen Anstieg der klassischen CD14++ Monozyten zurückzuführen. Leichte neutrophile Leukozytose und Monozytose sind mit bisherigen Befunden konsistent (Wilke et al., 1996; Zorrilla et al., 1996).

Einhergehend mit einer Erhöhung der totalen Monozytenzahl zeigte sich ein proportionalen Anstieg der aktivierten HLADR+ Monozyten. Tendenziell fand sich auch einer prozentuale Zunahme. Hingegen konnte in einer vorausgehenden Studie unserer Arbeitsgruppe eine signifikante prozentuale Erhöhung der HLADR+ Monozyten beobachtet werden. Diese ging mit einer eingeschränkten Stimulierbarkeit mittels Poly(I:C) einher (Krause et al., 2012). Die vorliegenden Ergebnisse bestärken diese Vorbefunde grundsätzlich, erlauben allerdings keine funktionellen Rückschlüsse.

Entsprechend dem vorliegenden Befund charakterisierten Zorrilla et al. in ihrer Metaanalyse auch das Differentialblutbild der Depression als eine neutrophile Leukozytose einhergehend mit einer proportionalen Erniedrigung der Lymphozyten. Weiterhin wurde bei Depression eine relative Monozytopenie, mit einer sehr geringen, aber reliablen absoluten Monozytose beschrieben (Zorrilla et al., 2001). Insgesamt sind die beobachteten Veränderungen somit nicht spezifisch für Schizophrenie.

Eine Reihe von potenziellen Faktoren kann neben der krankheitsspezifischen Psychopathologie von Schizophrenie und Depression Einfluss auf das Immunsystem nehmen. Dazu gehören Geschlecht, Alter, Gewicht, Drogenmissbrauch, antipsychotische Medikation, Dauer der Behandlung, weitere Medikation und Rauchen (Haack et al., 1999; Potvin et al., 2008). In unserer Studie unterschieden sich die Gruppen bei Erstuntersuchung nicht signifikant bzgl. Geschlecht, Alter und BMI. Patienten mit Verdacht auf Drogenmissbrauch oder eine drogeninduzierte Psychose wurden ausgeschlossen. Die Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung keine Neuroleptika ein, wobei Benzodiazepine und andere Medikamente unberücksichtigt blieben.

Im vorliegenden Kollektiv war die Erhöhung der totalen Leukozytenzahl letztlich auf eine höhere Zahl von Rauchern und vermehrten subjektiven Stress in der Patientengruppe zurückzuführen. Der Zusammenhang von Rauchen und einer erhöhten Leukozytenzahl ist bekannt (Parry et al., 1997). Zudem zeigten Maes et al. eine Korrelation der PSS mit einer Erhöhung der Leukozytenzahl in einer Gruppe gesunder Medizinstudenten (Maes et al., 1999). Fan et al. beschrieben die Assoziation einer Leukozytose mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei Patienten mit Schizophrenie. Darüber hinaus wiesen diese Patienten eine schwerere Psychopathologie auf. Die Autoren vermuten, dass ein aktiviertes Zytokinsystem sowohl zu einer erhöhten Leukozytenzahl als auch zur Insulinresistenz des metabolischen Syndroms beitragen könnte (Fan et al., 2010).

Möglicherweise bilden die krankheitsassoziierten Faktoren Leukozytose, Rauchen und subjektiver Stress eine proinflammatorische Risikokonstellation, die - neben antipsychotischer Medikation - zur höheren Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Patienten mit Schizophrenie beitragen könnte (Holt et al., 2005; De Hert et al., 2006).

4.3 CD4+ T-Zellen und B-Zellen sind proportional erhöht, zytotoxische Lymphozyten erniedrigt

Vor dem Hintergrund einer relativen Lymphozytopenie der Patienten im Vergleich zu den Kontrollen war es interessant zu sehen, dass sich die Gesamtzahl der Lymphozyten sowie die absolute Zahl der CD3+ T-Zellen und CD19+ B-Zellen bei Erstuntersuchung nicht zwischen den Gruppen unterschieden. Die Zahl der NK-Zellen war hingegen erniedrigt. Weiterhin war die Zusammensetzung der T-Zellen in der Patientengruppe durch eine erniedrigte Zahl an CD8+ T-Zellen bestimmt.

Die Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen konnte keine Unterschiede in der

absoluten oder relativen Höhe der CD3+, CD4+ und CD8+ T-Zellen zwischen Patienten und Kontrollen feststellen (McAllister et al., 1989; Achiron et al., 1994; Sasaki et al., 1994; Schattner et al., 1996; Wilke et al., 1996; Printz et al., 1999; Theodoropoulou et al., 2001; Rudolf et al., 2004; Maxeiner et al., 2009). Demgegenüber wurde wiederholt eine Erhöhung der CD4+ T-Zellen einhergehend mit einem Anstieg der CD3+ T-Zellen beobachtet (Henneberg et al., 1990; Masserini et al., 1990; Müller et al., 1991; Sperner-Unterweger et al., 1999).

Diesen Untersuchungen ist gemeinsam, dass sie in der akuten Krankheitsphase an vorwiegend unmedizierten Patienten durchgeführt wurden. Die meisten Studien, die keinen Unterschied hinsichtlich des Anteils an CD4+ T-Zellen feststellen konnten, wiesen hingegen eine heterogene, oft chronisch erkrankte Patientengruppe auf. So fanden Sperner-Unterweger et al. nur in der akuten Phase der Erstmanifestation eine signifikante Erhöhung der CD3+ und CD4+ T-Zellen, nicht aber bei Patienten mit einer wiederholten Episode (Sperner-Unterweger et al., 1999).

Dementsprechend konnte auch in unserer Untersuchung ein höherer relativer Anteil an CD4+ T-Zellen bei Erstuntersuchung sowie eine tendenzielle Zunahme im Verlauf beobachtet werden. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen von Müller et al., die sowohl vor als auch nach Behandlung einer Erhöhung der CD4+ T-Zellen fanden (Müller et al., 1991, 1993). In eindeutigem Widerspruch dazu stehen allerdings die Ergebnisse von Theodoropoulou et al., die in einer Gruppe von 52 Patienten mit Erstmanifestation keine Unterschiede bzgl. der prozentualen Anteile der CD3+, CD4+ und CD8+ T-Zellen zwischen den Gruppen fanden (Theodoropoulou et al., 2001). Unveränderten oder erhöhten CD3+ und CD4+ T-Zellen stehen zwei neuere Studien entgegen, die eine Verminderung der CD3+ (Maino et al., 2007) und CD4+ T-Zellen (Steiner et al., 2010) beschrieben.

Konsistent mit einer erhöhten Zahl CD4+ T-Zellen fanden Müller et al. auch eine erhöhte CD4+/CD8+ Ratio (Müller et al., 1991). Dieses Ergebnis wurde von Sperner-Unterweger et al. bestätigt (Sperner-Unterweger et al., 1999). Die Veränderungen wurden als Aktivierung des zellulären Immunsystems interpretiert. Ein Befund der für Depression inzwischen weitgehend erhärtet ist (Zorrilla et al., 2001). Zwar zeigt sich in unserer Untersuchung ebenfalls eine Erhöhung des CD4+/CD8+ Ratio, jedoch durch eine Erniedrigung der CD8+ T-Zellen bedingt. Eine Erniedrigung der CD8+ T-Zellen ist konsistent mit zwei neueren Studien, die einmal eine Erniedrigung bei einem chronisch medizierten und einmal einem akuten unmedizierten Patientenkollektiv feststellten (Mazzarello et al., 2004; Baskak et al., 2008). Eine verminderte Aktivität dieser Zellpopulation ist beschrieben (Müller et al., 1987).

In Verlauf unserer Untersuchung kam es zu einem signifikanten Anstieg der CD8+ T-Zellen. Dieser Befund einhergehend mit einer Erniedrigung der CD4+/CD8+ Ratio wurde auch unter 3-monatiger Behandlung mit Olanzapin erhoben (Bilici et al., 2003). Die wiederholt beschriebene Erhöhung der CD19+ T-Zellen konnte in dieser Untersuchung reproduziert werden (Rothermundt et al., 1998; Maino et al., 2007; Steiner et al., 2010) .

Tabelle 14 zeigt eine Gegenüberstellung mit den Untersuchungen von Rudolf et al. an medizierten Patienten mit Schizophrenie und Bisset et al. an einem gesunden Kontrollkollektiv. Methoden und Materialien der beiden Studien waren mit unseren identisch: Vollblutanalyse mit Antikörpern, (T)Q-Prep Workstation und EPICS XL MCL von Beckman Coultern, Krefeld, Deutschland (Bisset et al., 2004; Rudolf et al., 2004).

Tabelle 14: Immunphänotyp im Vergleich zu anderen Studien mit identischen Methoden und Material.

Phänotyp	Rudolf et. al., 2004 ¹		Fries, 2010 ¹		Bisset et al., 2004 ²
	Patienten <i>n</i> = 31	Kontrollen <i>n</i> = 31	Patienten <i>n</i> = 39	Kontrollen <i>n</i> = 39	Kontrollen <i>n</i> = 70
CD3+	72.1 ± 7.4 (1207 ± 325)	73.5 ± 5.1 (1214 ± 294)	72.3 ± 6.0 (1306 ± 541)	72.8 ± 5.5 (1404 ± 471)	73.0 (54.9-84.0) 1075 (536-1787)
CD3+CD4+	47.6 ± 9.5 (770 ± 245)	48.8 ± 8.7 (809 ± 263)	48.7 ± 7.0 (885 ± 411)	45.6 ± 8.0 (876 ± 313)	48.0 (32.5-62.9) 691 (309-1139)
CD3+CD8+	21.5 ± 8.4 (361 ± 152)	21.5 ± 5.7 (352 ± 119)	21.3 (377 ± 151)	24.9 (486 ± 214)	23.2 (11.6-38.6) 347 (137-823)
CD4+ : CD8+	2.8 ± 1.9	2.4 ± 1.8	2.4 ± 0.8	2.0 ± 0.7	2.1 (1.0-5.0)
CD3+/CD25+	9.4 ± 3.9 (119 ± 67)	10.6 ± 3.9 (129 ± 54)	1.9 ± 0.6 (33 ± 17)	2.4 ± 1.1 (46 ± 26)	1.5 (0.5-6.0) 24 (7-94)
CD3+/HLA-DR+	2.5 ± 1.3 (33 ± 24)	2.9 ± 1.7 (35 ± 24)	2.4 ± 2.3 (47 ± 70)	1.8 ± 1.0 (35 ± 24)	3.7 (1.3-9.7) 61 (18-186)
CD3+/ (CD16+/CD56+)	12.1 ± 6.5 (215 ± 137)	9.4 ± 3.3 (156 ± 73)	10.9 ± 4.6 (194 ± 120)	13.4 ± 5.3 (257 ± 147)	11.7 (5.4-30.9) 184 (77-427)
CD3-/CD19+	12.5 ± 4.8 (208 ± 85)	14.1 ± 4.3 (228 ± 81)	14.2 ± 3.9 (254 ± 130)	12.1 ± 3.6 (229 ± 81)	10.7 (4.7-19.1) 170 (72-460)

¹ M ± SD, prozentuale Verteilung (Zellen/μl) ; ² Median (95% Referenzintervall).

Der Vergleich weist darauf hin, dass die beobachteten Effekte gering sind. Zudem sind die Veränderungen nicht spezifisch für Schizophrenie. Sowohl in Metaanalysen für Schizophrenie als auch für akuten Stress und Depression wurde als reliabler Befund einer Erhöhung des proinflammatorischen Zytokins IL-6 gefunden (Potvin et al., 2008;

Stephoe et al., 2007; Howren et al., 2009). Der Effekt von IL-6 auf die Proliferation und Differenzierung von B-Zellen und CD4+ T-Zellen ist gut belegt (Hirano et al., 1986; Dienz & Rincon, 2009). IL-6 wird hauptsächlich von aktivierten Makrophagen/Monozyten produziert, denen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Schizophrenie zukommen könnte (Drexhage et al., 2010).

