

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Prävalenz von Liquorpathologien im Rahmen der
klinischen Routinediagnostik bei Menschen mit
Erstmanifestation einer Schizophrenie-Spektrum-
Störung und deren Zusammenhang mit kognitiver
Performanz
– Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie**

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

vorgelegt von
Johanna Maria Strauß

aus
München

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Alkomiet Hasan
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Landgrebe
Prof. Dr. Rebecca Schennach

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Elias Wagner

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.2025

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Strauß, Johanna Maria

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Prävalenz von Liquorpathologien im Rahmen der klinischen Routinediagnostik bei Menschen mit Erstmanifestation einer