Ein proportionaler Anstieg der B- und CD4+ T-Zellen neben einer Immunaktivierung (neutrophile Leukozytose einhergehend mit relativer Lymphozytopenie und Monozytopenie, proportionale Erhöhung von CD4/CD8 Ratio und aktivierten T-Zellen) charakterisieren das zelluläre Immunsystem der Depression. Die Abnahme der NK-Zellen und CD8+ T-Zellen wurde wiederholt als Antwort auf naturalistischen akuten/chronischen Stress gezeigt (Zorrilla et al., 2001). Steiner et al. fanden zudem eine positive Korrelation der B-Zellen mit freiem Cortisol (Steiner et al., 2010).

Insgesamt sprechen der potenzielle Einfluss von akutem und chronischem Stress, die Parallelen zu Depression sowie die Diskrepanz zu den Ergebnissen von Rudolf et al. gegen einen krankheitsspezifischen zellulären Immunphänotyp. Vielmehr sind die Befunde als Hinweis auf eine niedriggradige Inflammation zu interpretieren. Diese lässt sich in das monozytenvermittelte, proinflammatorische Modell der Schizophrenie integrieren (Meyer et al., 2011).

4.4 CD25+ T-Zellen korrelieren mit Positivsymptomatik

Die Analyse des Zusammenhangs von Lymphozyten und Monozyten mit den Subskalen der PANSS ergab den stärksten Zusammenhang für CD25+ T-Zellen und Positivsymptomatik. Basierend auf der Expression von CD25 (IL2-Rezeptor) wird die Fähigkeit der T-Zellen auf den Wachstumsfaktor IL-2 zu reagieren, geprüft. Es handelt sich um eine klassische Determinante der globalen T-Zell-Aktivierung. Kein Zusammenhang konnte für den Aktivierungsmarker HLADR (MHCII) festgestellt werden. Die CD25+ T-Zellen waren in der Patientengruppe erniedrigt, die HLADR+ T-Zellen waren ebenso wie die naiven/ Gedächtnis-T-Zellen unverändert.

Bisherige Studien berichten von einer signifikanten Erhöhung der CD25+ T-Zellen bei medizierten Patienten (Sasaki et al., 1994; Rothermundt et al., 1998; Drexhage et al., 2011). Sasaki et al. beobachteten einen Anstieg der CD25+ T-Zellen 4 Wochen nach Behandlungsbeginn (Sasaki et al., 1994). Ein Medikationseffekt kann deshalb nicht ausgeschlossen werden. Auf der eigenen Datengrundlage lässt sich die paradoxe Erniedrigung der CD25+ T-Zellen bei gleichzeitiger positiver Assoziation mit der Positivsymptomatik allerdings nicht klären.

Drexhage et al. zeigten in einer umfassenden Immunphänotypisierung von Patienten mit Schizophrenie, dass neben aktivierten CD25+ T-Zellen, proinflammatorischen Monozyten und Th17-Zellen auch die antiinflammatorischen CD4+CD25+FoxP3+ T-Zellen und IL4+ Lymphozyten erhöht waren. Der prozentuale Anteil der CD25+ T-Zellen korrelierte sowohl signifikant mit den prozentualen Anteilen der klassischen Th1- und Th17-Zellen als auch mit den CD4+CD25+FoxP3+ regulatorischen T-Zellen, nicht aber mit den Th2-Zellen. Die Autoren interpretieren die Daten als Kontrolle des Immunsystems im Rahmen einer Inflammation (Drexhage et al., 2011).

Im Gegensatz dazu fanden Sommershof et al. eine fast 50%-ige Reduktion der regulatorischen T-Zellen bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung. (Sommershof et al., 2009). Die Defizienz oder Dysfunktion der regulatorischen T-Zellen wird mit Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose in Verbindung gebracht (Costantino et al., 2008).

Unter Annahme eines antiinflammatorischen Effekts von Neuroleptika, sind weitere Untersuchungen von unmedizierten Patienten notwendig, um die Ergebnisse von Drexhage et al. zu klären. Der vorliegende Befund impliziert eine paranoide Subgruppe, die ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Faktoren aufweisen könnte.

4.5 CMV-positive schizophrene Subgruppe weist vermehrt depressive Symptomatik auf

4.5.1 Vergleich mit bisherigen Befunden

Bezogen auf Patienten und Kontrollen zusammen entsprach die Seroprävalenz von CMV (47%) in etwa der in der deutschen Bevölkerung (46%; Hecker et al., 2004). Von EBV (81%) war sie niedriger als in der Literatur berichtet (Ryan et al., 2010).

Es bestand weder für CMV noch für EBV ein Unterschied in der Infektionsrate zwischen Patienten und Kontrollen. Dieses Ergebnis bestätigt eine unlängst durchgeführte Studie unserer Arbeitsgruppe mit einem vergleichbaren schizophrenen Patientenkollektiv ($n = 31$, 36.5 ± 13.4 Jahre). Die Seroprävalenz unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollen (anti-CMV-IgG: 48.4 vs. 43.3 %, n.s.; anti-EBV-IgG: 90.3 vs. 86.6 %, n.s.; Krause et al., 2010). Im Gegensatz dazu zeigte ein vorausgegangener Vergleich zwischen 86 Patienten mit Schizophrenie und 85 Kontrollen eine signifikant höhere Seroprävalenz für CMV in der Patientengruppe ($p = 0.001$; Torrey et al., 2006).

Leweke et al. fanden in Serum und Liquor von noch unbehandelten Patienten mit Erstmanifestation signifikant höhere anti-CMV-IgG-Titer als bei Kontrollen. Anti-CMV-IgM- und anti-EBV-IgG-Titer unterschieden sich hingegen nicht zwischen den Gruppen (Leweke et al., 2004). Dickerson et al. beschrieben unter Medikation mit Valacyclovir eine Assoziation der Symptomreduktion mit Seropositivität für CMV (Dickerson et al., 2003). In einer doppelblinden Nachfolgestudie konnte der Befund jedoch nicht reproduziert werden (Dickerson et al., 2009). Die gleiche Arbeitsgruppe zeigte eine Assoziation von CMV mit dem Defizitsyndrom (Dickerson et al., 2006).

In der vorliegenden Studie war die Seropositivität für CMV innerhalb der Patienten-Gruppe mit der Ausprägung der depressiver Symptomatik assoziiert. Dies ist insofern bemerkenswert, dass der beschriebenen Erhöhung des anti-CMV-IgG Titers bei Schizophrenie eine Assoziation von CMV mit depressiver Symptomatik zu Grunde liegen könnte. Dem psychopathologischen Merkmal Depression kommt ein wichtiger Stellenwert zu. Gemessen mit der Rating Scale for Depression (HAM-D) leiden 28% der Patienten in der akuten schizophrenen Psychose unter einer Depression (Jäger et al., 2008) .

Vor dem Hintergrund einer unbekannten Ursache-Wirkungs-Beziehung eröffnen sich grob drei Interpretationsmöglichkeiten. So sollte in Betracht gezogen werden, dass bei schizophrenen Patienten keine direkte Beziehung zwischen CMV-Status und depressiver Symptomatik besteht. Die Assoziation könnte durch einen gemeinsamen Risikofaktor wie ein niedriger sozioökonomischer Status in der Kindheit vermittelt werden. Im Folgenden werden die Hypothesen diskutiert, dass der depressive Zustand eine höhere Infektionsrate begünstigt oder umgekehrt die CMV-spezifische Immunantwort Einfluss auf die depressive Symptomatik nehmen könnte.

4.5.2 Interpretation der vorliegenden Assoziation

4.5.2.1 Hypothese 1: Depressive Symptomatik verursacht stressvermittelt periodische CMV-Reaktivierungen

Es ist denkbar, dass bei schizophrenen Patienten mit ausgeprägter depressiver Symptomatik stressvermittelte, periodische Virusreaktivierungen im Laufe der Zeit zu einem Anstieg der virusspezifischen (Gedächtnis-) T-Zellen geführt haben könnten. Auch erhöhte anti-CMV-IgG-Titer sind in Richtung einer CMV-Reaktivierung durch Stress interpretiert worden (Stowe et al., 2001).

In der vorliegenden Untersuchung konnte allerdings kein Zusammenhang von Stress oder Cortisol mit Depression und Seropositivität für CMV gezeigt werden. Vermutlich hätte diese Fragestellung sensiblerer Methoden zur Messung von psychologischem Stress, neuroendokriner Stressantwort und klinischer Depression bedurft.

Zudem ergab der direkte Nachweis von CMV-DNA im Urin und EBV-DNA im Rachenspülwasser in der vorliegenden Studie keinen Anhalt auf eine erhöhte Virusreplikation. Es wurde nur in einer Probe CMV-DNA im Urin nachgewiesen. Dieses Ergebnis, ist konsistent mit den Beobachtungen von Stowe et al. In einer gesunden Kontrollgruppe ($n = 31$, Alter 25 – 55 Jahre) konnte mittels RT-PCR im Verlauf von 6 Monaten bei einer Nachweisgrenze von 2 – 10 Kopien in keiner der Urinproben CMV-DNA nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wurde im Verlauf von 6 Monaten bei 10 von 11 älteren Patienten (76 ± 5 Jahre) CMV-DNA gefunden (Stowe et al., 2007).

Ebenfalls bei älteren Menschen scheint Depression mit einer erniedrigten VZV-spezifischen Immunantwort assoziiert zu sein. Die Autoren schließen, dass Depression wie Stress zu einer Beeinträchtigung der virusspezifischen Immunantwort führen könnte (Irwin et al., 1998; Irwin et al., 2011). Dies steht in Widerspruch zu den vorliegenden Befunden, die keine erniedrigte CMV-spezifische Immunantwort zeigen konnten.

Miller et al. berichteten, dass in einer Gruppe von Patienten mit vorausgegangenem akuten Koronarsyndrom schwerere depressive Symptome mit höheren Raten von Seropositivität für latente Virusinfektionen (CMV, HSV, EBV) assoziiert wären (Miller et al., 2005). Vergleichbar beobachteten Uddin et al. signifikant höhere anti-CMV-IgG-Titer bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (Uddin et al., 2010).

In der vorliegenden Untersuchung gingen bei schizophrenen Patienten mit ausgeprägter depressiver Symptomatik erhöhte anti-CMV-Titer mit einer erhöhten virusspezifischen T-Zell-Antwort einher. Ein Anstieg der Virusreplikation gemessen am Nachweis von CMV-DNA konnte nicht beobachtet werden. Es lässt sich ableiten, dass der Assoziation von CMV und depressiver Symptomatik vermutlich weniger eine erhöhte Suszeptibilität durch eine (stressvermittelte) selektive CMV-spezifische Immundefizienz als eine höhere Exposition für CMV zu Grunde liegen könnte.

4.5.2.2 Hypothese 2: CMV-Infektion verursacht immunvermittelt depressive Symptomatik

Aktuelle Befunde stützen die Annahme, dass die CMV-spezifische Immunantwort depressive Symptome verstärken könnte. CMV wird als potenter Immunmodulator eine zentrale Rolle im Prozess der Immunalterung zugeschrieben (Pawelec et al.,

2009; Moss, 2010). Die umgekehrte CD4:CD8 Ratio, die bei sehr alten Menschen mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, wird durch eine Zunahme von CD8+ T-Zellen erklärt. Diese klonale Expansion zeichnet sich durch eine geringere Heterogenität und einen hohen Anteil dysfunktionaler CMV-spezifischer CD8+ T-Zellen aus (Khan et al., 2002; Hadrup et al., 2006). Die Akkumulation der CD8+ T-Zellen trägt durch eine höhere absolute INF- γ -Produktion zum proinflammatorischen Phänotyp bei, der bei älteren Menschen beobachtet wird (Almanzar et al., 2005). Unter Annahme eines solchen CMV-induzierten proinflammatorischen Status lässt sich nun das Krankheitsverhalten („sickness behavior“), ein inflammatorisches Modell der Depression erklären. Krankheitsverhalten ist durch Schwäche, Unwohlsein, Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Lethargie, verändertes Schlafverhalten, verringertes Interesse an der Umwelt und verringerte Nahrungsaufnahme gekennzeichnet. Während einer Infektion oder Entzündung werden diese Symptome neben INF- γ durch die proinflammatorischen Zytokine IL-1, TNF- α und IL-6 vermittelt (Dantzer et al., 2008).

Vor diesem Hintergrund haben Trzonkowski et al. eine kleine Gruppe depressiver älterer Patienten mit einer Kontrollgruppe gleichen Alters und Geschlechts verglichen. Die depressive Gruppe wies signifikant höhere anti-CMV-IgG-Titer sowie TNF- α - und IL-6-Spiegel auf als die Kontrollgruppe. Die erhöhten CMV-IgG-Titer korrelierten mit Cortisol, ACTH, IL-6 und NK-Zytotoxizität. Weiterhin berichteten die Autoren, dass die meisten Unterschiede bzgl. proinflammatorischer Immunveränderungen aufgehoben wurden, wenn die CMV-IgG-Titer in der Varianzanalyse berücksichtigt wurden. Dieses Ergebnis impliziert, dass bei den depressiven älteren Menschen eine vermehrte CMV-Exposition in der Vergangenheit zu einem proinflammatorischen Immunprofil geführt haben könnte (Trzonkowski et al., 2004). Weiterhin ist die ebenfalls von Trzonkowski et al. beobachtete insuffiziente Produktion von IL-10 und das dadurch verminderte INF- γ /IL-10 Verhältnis konsistent mit einem Th2- zu Th1-Shift (Schwarz et al., 2001).

In der explorativen Analyse der vorliegenden Studie konnte der direkte Einfluss von CMV auf die zelluläre Immunantwort allerdings nicht gezeigt werden. Im Hinblick auf künftige Studien lässt sich aber die Hypothese eines CMV-assoziierten proinflammatorischen Entzündungsstatus in einer schizophrenen Subgruppe mit depressiver Symptomatik aufstellen.

5 Schussfolgerungen und Ausblick

“Comparing the situation to that of studies of retardation in the nineteenth century, one must expect that further progress will be made only by attempting to define homogeneous subgroups, some of which have specific biological etiologies, and exploring the biological attributes of those subgroups.” (Zubin & Spring, 1977b)

Patienten mit Schizophrenie zeigen während der akuten Psychose proinflammatorische zelluläre Immunveränderungen. Diese sind vereinbar mit unspezifischen Befunden wie sie auch für Stress und Depression beschrieben sind.

Entgegen unserer Hypothese sind Exposition oder Suszeptibilität für CMV- und EBV-Infektionen in der Patientengruppe nicht höher als in der Kontrollgruppe.

Die Perceived Stress Skala hat sich als Maß für die krankheitsassoziierte Stresswahrnehmung bewährt. Abgesehen von der totalen Leukozytenzahl zeigte sie allerdings keine Korrelation zu den anderen biologischen Variablen insbesondere den virusspezifischen T-Zellen. Der Einfluss von psychologischem Stress auf den Immunstatus kann deshalb nicht abschließend beurteilt werden.

Als Alternative zur globalen Stresswahrnehmung scheint in künftigen Studien die differenzierte Erfassung akut-zeitlimitierter und chronischer Stressoren vielversprechend (z.B. Trier Social Stress Test, TSST bzw. Trier Inventory for Chronic Stress, TICS). Außerdem sollte die Komorbidität Depression erfasst werden (z.B. Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D).

Eine sekundäre, explorative Analyse innerhalb der Patientengruppe deutet auf unterschiedliche Immunprozesse in psychopathologischen Subgruppen hin.

Der CD3+CD25 Phänotyp zeigte den stärksten Zusammenhang mit der Positivsymptomatik. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass in einer Subgruppe mit paranoider Schizophrenie ein T-Zell-vermittelter proinflammatorischer Prozess ablaufen könnte.

Die Assoziation von Seropositivität für CMV mit depressiver Symptomatik liefert einen Hinweis auf eine schizophrene Subgruppe mit erhöhter Exposition und/oder Suszeptibilität. An anderer Stelle wurde bereits gezeigt, dass depressive Symptomatik neben proinflammatorischen Immunveränderungen auch mit CMV-Infektionen assoziiert scheint. Die weitere Charakterisierung einer schizophrenen Subgruppe mit ausgeprägter depressiver Symptomatik könnte so einen gezielteren Einsatz antiinflammatorischer Medikamente ermöglichen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Die aktuelle Auffassung von Schizophrenie als neuronale Entwicklungsstörung integriert prä- und perinatale Risikofaktoren in das Stress-Vulnerabilitäts-Modell der Krankheitsentstehung. Es wird vermutet, dass neuroendokrine und -immunologische Mechanismen zur Krankheitsdisposition und -ausbildung beitragen könnten. Die Psychoneuroimmunologie der akuten Psychose ist allerdings bisher noch weitgehend ungeklärt. Die Integration verschiedener Symptomdimensionen mit dem zellulären Immunphänotyp und der Infektionsrate mit Herpesviren trägt zur Charakterisierung des Immunsystems von Patienten mit Schizophrenie bei.

Methoden: In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie wurden unbehandelte Patienten während der akuten Exazerbation einer Schizophrenie ($n = 39$) und im Verlauf ($n = 25$) untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 39 freiwillige Probanden. Klinisch wurde die Psychopathologie mittels Perceived Stress und Positiv- und Negativ-Syndrom Skala erhoben. Parameter zur Charakterisierung des Immunsystems waren die allgemeine zelluläre Immunantwort (Lymphozyten, Aktivierte und Naive/ Gedächtnis-T-Zellen, Monozyten), virusspezifische Immunantwort (EBV-/ CMV-spezifische T-Zellen, anti-EBNA/ -CMV IgG), Virusinfektion (EBV-/ CMV-DNA) und neuroendokrine Stressantwort (Cortisol).

Ergebnisse: Der subjektive Stress korrelierte mit der Erkrankungsschwere (PSS x PANSS, $r = 0.46$, $p = 0.02$, $n = 25$). Eine Erhöhung der Granulozyten, Rauchen und subjektiver Stress erklärten die Variabilität in den Leukozyten besser als die Unterscheidung Patient oder Kontrolle ($F(4,51) = 11.2$, $p = 1 \cdot 10^{-6}$). In der Patientengruppe waren CD4⁺ T-Zellen und B-Zellen proportional erhöht (48.1 (10.0) vs. 46.5 (10.9) %, $p = 0.04$; resp. 13.9 (5.1) vs. 11.8 (4.1) %, $p = 0.01$), zytotoxische Lymphozyten erniedrigt (CD8⁺ T-Zellen: 21 (6.0) vs. 25 (6.1) %, $p = 0.005$; NK-Zellen: 10.2 (4.8) vs. 12.4 (7.3) %, $p = 0.04$); Kein Unterschied konnte bzgl. der virusspezifischen T-Zell-Antwort und Infektionsrate von CMV und EBV zwischen den Gruppen festgestellt werden. In der Patientengruppe fand sich eine Assoziation zwischen Positivsymptomatik und CD3⁺CD25⁺ T-Zellen ($F(1,25) = 5.95$, $p = 0.005$) sowie depressiver Symptomatik mit CMV-Seropositivität ($F(1,24) = 25.15$, $p = 4 \cdot 10^{-5}$).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Arbeit haben im wesentlichen drei Implikationen für die Psychoneuroimmunologie der Schizophrenie: (1) krankheits-assoziiertes Stress trägt zu einem proinflammatorischen zellulären Immunstatus bei, (2) eine weitere Charakterisierung der CD3⁺CD25⁺ T-Zellen könnte zur Aufklärung einer autoimmunen Prädisposition bei paranoider Schizophrenie beitragen, (3) der Zusammenhang zwischen Seropositivität für CMV und depressiver Symptomatik weist auf eine depressive Untergruppe mit erhöhter Suszeptibilität und/oder Exposition hin.

7 Literaturverzeichnis

- Abel, K M, O'Keane, V., & Murray, R. M. (1996). Enhancement of the prolactin response to d-fenfluramine in drug-naïve schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 168(1), 57-60.
- Achiron, A., Noy, S., Pras, E., Lereya, J., Hermesh, H., & Laor, N. (1994). T-cell subsets in acute psychotic schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 35(1), 27-31.
- Akhondzadeh, S., Tabatabaee, M., Amini, H., Ahmadi Abhari, S. A., Abbasi, S. H., & Behnam, B. (2007). Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research*, 90(1-3), 179-185.
- Albus, M., Ackenheil, M., Engel, R R, & Müller, F. (1982). Situational reactivity of autonomic functions in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 6(3), 361-370.
- Almanzar, G., Schwaiger, S., Jenewein, B., Keller, M., Herndler-Brandstetter, D., Würzner, R., Schönlitzer, D., et al. (2005). Long-term cytomegalovirus infection leads to significant changes in the composition of the CD8+ T-cell repertoire, which may be the basis for an imbalance in the cytokine production profile in elderly persons. *Journal of Virology*, 79(6), 3675-3683.
- Andreasen, N. C. (2004). *Brave New Brain: Conquering Mental Illness in the Era of the Genome* (New Ed.). Oxford Univ Pr.
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2010). 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: epidemiological evidence. *Clinical and Experimental Immunology*, 160(1), 120-124.
- Baiker, A., Haase, R., Eberle, J., Vizoso Pinto, M. G., Pfrepper, K.-I., Petrich, A., Deml, L., et al. (2010). Early detection of Varicella-Zoster virus (VZV)-specific T-cells before seroconversion in primary varicella infection: case report. *Virology Journal*, 7, 54.
- Bale, T. L., Baram, T. Z., Brown, A. S., Goldstein, J. M., Insel, T. R., McCarthy, M. M., Nemeroff, C. B., et al. (2010). Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biological Psychiatry*, 68(4), 314-319.
- Balu, D. T., & Coyle, J. T. (2011). Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 848-870.
- Baskak, S. C., Ozsan, H., Baskak, B., Devrimci Ozgüven, H., & Kinikli, G. (2008).

- Peripheral blood T-lymphocyte and T-lymphocyte subset ratios before and after treatment in schizophrenia patients not taking antipsychotic medication. *Türk Psikiyatri Dergisi = Turkish Journal of Psychiatry*, 19(1), 5-12.
- Bebbington, P. E., & Kuipers, E. (2007). Schizophrenia and Psychosocial Stresses. In: S. R. Hirsch & D. Weinberger (Hrsg.), *Schizophrenia*. Blackwell Science Ltd.
- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *The New England Journal of Medicine*, 358(1), 55-68.
- van Berckel, B. N., Bossong, M. G., Boellaard, R., Kloet, R., Schuitmaker, A., Caspers, E., Luurtsema, G., et al. (2008). Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 64(9), 820-822.
- Bilbo, S. D., & Schwarz, J. M. (2009). Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3, 14.
- Bilici, M., Tekelioğlu, Y., Efendioğlu, S., Ovali, E., & Ülgen, M. (2003). The influence of olanzapine on immune cells in patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27(3), 483-485.
- Bisset, L. R., Lung, T. L., Kaelin, M., Ludwig, E., & Dubs, R. W. (2004). Reference values for peripheral blood lymphocyte phenotypes applicable to the healthy adult population in Switzerland. *European Journal of Haematology*, 72(3), 203-212.
- Boksa, P. (2010). Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(6), 881-897.
- Bradley, A. J., & Dinan, T. G. (2010). A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4 Suppl), 91-118.
- Breier, A., Wolkowitz, O. M., Doran, A. R., Bellar, S., & Pickar, D. (1988). Neurobiological effects of lumbar puncture stress in psychiatric patients and healthy volunteers. *Psychiatry Research*, 25(2), 187-194.
- Brenner, K., Liu, A., Laplante, D. P., Lupien, S., Pruessner, J. C., Ciampi, A., Joobar, R., et al. (2009). Cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia: blunted, delayed, or normal? *Psychoneuroendocrinology*, 34(6), 859-868.
- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010a). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *The American Journal of Psychiatry*, 167(3), 261-280.

- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010b). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *The American Journal of Psychiatry*, 167(3), 261-280.
- Brown, A. S., Hooton, J., Schaefer, C. A., Zhang, H., Petkova, E., Babulas, V., Perrin, M., et al. (2004). Elevated Maternal Interleukin-8 Levels and Risk of Schizophrenia in Adult Offspring. *Am J Psychiatry*, 161(5), 889-895.
- Buka, S. L., Cannon, Tyrone D., Torrey, E. Fuller, & Yolken, Robert H. (2008). Maternal Exposure to Herpes Simplex Virus and Risk of Psychosis Among Adult Offspring. *Biological Psychiatry*, 63(8), 809-815.
- Büschen, J., Berger, G. E., Borgwardt, S. J., Aston, J., Gschwandtner, U., Pflueger, M. O., Kuster, P., et al. (2010). Pituitary volume increase during emerging psychosis. *Schizophrenia Research*.
- Calton, T., Ferriter, M., Huband, N., & Spandler, H. (2008). A systematic review of the Soteria paradigm for the treatment of people diagnosed with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(1), 181-192.
- Campe, H., Jaeger, G., Abou-Ajram, C., Nitschko, H., Griebel, M., Montoya, C., Klare, B., et al. (2003). Serial detection of Epstein-Barr virus DNA in sera and peripheral blood leukocyte samples of pediatric renal allograft recipients with persistent mononucleosis-like symptoms defines patients at risk to develop post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatric Transplantation*, 7(1), 46-52.
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080.
- Carlsson, M., & Carlsson, A. (1990). Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophrenia Bulletin*, 16(3), 425-432.
- CDC. (1997). 1997 revised guidelines for performing CD4+ T-cell determinations in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports / Centers for Disease Control*, 46(RR-2), 1-29.
- Cesková, E., Kaspárek, T., Zourková, A., & Prikryl, R. (2006). Dexamethasone suppression test in first-episode schizophrenia. *Neuro Endocrinology Letters*, 27(4), 433-437.
- Cohen, S., & Williamson, G. (1988). Perceived stress in a probability sample of the United States. *The social psychology of health: Claremont Symposium on*

- applied social psychology* (pp. 31-67).
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385-396.
- Costantino, C. M., Baecher-Allan, C., & Hafler, D. A. (2008). Multiple sclerosis and regulatory T cells. *Journal of Clinical Immunology*, 28(6), 697-706.
- Cotter, D., & Pariante, C. (2002). Stress and the progression of the developmental hypothesis of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 181(5), 363-365.
- Crucian, B. E., Stowe, Raymond P, Mehta, Satish K, Yetman, D. L., Leal, M. J., Quiriarte, H. D., Pierson, Duane L, et al. (2009). Immune status, latent viral reactivation, and stress during long-duration head-down bed rest. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 80(5 Suppl), A37-44.
- Cullberg, J., Mattsson, M., Levander, S., Holmqvist, R., Tomsmark, L., Elingfors, C., & Wieselgren, I.-M. (2006). Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish "Parachute Project" and two comparison groups. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(4), 274-281.
- Dalman, C., Allebeck, P., Gunnell, D., Harrison, G., Kristensson, K., Lewis, G., Lofving, S., et al. (2008). Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 165(1), 59-65.
- Dalmau, Josep, Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M. R., & Balice-Gordon, R. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurology*, 10(1), 63-74.
- Dalmau, Josep, Tüzün, E., Wu, H.-yan, Masjuan, J., Rossi, J. E., Voloschin, A., Baehring, J. M., et al. (2007). Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*, 61(1), 25-36.
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(1), 46-56.
- Deutsch, S. I., Mastropalo, J., Schwartz, B. L., Rosse, R. B., & Morihisa, J. M. (1989). A "glutamatergic hypothesis" of schizophrenia. Rationale for pharmacotherapy with glycine. *Clinical Neuropharmacology*, 12(1), 1-13.
- Dhabhar, F. S. (2000). Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity. The role of stress hormones and leukocyte trafficking. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 917, 876-893.
- Dhabhar, F. S., & McEwen, B. S. (1997). Acute stress enhances while chronic stress

- suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain, Behavior, and Immunity*, 11(4), 286-306.
- Dickerson, F. B., Boronow, J. J., Stallings, C. R., Origoni, A. E., & Yolken, Robert H. (2003). Reduction of symptoms by valacyclovir in cytomegalovirus-seropositive individuals with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2234-2236.
- Dickerson, F. B., Stallings, C. R., Boronow, J. J., Origoni, A. E., Sullens, A., & Yolken, Robert H. (2009). Double blind trial of adjunctive valacyclovir in individuals with schizophrenia who are seropositive for cytomegalovirus. *Schizophrenia Research*, 107(2-3), 147-149.
- Dickerson, F., Kirkpatrick, B., Boronow, J., Stallings, C., Origoni, A., & Yolken, R. (2006). Deficit schizophrenia: association with serum antibodies to cytomegalovirus. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 396-400.
- Dickman, D. K., & Davis, G. W. (2009). The schizophrenia susceptibility gene dysbindin controls synaptic homeostasis. *Science (New York, N.Y.)*, 326(5956), 1127-1130.
- Dienz, O., & Rincon, M. (2009). The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 130(1), 27-33.
- Dolder, C., Nelson, M., & Deyo, Z. (2008). Paliperidone for schizophrenia. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 65(5), 403-413.
- Doorduyn, J., de Vries, E. F. J., Willemsen, A. T. M., de Groot, J. C., Dierckx, R. A., & Klein, H. C. (2009). Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 50(11), 1801-1807.
- Dowd, J. B., Aiello, A E, & Alley, D. E. (2009). Socioeconomic disparities in the seroprevalence of cytomegalovirus infection in the US population: NHANES III. *Epidemiology and Infection*, 137(1), 58-65.
- Drexhage, R. C., van der Heul-Nieuwenhuijsen, L., Padmos, R. C., van Beveren, N., Cohen, D., Versnel, M. A., Nolen, W. A., et al. (2010). Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 13(10), 1369-1381.
- Drexhage, R. C., Hoogenboezem, T. A., Cohen, D., Versnel, M. A., Nolen, W. A., van

- Beveren, N. J. M., & Drexhage, H. A. (2011). An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 1-10.
- Eaton, W. W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C. Y., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2006). Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *American Journal of Psychiatry*, 163(3), 521.
- Ellison-Wright, I., Glahn, D. C., Laird, A. R., Thelen, S. M., & Bullmore, E. (2008). The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 165(8), 1015-1023.
- Ellman, L. M., Deicken, R. F., Vinogradov, S., Kremen, W. S., Poole, J. H., Kern, D. M., Tsai, W. Y., et al. (2010). Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophrenia Research*, 121(1-3), 46-54.
- Fan, X., Liu, E. Y., Freudenreich, O., Park, J. H., Liu, D., Wang, J., Yi, Z., et al. (2010). Higher white blood cell counts are associated with an increased risk for metabolic syndrome and more severe psychopathology in non-diabetic patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 118(1-3), 211-217.
- Farrell, R. A., Antony, D., Wall, G. R., Clark, D. A., Fisniku, L., Swanton, J., Khaleeli, Z., et al. (2009). Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. *Neurology*, 73(1), 32 -38.
- Fazzari, P., Paternain, A. V., Valiente, M., Pla, R., Luján, R., Lloyd, K., Lerma, J., et al. (2010). Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling. *Nature*, 464(7293), 1376-1380.
- Gaebel, W., & Zielasek, J. (2008). Ätiopathogenetische Konzepte und Krankheitsmodelle in der Psychiatrie. In H. J. Möller, G. Laux, & H.-P. Kapfhammer (Hrsg.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (4. Aufl., S. 29-54). Springer Berlin Heidelberg.
- Gilmore, J. H., & Jarskog, L. F. (1997). Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 24(3), 365-367.
- Grunder, G., Hippus, H., & Carlsson, Arvid. (2009). The “atypicality” of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov*, 8(3), 197-202.
- Hadrup, S. R., Strindhall, J., Køllgaard, T., Seremet, T., Johansson, B., Pawelec, G.,

- thor Straten, P., et al. (2006). Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 176(4), 2645-2653.
- Handel, Adam E, Williamson, A. J., Disanto, G., Handunnetthi, L., Giovannoni, Gavin, & Ramagopalan, Sreeram V. (2010). An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PloS One*, 5(9).
- Hanly, J. G., Urowitz, M. B., Sanchez-Guerrero, J., Bae, S. C., Gordon, C., Wallace, D. J., Isenberg, D., et al. (2007). Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis and Rheumatism*, 56(1), 265-273.
- Hardin, Jo (2009). Multiple Regression IV – R code Model Building. Abgerufen am 26.04.2011 unter <http://pages.pomona.edu/~jsh04747/courses/math158/multlin4.pdf>.
- Hecker, M., Qiu, D., Marquardt, K., Bein, G., & Hackstein, H. (2004). Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sanguinis*, 86(1), 41-44.
- Henneberg, A., Riedl, B., Dumke, H. O., & Kornhuber, H. H. (1990). T-lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 239(5), 283-284.
- Herbert, T. B., & Cohen, S. (1993a). Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, 113(3), 472-486.
- Herbert, T. B., & Cohen, S. (1993b). Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomatic medicine*, 55(4), 364.
- De Hert, M., van Winkel, R., Van Eyck, D., Hanssens, L., Wampers, M., Scheen, A., & Peuskens, J. (2006). Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, 2, 14.
- Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., Taga, T., Watanabe, Y., Matsuda, T., Kashiwamura, S., et al. (1986). Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*, 324(6092), 73-76.
- Hirsch, S., Bowen, J., Emami, J., Cramer, P., Jolley, A., Haw, C., & Dickinson, M. (1996). A one year prospective study of the effect of life events and medication

- in the aetiology of schizophrenic relapse. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 168(1), 49-56.
- Holt, R. I. G., Bushe, C., & Citrome, L. (2005). Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 19(6 Suppl), 56-65.
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549-562.
- Huttunen, M. O., & Niskanen, P. (1978). Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 35(4), 429-431.
- Ingram, G., Bugert, J. J., Loveless, S., & Robertson, N. P. (2010). Anti-EBNA-1 IgG is not a reliable marker of multiple sclerosis clinical disease activity. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 17(11), 1386-1389.
- Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187-193.
- Irwin, M. R., Levin, Myron J, Carrillo, C., Olmstead, R., Lucko, A., Lang, N., Caulfield, M. J., et al. (2011). Major depressive disorder and immunity to varicella-zoster virus in the elderly. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(4), 759-766.
- Irwin, M., Costlow, C., Williams, H., Artin, K. H., Chan, C. Y., Stinson, D. L., Levin, M J, et al. (1998). Cellular immunity to varicella-zoster virus in patients with major depression. *The Journal of Infectious Diseases*, 178 Suppl 1, S104-108.
- Ivarsson, S. A., Lernmark, B., & Svanberg, L. (1997). Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics*, 99(6), 800-803.
- Jäger, M., Riedel, M., Schmauss, M., Pfeiffer, H., Laux, Gerd, Naber, D., Gaebel, Wolfgang, et al. (2008). Depression during an acute episode of schizophrenia or schizophreniform disorder and its impact on treatment response. *Psychiatry Research*, 158(3), 297-305.
- Jansen, L. M., Gispen-de Wied, C C, & Kahn, R S. (2000). Selective impairments in the stress response in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 149(3), 319-325.
- Javitt, D C. (1987). Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *The Hillside Journal of Clinical Psychiatry*, 9(1), 12-35.
- Javitt, D C, & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 148(10), 1301-1308.
- Javitt, Daniel C. (2007). Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-

- aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *International Review of Neurobiology*, 78, 69-108.
- Jilek, S., Schluep, M., Meylan, P., Vingerhoets, F., Guignard, L., Monney, A., Kleeberg, J., et al. (2008). Strong EBV-specific CD8+ T-cell response in patients with early multiple sclerosis. *Brain*, 131(7), 1712.
- Juvonen, H., Reunanen, A., Haukka, J., Muhonen, M., Suvisaari, J., Arajärvi, R., Partonen, T., et al. (2007). Incidence of schizophrenia in a nationwide cohort of patients with type 1 diabetes mellitus. *Archives of General Psychiatry*, 64(8), 894-899.
- Kale, A., Naphade, N., Sapkale, S., Kamaraju, M., Pillai, A., Joshi, S., & Mahadik, S. (2010). Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Research*, 175(1-2), 47-53.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.
- Kentner, A. C., & Pittman, Q. J. (2010). Minireview: early-life programming by inflammation of the neuroendocrine system. *Endocrinology*, 151(10), 4602-4606.
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophrenia Research*, 106(2-3), 89-107.
- Khan, N., Shariff, N., Cobbold, M., Bruton, R., Ainsworth, J. A., Sinclair, A. J., Nayak, L., et al. (2002). Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 169(4), 1984-1992.
- Khashan, A. S., Abel, Kathryn M, McNamee, R., Pedersen, M. G., Webb, R. T., Baker, P. N., Kenny, L. C., et al. (2008). Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of General Psychiatry*, 65(2), 146-152.
- Kinney, D. K., Hintz, K., Shearer, E. M., Barch, D. H., Riffin, C., Whitley, K., & Butler, R. (2010). A unifying hypothesis of schizophrenia: abnormal immune system development may help explain roles of prenatal hazards, post-pubertal onset, stress, genes, climate, infections, and brain dysfunction. *Medical Hypotheses*, 74(3), 555-563.
- Kinney, D. K., Teixeira, P., Hsu, D., Napoleon, S. C., Crowley, D. J., Miller, A., Hyman,

- W., et al. (2009). Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin d deficiency and infections? *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 582-595.
- Kleinschmidt-DeMasters, B. K., & Gilden, D. H. (2001). The expanding spectrum of herpesvirus infections of the nervous system. *Brain Pathology*, 11(4), 440-451.
- Koponen, H., Rantakallio, Paula, Veijola, J., Jones, Peter, Jokelainen, J., & Isohanni, M. (2004). Childhood central nervous system infections and risk for schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(1), 9-13.
- Krause, D., Matz, J., Weidinger, E., Wagner, J., Wildenauer, A., Obermeier, M., Riedel, M., et al. (2010). The association of infectious agents and schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11(5), 739-743.
- Krause, D., Wagner, J., Matz, J., Weidinger, E., Obermeier, M., Riedel, M., Gruber, R., et al. (2012). Monocytic HLA DR antigens in schizophrenic patients. *Neuroscience Research*, 72(1), 87-93.
- Laan, W., Grobbee, D. E., Selden, J.-P., Heijnen, C. J., Kahn, René S, & Burger, H. (2010). Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(5), 520-527.
- Leask, S. J., Done, D. J., & Crow, T. J. (2002). Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 181, 387-392.
- Lehoux, C., Gobeil, M.-H., Lefèbvre, A.-A., Maziade, M., & Roy, M.-A. (2009). The Five-Factor Structure of the PANSS: A Critical Review of its Consistency Across Studies. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 3(2), 103-110.
- Leweke, F. M., Gerth, C. W., Koethe, D., Klosterkötter, J., Ruslanova, I., Krivogorsky, B., Torrey, E Fuller, et al. (2004). Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(1), 4-8.
- Li, L., Power, C., Kelly, S., Kirschbaum, C., & Hertzman, C. (2007). Life-time socio-economic position and cortisol patterns in mid-life. *Psychoneuroendocrinology*, 32(7), 824-833.
- Lieberman, J A, Kane, J. M., & Alvir, J. (1987). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 91(4), 415-433.
- Lincoln, T M, Peter, N., Schäfer, M., & Moritz, S. (2009). Impact of stress on paranoia:

- an experimental investigation of moderators and mediators. *Psychological Medicine*, 39(7), 1129-1139.
- Little, & Sunderland. (1998). Psychosis Secondary to Encephalitis and Encephalopathies. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 3(1), 4-11.
- Ludwig, A., & Hengel, H. (2009). Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 14(9), 26-32.
- Lünemann, J. D., Frey, O., Eidner, T., Baier, M., Roberts, S., Sashihara, J., Volkmer, R., et al. (2008). Increased frequency of EBV-specific effector memory CD8+ T cells correlates with higher viral load in rheumatoid arthritis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 181(2), 991-1000.
- Lünemann, J. D., Jelčić, I., Roberts, S., Lutterotti, A., Tackenberg, B., Martin, R., & Münz, C. (2008). EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2. *The Journal of Experimental Medicine*, 205(8), 1763-1773.
- Lünemann, J. D., Tintoré, M., Messmer, B., Strowig, T., Rovira, A., Perkal, H., Caballero, E., et al. (2010). Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 67(2), 159-169.
- Macdonald, E. M., Pica, S., McDonald, S., Hayes, R. L., & Baglioni, A. J., Jr. (1998). Stress and coping in early psychosis. Role of symptoms, self-efficacy, and social support in coping with stress. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 172(33), 122-127.
- Maes, M., Van Bockstaele, D. R., Gastel, A., Song, C., Schotte, C., Neels, H., DeMeester, I., et al. (1999). The effects of psychological stress on leukocyte subset distribution in humans: evidence of immune activation. *Neuropsychobiology*, 39(1), 1-9.
- Maes, M., Smith, R., & Scharpe, S. (1995). The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 20(2), 111-116.
- Maes, M., Scharpé, S., Meltzer, H. Y., Bosmans, E., Suy, E., Calabrese, J., & Cosyns, P. (1993). Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Research*, 49(1), 11-27.
- Maes, Michael. (2010). Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Progress in Neuro-*

- Maino, K. (2003). *Verlaufsuntersuchung zellulärer Immunparameter bei schizophrenen Patienten.*
- Maino, K., Gruber, R., Riedel, M., Seitz, N., Schwarz, Markus, & Müller, Norbert. (2007). T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment. *Psychiatry Research*, 152(2-3), 173-180.
- Malaspina, D., Corcoran, C., Kleinhaus, K. R., Perrin, M. C., Fennig, S., Nahon, D., Friedlander, Y., et al. (2008). Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. *BMC Psychiatry*, 8, 71.
- Malla, A K, Cortese, L., Shaw, T. S., & Ginsberg, B. (1990). Life events and relapse in schizophrenia. A one year prospective study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 25(4), 221-224.
- Masserini, C., Vita, A., Basile, R., Morselli, R., Boato, P., Peruzzi, C., Pugnetti, L., et al. (1990). Lymphocyte subsets in schizophrenic disorders. Relationship with clinical, neuromorphological and treatment variables. *Schizophrenia Research*, 3(4), 269-275.
- Maxeiner, H.-G., Rojewski, M. T., Schmitt, A., Tumani, H., Bechter, K., & Schmitt, M. (2009). Flow cytometric analysis of T cell subsets in paired samples of cerebrospinal fluid and peripheral blood from patients with neurological and psychiatric disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(1), 134-142.
- Mazzarello, V., Cecchini, A., Fenu, G., Rassu, M., Dessy, L. A., Loretto, L., & Montella, A. (2004). Lymphocytes in schizophrenic patients under therapy: serological, morphological and cell subset findings. *Italian Journal of Anatomy and Embryology = Archivio Italiano Di Anatomia Ed Embriologia*, 109(3), 177-188.
- McAllister, C. G., Rapaport, M H, Pickar, D., & Paul, S. M. (1989). Effects of short-term administration of antipsychotic drugs on lymphocyte subsets in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 46(10), 956-957.
- McAllister, C. G., Rapaport, M H, Pickar, D., Podruchny, T. A., Christison, G., Alphs, L. D., & Paul, S. M. (1989). Increased numbers of CD5+ B lymphocytes in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 46(10), 890-894.
- Mednick, S. A., Huttunen, M. O., & Machón, R. A. (1994). Prenatal influenza infections and adult schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(2), 263-267.
- Meyer, U., & Feldon, J. (2010). Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 90(3), 285-326.
- Meyer, U., Schwarz, Markus J, & Müller, Norbert. (2011). Inflammatory processes in

- schizophrenia: A promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacology & Therapeutics*, 132(1), 96-110.
- Miller, Gregory E, Freedland, K. E., Duntley, S., & Carney, R. M. (2005). Relation of depressive symptoms to C-reactive protein and pathogen burden (cytomegalovirus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus) in patients with earlier acute coronary syndromes. *The American Journal of Cardiology*, 95(3), 317-321.
- Modrow, S., Falke, D., Truyen, U., & Schlätzl, H. (2010). Viren mit doppelsträngigem DNA-Genom. *Molekulare Virologie*, 461–634.
- Möller, H.-J., Müller, W. E., & Volz, H.-P. (2000). *Psychopharmakotherapie. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis* (2. Aufl.). Kohlhammer.
- Möller, H.-J. (2009). Standardised rating scales in psychiatry: methodological basis, their possibilities and limitations and descriptions of important rating scales. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 10(1), 6-26.
- Morgan, C., & Fisher, H. (2007). Environment and Schizophrenia: Environmental Factors in Schizophrenia: Childhood Trauma—A Critical Review. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 3 -10.
- Moritz, Steffen, Burnette, P., Sperber, S., Köther, U., Hagemann-Goebel, M., Hartmann, M., & Lincoln, Tania M. (2010). Elucidating the Black Box From Stress To Paranoia. *Schizophrenia Bulletin*.
- Mortensen, Preben B, Pedersen, C. B., Hougaard, D. M., Nørgaard-Petersen, B., Mors, Ole, Børghlum, A. D., & Yolken, Robert H. (2010). A Danish National Birth Cohort study of maternal HSV-2 antibodies as a risk factor for schizophrenia in their offspring. *Schizophrenia Research*, 122(1-3), 257-263.
- Moss, P. (2010). The emerging role of cytomegalovirus in driving immune senescence: a novel therapeutic opportunity for improving health in the elderly. *Current Opinion in Immunology*, 22(4), 529-534.
- Müller, N, Ackenheil, M., Eckstein, R., Hofschuster, E., & Mempel, W. (1987). Reduced suppressor cell function in psychiatric patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 496, 686-690.
- Müller, N, Ackenheil, M., Hofschuster, E., Mempel, W., & Eckstein, R. (1991). Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Research*, 37(2), 147-160.
- Müller, N, Hofschuster, E., Ackenheil, M., & Eckstein, R. (1993). T-cells and

- psychopathology in schizophrenia: relationship to the outcome of neuroleptic therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87(1), 66-71.
- Muller, N., & Schwarz, M. (2006). Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission. *Neurotoxicity Research*, 10(2), 131-148.
- Müller, Norbert, & Schwarz, Markus J. (2008). A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelins dichotomy: schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258 Suppl 2, 97-106.
- Müller, Norbert, & Schwarz, Markus J. (2010). Immune System and Schizophrenia. *Current immunology reviews*, 6(3), 213-220.
- Müller, Norbert, Krause, D., Dehning, S., Musil, R., Schennach-Wolff, R., Obermeier, M., Möller, H.-J., et al. (2010). Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophrenia Research*.
- Müller, Norbert, Riedel, M., Scheppach, C., Brandstätter, B., Sokullu, S., Krampe, K., Ulmschneider, M., et al. (2002). Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 159(6), 1029-1034.
- Myin-Germeys, I., & van Os, Jim. (2007a). Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clinical Psychology Review*, 27(4), 409-424.
- Myin-Germeys, I., & van Os, Jim. (2007b). Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clinical Psychology Review*, 27(4), 409-424.
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 13(10), 1161-1169.
- Niwa, M., Kamiya, A., Murai, R., Kubo, K.-ichiro, Gruber, A. J., Tomita, K., Lu, L., et al. (2010). Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits. *Neuron*, 65(4), 480-489.
- Norman, R. M. G., Malla, Ashok K, McLean, T. S., McIntosh, E. M., Neufeld, R. W. J., Voruganti, L. P., & Cortese, L. (2002). An evaluation of a stress management program for individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 58(2-3), 293-303.
- Norman, R. M., & Malla, A K. (1991). Subjective stress in schizophrenic patients. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 26(5), 212-216.
- Norman, R. M., & Malla, A K. (1993). Stressful life events and schizophrenia. I: A review

- of the research. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 162, 161-166.
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin*, 10(2), 300-312.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., Ventura, J., Gitlin, M., Snyder, K. S., Mintz, J., & Bartzokis, G. (1994). The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 382, 58-64.
- van Os, J, & Selten, J. P. (1998). Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 172, 324-326.
- van Os, J, Schwartz, J. E., Stone, A. A., & Delespaul, P. A. (2001). Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 58(12), 1137-1144.
- Pariante, C. M. (2008). Pituitary volume in psychosis: the first review of the evidence. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 22(2 Suppl), 76-81.
- Parry, H., Cohen, S., Schlarb, J. E., Tyrrell, D. A., Fisher, A., Russell, M. A., & Jarvis, M. J. (1997). Smoking, alcohol consumption, and leukocyte counts. *American Journal of Clinical Pathology*, 107(1), 64-67.
- Patterson, P. H. (2009). Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behavioural Brain Research*, 204(2), 313-321.
- Pawelec, G., Derhovanessian, E., Larbi, A., Strindhall, J., & Wikby, A. (2009). Cytomegalovirus and human immunosenescence. *Reviews in Medical Virology*, 19(1), 47-56.
- Phillips, L. J., Francey, S. M., Edwards, J., & McMurray, N. (2007). Stress and psychosis: towards the development of new models of investigation. *Clinical Psychology Review*, 27(3), 307-317.
- Printz, D. J., Strauss, D. H., Goetz, R., Sadiq, S., Malaspina, D., Krolewski, J., & Gorman, J M. (1999). Elevation of CD5+ B lymphocytes in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46(1), 110-118.
- Prüss, H., Dalmau, J., Arolt, V., & Wandinger, K. P. (2010). Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. *Der Nervenarzt*, 81(4), 396–408.
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1554-1565.
- Ramagopalan, S V, Handel, A E, Giovannoni, G, Rutherford Siegel, S., Ebers, G. C., & Chaplin, G. (2011). Relationship of UV exposure to prevalence of multiple

- sclerosis in England. *Neurology*, 76(16), 1410-1414.
- Rantakallio, P, Jones, P, Moring, J., & Von Wendt, L. (1997). Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: a 28-year follow-up. *International Journal of Epidemiology*, 26(4), 837-843.
- Rapaport, Mark Hyman, Delrahim, K. K., Bresee, C. J., Maddux, R. E., Ahmadpour, O., & Dolnak, D. (2005). Celecoxib augmentation of continuously ill patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57(12), 1594-1596.
- Rappard, F., & Müller, Norbert. (2004). Celecoxib add-on therapy does not have beneficial antipsychotic effects over risperidone alone in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 29(S1), S183-S242.
- Read, J., van Os, J, Morrison, A. P., & Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(5), 330-350.
- Riedel, M., Spellmann, I., Schwarz, Markus J, Strassnig, M., Sikorski, C., Möller, H.-J., & Müller, Norbert. (2007). Decreased T cellular immune response in schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research*, 41(1-2), 3-7.
- Ripke, S., Sanders, A. R., Kendler, K. S., Levinson, D. F., Sklar, P., Holmans, P. A., Lin, D.-Y., et al. (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nature Genetics*, 43(10), 969-976.
- Rothermundt, M, Arolt, V, Weitzsch, C., Eckhoff, D., & Kirchner, H. (1998). Immunological dysfunction in schizophrenia: a systematic approach. *Neuropsychobiology*, 37(4), 186-193.
- Rothermundt, Matthias, & Arolt, Volker. (2007). Schizophrenia and Immunity. *Psychoneuroimmunology*. 4. Aufl., S. 563-577. Burlington: Academic Press.
- Rudolf, S., Schlenke, P., Broocks, A., Peters, M., Rothermundt, Matthias, Arolt, Volker, & Kirchner, Holger. (2004). Search for atypical lymphocytes in schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 5(1), 33-37.
- Ryan, K., Ray, C. G., Ahmad, N., Drew, W. L., & Plorde, J. (2010). Herpesviruses. *Sherrie Medical Microbiology, Fifth Edition* (5th ed., pp. 247-270). McGraw-Hill Medical.
- Ryan, M. C. M., Collins, Patrick, & Thakore, Jogin H. (2003). Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(2), 284-289.
- Sapolsky, R. M. (2004). *Why Zebras Don't Get Ulcers, Third Edition*. Holt Paperbacks.

- Sasaki, T., Nanko, S., Fukuda, R., Kawate, T., Kunugi, H., & Kazamatsuri, H. (1994). Changes of immunological functions after acute exacerbation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 35(3), 173-178.
- Schattner, A., Cori, Y., Hahn, T., & Sirota, P. (1996). No evidence for autoimmunity in schizophrenia. *Journal of Autoimmunity*, 9(5), 661-666.
- Schedlowski, M., Jacobs, R., Stratmann, G., Richter, S., Hädicke, A., Tewes, U., Wagner, T. O., et al. (1993). Changes of natural killer cells during acute psychological stress. *Journal of Clinical Immunology*, 13(2), 119-126.
- Schnabel, B., Schmidmaier, R., Franke, D., Emmerich, B., & Straka, C. (2006). Correlation of residual leukocyte subsets with neutropenic fever during severe leukopenia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Cytotherapy*, 8(5), 473-479.
- Schwarz, M J, Chiang, S., Müller, N., & Ackenheil, M. (2001). T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 15(4), 340-370.
- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychological bulletin*, 130(4), 601–630.
- Shi, L., Fatemi, S. H., Sidwell, R. W., & Patterson, P. H. (2003). Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(1), 297-302.
- Shirts, B. H., Prasad, K. M., Pogue-Geile, M. F., Dickerson, F., Yolken, Robert H, & Nimgaonkar, V. L. (2008). Antibodies to cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus 1 associated with cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 106(2-3), 268-274.
- Smith, S. E. P., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K., & Patterson, P. H. (2007). Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(40), 10695-10702.
- Sommershof, A., Aichinger, H., Engler, H., Adenauer, H., Catani, C., Boneberg, E. M., Elbert, T., et al. (2009). Substantial reduction of naïve and regulatory T cells following traumatic stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(8), 1117–1124.
- Sorrells, S. F., & Sapolsky, R. M. (2007). An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(3), 259-272.
- Spelman, L. M., Walsh, P. I., Sharifi, N., Collins, P, & Thakore, J H. (2007). Impaired

- glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 24(5), 481-485.
- Sperner-Unterweger, B., Whitworth, A., Kemmler, G., Hilbe, W., Thaler, J., Weiss, G., & Fleischhacker, W. W. (1999). T-cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naïve first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 38(1), 61-70.
- St Clair, D., Xu, M., Wang, P., Yu, Y., Fang, Y., Zhang, F., Zheng, X., et al. (2005). Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 294(5), 557-562.
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, Jeffrey A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 188, 510-518.
- Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., et al. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 744–747.
- Steiner, I., Kennedy, P. G. ., & Pachner, A. R. (2007). The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *The Lancet Neurology*, 6(11), 1015–1028.
- Steiner, J., Jacobs, Roland, Panteli, B., Brauner, M., Schiltz, K., Bahn, S., Herberth, M., et al. (2010). Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.
- Stephoe, A., Gylfe, A., Shamaei-Tousi, A., Bergstrom, S., & Henderson, B. (2009). Pathogen burden and cortisol profiles over the day. *Epidemiology and Infection*, 137(12), 1816-1824.
- Stojanovich, L., Zandman-Goddard, G., Pavlovich, S., & Sikanich, N. (2007). Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 6(6), 421-426.
- Stowe, R P, Mehta, S K, Ferrando, A. A., Feedback, D. L., & Pierson, D L. (2001). Immune responses and latent herpesvirus reactivation in spaceflight. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 72(10), 884-891.
- Stowe, Raymond P, Kozlova, E. V., Yetman, D. L., Walling, D. M., Goodwin, J. S., & Glaser, R. (2007). Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. *Experimental Gerontology*, 42(6), 563-570.
- Susser, E S, & Lin, S. P. (1992). Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch

- Hunger Winter of 1944-1945. *Archives of General Psychiatry*, 49(12), 983-988.
- Suvisaari, J., Mautemps, N., Haukka, J., Hovi, T., & Lönnqvist, J. (2003). Childhood central nervous system viral infections and adult schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1183-1185.
- Takahashi, T., Suzuki, M., Velakoulis, D., Lorenzetti, V., Soulsby, B., Zhou, S.-Y., Nakamura, K., et al. (2009). Increased pituitary volume in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 108(1-3), 114-121.
- Theodoropoulou, S., Spanakos, G., Baxevas, C. N., Economou, M., Gritzapis, A. D., Papamichail, M. P., & Stefanis, C. N. (2001). Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 47(1), 13-25.
- Torrey, E Fuller, & Yolken, Robert H. (2003). Toxoplasma gondii and schizophrenia. *Emerging Infectious Diseases*, 9(11), 1375-1380.
- Torrey, E Fuller, & Yolken, Robert H. (2007). Schizophrenia and toxoplasmosis. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 727-728.
- Torrey, E Fuller, Leweke, M. F., Schwarz, Markus J, Mueller, N., Bachmann, S., Schroeder, J., Dickerson, F., et al. (2006). Cytomegalovirus and schizophrenia. *CNS Drugs*, 20(11), 879-885.
- Trzonkowski, P., Myśliwska, J., Godlewska, B., Szmit, E., Łukaszuk, K., Wieckiewicz, J., Brydak, L., et al. (2004). Immune consequences of the spontaneous pro-inflammatory status in depressed elderly patients. *Brain, Behavior, and Immunity*, 18(2), 135-148.
- Uddin, M., Aiello, Allison E, Wildman, D. E., Koenen, K. C., Pawelec, G., de Los Santos, R., Goldmann, E., et al. (2010). Epigenetic and immune function profiles associated with posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(20), 9470-9475.
- van Venrooij, J. A. E. M., Fluitman, S. B. A. H. A., Lijmer, J. G., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., Westenberg, H. G. M., Kahn, René S, et al. (2010). Impaired Neuroendocrine and Immune Response to Acute Stress in Medication-Naive Patients With a First Episode of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*.
- Ventura, J., Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Hardesty, J. P., & Mintz, J. (2000). Life events can trigger depressive exacerbation in the early course of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(1), 139-144.
- Verdoux, H., Geddes, J. R., Takei, N., Lawrie, S. M., Bovet, P., Eagles, J. M., Heun, R.,

- et al. (1997). Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *The American Journal of Psychiatry*, 154(9), 1220-1227.
- Walker, E., Mittal, V., & Tessner, K. (2008). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 4, 189-216.
- Walker, E., Shapiro, D., Esterberg, M., & Trotman, H. (2010). Neurodevelopment and Schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science*, 19(4), 204 -208.
- Ward, K. N., Andrews, N. J., Verity, C. M., Miller, E., & Ross, E. M. (2005). Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Archives of Disease in Childhood*, 90(6), 619-623.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660-669.
- Weiser, M., Werbeloff, N., Levine, A., Livni, G., Schreiber, S., Halperin, D., Yoffe, R., et al. (2010). CNS infection in childhood does not confer risk for later schizophrenia: A case-control study. *Schizophrenia Research*, 124(1-3), 231-235.
- Wilke, I., Arolt, V., Rothermundt, M., Weitzsch, C., Hornberg, M., & Kirchner, H. (1996a). Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246(5), 279-284.
- Wilke, I., Arolt, V., Rothermundt, M., Weitzsch, C., Hornberg, M., & Kirchner, H. (1996b). Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246(5), 279-284.
- Winter, C., Djodari-Irani, A., Sohr, R., Morgenstern, R., Feldon, J., Juckel, G., & Meyer, U. (2009). Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 12(4), 513-524.
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), 663-667.
- Yolken, R. (2004). Viruses and schizophrenia: a focus on herpes simplex virus. *Herpes: The Journal of the IHMF*, 11 Suppl 2, 83A-88A.
- Yolken, R H, & Torrey, E F. (2008). Are some cases of psychosis caused by microbial

- agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry*, 13(5), 470-479.
- Yolken, Robert H, Torrey, E Fuller, Lieberman, Jeffrey A, Yang, S., & Dickerson, F. B. (2011). Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. *Schizophrenia Research*.
- Zeileis, Achim (2009). Multivariate Verfahren 2 (Vertiefungskurs 4). Abgerufen am 26.04.2011 unter <http://statmath.wu.ac.at/courses/multverf2/>.
- Ziegler-Heitbrock, L., Ancuta, P., Crowe, S., Dalod, M., Grau, V., Hart, D. N., Leenen, P. J. M., et al. (2010). Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*.
- Zorrilla, E. P., Cannon, T D, Gur, R. E., & Kessler, J. (1996). Leukocytes and organ-nonspecific autoantibodies in schizophrenics and their siblings: markers of vulnerability or disease? *Biological Psychiatry*, 40(9), 825-833.
- Zorrilla, E. P., Luborsky, L., McKay, J. R., Rosenthal, R., Houldin, A., Tax, A., McCorkle, R., et al. (2001). The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 15(3), 199-226.
- Zorrilla, E., Luborsky, L., McKay, J., Rosenthal, R., Houldin, A., Tax, A., McCorkle, R., et al. (2001). The relationship of depression and stressors to immunological assays: A meta-analytic review. *BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY*, 15(3), 199-226.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability--a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103-126.
- Zuckerman, L., & Weiner, I. (2005). Maternal immune activation leads to behavioral and pharmacological changes in the adult offspring. *Journal of Psychiatric Research*, 39(3), 311-323.

8 Anhang

8.1 Klinische Charakteristika der Patienten

ID	Alter	Geschlecht	Diagnose (ICD10)	Episode	PANSS V0	PANSS V1	CGI V0	CGI V1
2	19	m	20.0	2	117	83	6	5
3	41	m	20.0	6	68	52	5	4
4	44	m	20.0	2	77	33	6	4
5	29	w	20.0	5	69	42	5	3
6	37	m	25.9	1	85	-	6	5
7	35	w	20.0	5	104	79	6	4
12	29	w	20.0	1	82	58	6	3
13	28	m	20.1	1	108	-	6	6
14	25	m	23.1	1	62	-	6	-
16	19	w	23.1	1	80	-	6	-
17	48	m	20.0	3	85	-	6	-
21	20	m	20.0	1	104	58	7	3
23	30	w	20.0	3	75	44	6	3
27	26	w	20.0	2	94	60	6	3
28	34	m	20.0	3	66	-	5	-
31	26	m	20.0	1	91	85	6	6
32	25	m	23.0	1	80	-	6	-
33	23	m	20.0	3	81	54	6	4
35	23	m	20.0	1	87	-	6	5
36	40	w	20.0	1	99	74	6	4
37	40	w	20.0	2	105	-	6	-
40	24	m	20.0	3	-	-	5	-
41	51	w	20.0	1	117	-	6	-
44	39	m	20.0	7	112	72	6	4
45	45	w	20.0	1	115	38	6	3
46	39	m	20.0	2	100	-	5	-
53	16	w	25.1	1	74	-	4	-
55	23	w	25.2	1	86	-	5	-
57	29	w	20.0	1	102	39	6	3
58	43	m	20.0	1	81	43	5	3
61	52	w	20.0	1	86	-	6	-
62	58	w	25.1	3	87	84	5	4
70	37	w	20.0	1	77	78	6	6
72	46	m	20.0	3	102	94	6	5
74	19	m	20.0	1	56	83	6	5
76	31	w	20.0	1	126	76	6	3
78	31	w	23.0	1	47	-	6	-
79	27	m	20.6	1	80	66	6	5
83	44	m	20.0	2	-	-	7	-

8.2 Perceived Stress Scale (Deutsche Version)

- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385-396.
- Übersetzung durch Carolin Renz (2008)

Kodieren Sie: 0 = niemals 3 = ziemlich häufig
 1 = fast nie 4 = sehr häufig
 2 = manchmal

1. Wie oft waren Sie im letzten Monat aufgebracht, weil etwas Unerwartetes passiert ist? ☐
2. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, nicht in der Lage zu sein zentrale Dinge in Ihrem Leben zu kontrollieren? ☐
3. Wie oft fühlten Sie sich im letzten Monat nervös und gestresst? ☐
4. Wie oft konnten Sie im vergangenen Monat erfolgreich mit alltäglichen Problemen und Ärgernissen umgehen? ☐
5. Wie oft hatten Sie im vergangenen Monat das Gefühl, dass Sie erfolgreich mit wichtigen Veränderungen in Ihrem Leben zurechtkommen? ☐
6. Wie oft fühlten Sie sich im letzten Monat zuversichtlich hinsichtlich Ihrer Fähigkeit mit Ihren persönlichen Problemen umzugehen? ☐
7. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich Dinge in Ihrem Sinn entwickeln? ☐
8. Wie oft haben Sie im letzten Monat festgestellt, dass Sie mit anstehenden Aufgaben nicht zurechtkommen? ☐
9. Wie oft sind Sie im letzten Monat in der Lage gewesen Ärgernisse in Ihrem Leben unter Ihre Kontrolle zu bringen? ☐
10. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass Sie alles im Griff haben? ☐
11. Wie oft waren Sie im letzten Monat wütend über Dinge, die passiert sind, die jenseits Ihrer Kontrolle lagen? ☐
12. Wie oft haben Sie im letzten Monat bemerkt, dass Sie über Dinge nachdenken, die Sie erledigen müssen? ☐
13. Wie oft konnten Sie im letzten Monat bestimmen, wie Sie Ihre Zeit verbringen? ☐
14. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich Schwierigkeiten so stark anhäuferten, dass Sie sie nicht bewältigen konnten? ☐

8.3 Zellulärer Immunstatus

8.3.1 Gruppenvergleich bei Erstuntersuchung (V0)

Phänotyp	Absolute Zellzahl (Zellen/μl)					Prozentuale Verteilung						
	Patienten	<i>n</i>	Kontrollen	<i>n</i>	p-Wert	*	Patienten	<i>n</i>	Kontrollen	<i>n</i>	p-Wert	*
<u>Lymphozyten</u>	1714 (737)	39	1877 (632)	39	0.1648		24.2 (16.4)	39	34.3 (9.9)	39	0.0003	***
CD3+	1216 (598)	39	1278 (405)	39	0.2247		72.0 (6.7)	39	72.4 (6.6)	39	0.7643	
CD3+/CD4+	807 (511)	39	804 (222)	39	0.795		48.1 (10.0)	39	46.5 (10.9)	39	0.0367	*
CD3+/CD8+	343 (143)	39	447 (217)	39	0.0156	*	21 (6.0)	39	25 (6.1)	39	0.0051	**
CD3+/CD4+ : CD3+/CD8+	2.5 (1.1)	39	1.8 (0.9)	39	0.0067	**	2.5 (1.1)	39	1.8 (0.9)	39	0.0068	**
CD3+/CD45RO+	582 (428)	38	725 (332)	38	0.1639		38.3 (13.8)	38	41.2 (10.3)	38	0.5748	
CD3+/CD45RA+	648 (382)	37	774 (517)	38	0.227		43.7 (18.4)	37	46.9 (13.7)	38	0.8529	
CD3+/CD25+	30 (21)	39	41 (27)	39	0.0223	*	1.8 (0.9)	39	2.1 (1.4)	39	0.0205	*
CD3+/HLA-DR+	29 (26.5)	39	30 (34)	38	0.8504		1.9 (1.8)	39	1.6 (1.2)	38	0.4504	
CD3-/(CD16+/CD56+)	168 (121)	39	247 (132)	39	0.0075	**	10.2 (4.8)	39	12.4 (7.3)	39	0.0390	*
CD3-/CD19+	224 (104)	39	232 (105)	39	0.7911		13.9 (5.1)	39	11.8 (4.1)	39	0.0137	*
<u>Monozyten</u>	493 (238)	39	411 (138)	39	0.0125	*	6.9 (3.1)	39	7.5 (1.9)	39	0.7077	
CD14+/CD16+	29 (17)	37	25 (16)	39	0.3411		5.4 (3)	37	5.4 (2.4)	39	0.9793	
CD14++	413 (183)	39	347 (147)	39	0.0196	*	88.1 (4.9)	39	87.3 (5.4)	39	0.2737	
CD14+/CD16+ : CD14++	0.06 (0.04)	37	0.06 (0.03)	39	0.9666		0.06 (0.04)	37	0.06 (0.03)	39	0.9666	
CD14+/HLA-DR+	439 (208)	38	342 (106)	39	0.0316	*	91.5 (6.5)	38	87.4 (14)	39	0.0850	

Absolute Zellzahl (Zellen/μl) und prozentuale Verteilung von Lymphozyten und Monozyten im peripheren Blut. Univariater Gruppenvergleich von Patienten und Kontrollen bei Erstuntersuchung. Angegeben sind Median (Interquartilsabstand), Stichprobengröße und p-Wert des zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummen-Tests.

8.3.2 Gruppenvergleich bei Zweituntersuchung (V1)

Phänotyp	Absolute Zellzahl (Zellen/μl)					Prozentuale Verteilung				
	Patienten	<i>n</i>	Kontrollen	<i>n</i>	p-Wert *	Patienten	<i>n</i>	Kontrollen	<i>n</i>	p-Wert *
Lymphozyten	1894 (710)	24	1783 (644)	32	0.4172	29.6 (9.2)	24	28.3 (8.3)	33	0.5231
CD3+	1391 (582)	24	1215 (502)	32	0.2193	75.9 (6.5)	24	72.5 (10.7)	33	0.2193
CD3+/CD4+	937 (412)	24	784 (267)	32	0.0217 *	52.1 (7.0)	24	46.4 (11.3)	33	0.0217 *
CD3+/CD8+	430 (153)	24	421 (243)	32	0.5716	23.6 (6.7)	24	24.2 (6.1)	33	0.5716
CD3+/CD4+ : CD3+/CD8+	2.15 (0.58)	24	1.9 (0.75)	32	0.0906	2.2 (0.6)	24	1.9 (0.7)	33	0.1106
CD3+/CD45RO+	718 (369)	24	692 (383)	32	0.862	39.3 (11.7)	24	38.6 (11.7)	33	0.6392
CD3+/CD45RA+	831 (408)	24	757 (634)	32	0.3877	46 (17.0)	24	46.3 (18.8)	33	0.4572
CD3+/CD25+	41 (29)	24	36 (24)	32	0.2892	2.2 (1.2)	24	2.2 (0.9)	33	0.4089
CD3+/HLA-DR+	27 (43)	24	29 (20)	32	0.6488	1.5 (1.8)	24	1.3 (1.1)	33	0.7709
CD3-/(CD16+/CD56+)	208 (72)	24	200 (115)	32	0.7157	10 (2.9)	24	10.8 (8.4)	33	0.5179
CD3-/CD19+	218 (106)	24	210 (106)	32	0.8815	10.9 (4.0)	24	11.9 (4.6)	33	0.332
Monozyten	494 (255)	24	468 (173)	32	0.3847	6.8 (2.2)	24	7.5 (2.0)	33	0.4234
CD14+/CD16+	26 (16)	24	26 (16)	32	0.5959	5.3 (2.4)	24	6.3 (3.8)	32	0.0715
CD14++	444 (249)	24	400 (164)	32	0.2332	88.1 (4.0)	24	87.4 (6.2)	33	0.1959
CD14+/CD16+ : CD14++	0.06 (0.03)	24	0.07 (0.05)	32	0.0930	0.06 (0.02)	24	0.07 (0.05)	33	0.0687
CD14+/HLA-DR+	368 (153)	24	349 (147)	32	0.7594	86.5 (29.5)	24	85.3 (21.2)	33	0.9227

Absolute Zellzahl (Zellen/μl) und prozentuale Verteilung von Lymphozyten und Monozyten im peripheren Blut. Univariater Gruppenvergleich von Patienten und Kontrollen bei Zweituntersuchung. Angegeben sind Median (Interquartilsabstand), Stichprobengröße und p-Wert des zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummen-Tests.

8.3.3 Gruppenvergleich bzgl. der Veränderung (V1 - V0)

Phänotyp	Absolute Zellzahl (Zellen/μl)					Prozentuale Veränderung						
	Patienten		Kontrollen	<i>n</i>	p-Wert	*	Patienten	<i>n</i>	Kontrollen	<i>n</i>	p-Wert	*
Lymphozyten	170 (542)	24	- 73 (484)	32	0.0248	*	4.6 (12.6)	24	- 1.8 (10.0)	33	0.0023	**
CD3+	109 (446)	24	- 32 (351)	32	0.0254	*	2.4 (6.3)	24	- 0.3 (4.4)	33	0.1077	
CD3+/CD4+	92 (376)	24	- 22 (237)	32	0.0928		0.8 (7.7)	24	0 (5.1)	33	0.8022	
CD3+/CD8+	52 (150)	24	- 31 (152)	32	0.0017	**	1.2 (2.4)	24	- 0.4 (2.1)	33	0.0007	***
CD3+/CD4+ : CD3+/CD8+	- 0.01 (0.43)	24	0.02 (0.27)	32	0.0492	*	- 0.02 (0.43)	24	0.00 (0.25)	33	0.0688	
CD3+/CD45RO+	52 (305)	23	- 38 (226)	31	0.1643		- 0.4 (7.2)	23	- 1.4	32	0.6884	
CD3+/CD45RA+	66 (363)	22	- 30 (226)	31	0.0502	*	1.0 (6.1)	22	- 0.9 (5.8)	32	0.2989	
CD3+/CD25+	13 (37)	24	- 3 (26)	32	0.0073	**	0.7 (1.6)	24	0 (1.3)	33	0.0355	*
CD3+/HLA-DR+	7 (25)	24	0 (24)	31	0.1855		0.1	24	- 0.1	32	0.5847	
CD3-(CD16+/CD56+)	24 (136)	24	- 17.5 (97)	32	0.0175	*	0.1 (5.1)	24	- 0.7 (5.9)	33	0.4236	
CD3-/CD19+	- 9 (76)	24	- 8.5 (96)	32	0.7974		- 2.2 (1.9)	24	- 0.2 (2.9)	33	0.0003	***
Monozyten	- 12 (346)	24	11 (185)	32	0.6429		- 0.2 (2.2)	24	0 (1.5)	33	0.9163	
CD14+/CD16+	- 3 (23)	23	2 (23)	32	0.5559		- 1.3 (3.8)	23	0.8 (4.5)	33	0.1383	
CD14++	19 (264)	24	3 (151)	32	0.9802		- 0.3 (5.0)	24	0.1 (6.3)	33	0.9356	
CD14+/CD16+ : CD14++	- 0.01 (0.05)	23	0.01 (0.05)	32	0.1935		- 0.01 (0.05)	23	0.01 (0.05)	32	0.1631	
CD14+/HLA-DR+	- 37 (326)	24	- 6 (136)	32	0.6608		- 3.3 (12.0)	24	1.9 (11.1)	33	0.6134	

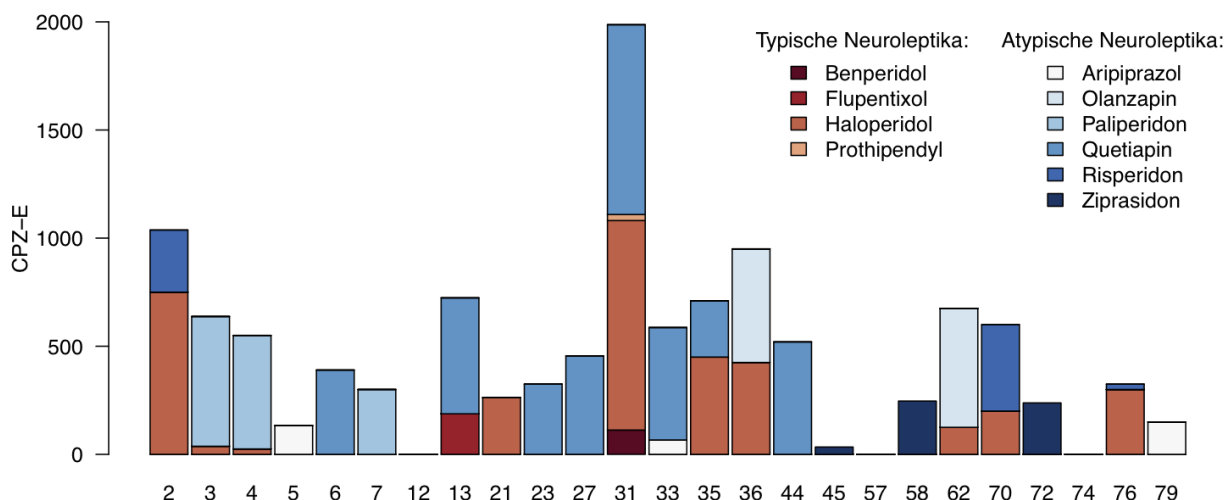
Zunahme (positives Vorzeichen) und Abnahme (negatives Vorzeichen) der absoluten Zellzahl (Zellen/μl) und prozentualen Verteilung von Lymphozyten und Monozyten im peripheren Blut zwischen Erst- und Zweituntersuchung im Vergleich von Patienten und Kontrollen. Angegeben sind Median (Interquartilsabstand), Stichprobengröße und p-Wert des zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummen-Tests bzgl. der Differenz der metrischen Variablen zwischen Zweit- und Erstuntersuchung (V1 – V0).

8.4 Korrelation des zellulären Immunstatus mit potenziell beeinflussenden Faktoren

Phänotyp	Alter	BMI	Cortisol	CRP	PSS	Zig./d*
Leukozyten	0.26*	0.19	- 0.04	- 0.03	0.43***	0.47*
Lymphozyten	- 0.02	0.01	0.13	- 0.16	0.15	0.01
CD3+	- 0.06	0.03	0.14	- 0.15	0.18	- 0.09
CD3+/CD4+	0.13	0.08	0.21	- 0.11	0.23	- 0.01
CD3+/CD8+	- 0.26*	- 0.06	0.01	- 0.16	0.05	- 0.10
CD3+/CD4+ : CD3+/CD8+	0.51***	0.10	0.03	0.10	0.17	0.14
CD3+/CD45RO+	0.16	0.18	0.02	- 0.13	0.11	0.08
CD3+/CD45RA+	- 0.15	- 0.03	0.18	- 0.10	0.14	- 0.04
CD3+/CD25+	0.05	- 0.03	0.06	- 0.10	0.03	0.20
CD3+/HLA-DR+	0.12	0.12	- 0.08	- 0.08	0.14	0.03
CD3+/(CD16+/CD56+)	- 0.01	0.02	0.04	- 0.12	- 0.03	0.25
CD3+/CD19+	0.13	0.04	0.11	- 0.13	0.06	0.24
Monozyten	0.19	0.17	- 0.08	0.17	0.19	0.26
CD14+/CD16+	0.02	0.18	- 0.01	0.47***	0.07	0.29
CD14++	0.23*	0.11	- 0.04	0.16	0.20	0.31
CD14+/CD16+ : CD14++	- 0.04	- 0.01	- 0.06	0.29*	0.07	0.03
CD14+/HLA-DR+	0.09	0.09	- 0.03	0.17	0.15	0.26

Korrelation des zellulären Immunstatus mit potenziell beeinflussenden Faktoren für Patienten und Kontrollen zusammen. Angegeben ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson. Der p-Wert zur Nullhypothese der Unkorreliertheit ist symbolisch (*) dargestellt. “***” p < 0.001, “**” p < 0.01, “*” p < 0.05.

8.5 Neuroleptika bei Zweituntersuchung (V1)



Ordinate: Mittlere Tagesdosis typischer und atypischer Neuroleptika in kumulativen Chlorpromazin-Einheiten (CPZ-E) bezogen auf einen Zeitraum von vier Wochen vor Zweituntersuchung (mittlere Tagesdosis für alle Patienten 538 ± 415 CPZ-E); Abszisse: Patienten bei Zweituntersuchung (ID, $n = 25$).

8.6 Korrelation psychopathologischer Merkmale mit der zellulären Immunantwort

Phänotyp	PANSS						PSS
	Positiv	Negativ	Erregbarkeit	Depression	Kognition	Gesamt	
Leukozyten	0.37*	0.09	0.12	0.16	0.18	0.30	0.33
Lymphozyten	0.36*	- 0.08	0.23	0.30	0.22	0.30	0.26
CD3+	0.42*	- 0.08	0.24	0.32	0.19	0.32	0.31
CD3+/CD4+	0.41*	- 0.03	0.19	0.31	0.14	0.31	0.29
CD3+/CD8+	0.37*	- 0.11	0.24	0.34*	0.20	0.29	0.28
CD4+ : CD8+	0.14	0.07	0.02	- 0.02	0.03	0.10	0.12
CD3+/CD45RO+	0.39*	0.10	0.20	0.51**	0.22	0.46**	0.29
CD3+/CD45RA+	0.34*	- 0.08	0.16	0.26	0.09	0.22	0.25
CD3+/CD25+	0.52**	0.13	0.24	0.35*	0.20	0.47**	0.30
CD3+/HLA-DR+	0.23	0.09	0.02	0.37*	0.09	0.26	0.13
CD3-/ (CD16+/CD56+)	0.10	0.15	- 0.08	0.17	0.00	0.13	0.05
CD3-/CD19+	0.15	- 0.18	0.23	0.20	0.31	0.18	0.00
Monozyten	- 0.01	0.21	- 0.31	- 0.01	0.10	0.03	0.07
CD14+/CD16+	0.06	0.32	- 0.26	0.09	0.05	0.13	0.05
CD14++	- 0.18	0.10	- 0.35*	- 0.10	0.06	- 0.14	0.06
CD14+/CD16+ : CD14++	0.28	0.04	0.22	0.11	0.20	0.28	0.10
CD14+/HLA-DR+	- 0.06	0.15	- 0.33*	- 0.07	- 0.10	- 0.10	- 0.05
CMV-CD4+	0.34	0.17	- 0.02	0.43*	- 0.02	0.33	0.39
CMV-CD8+	0.25	0.21	0.13	0.34	- 0.20	0.24	0.03
EBV-CD8+	0.11	- 0.16	0.10	0.44*	0.17	0.19	0.04

Bezogen auf die Patientengruppe wurden die im Methodenteil definierten Faktoren der PANSS sowie die PSS mit den zellulären Immunparametern bei Erstuntersuchung korreliert. Angegeben ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson. Der p-Wert zur Nullhypothese der Unkorreliertheit ist symbolisch (*) dargestellt. “***” p < 0.001, “**” p < 0.01, “*” p < 0.05.

9 Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Norbert Müller danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und seine umsichtige Betreuung, meinen Kolleginnen Jenny Englmaier, Nadja Ballmann und Carolin Renz für die gute Zusammenarbeit, Frau Reinkunz und Frau Paljan für ihre geduldige Einführung in die Durchflusszytometrie, Herrn Obermeier und Herrn Mayr für ihre wertvolle explorative Datenanalyse, allen Mitarbeitern auf Station B2 für ihre Hilfsbereitschaft bei der Patientenrekrutierung, den Kooperationspartnern Herrn Dr. Schmidmaier (Hämatologie), Frau Dr. Jäger und Herrn Dr. Baiker (Virologie) sowie Herrn Dr. Schwarz (Psychoneuroimmunologie) für ihre vielfältigen Beiträge, die zum Gelingen der Studie wesentlich beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt allen Studienteilnehmern.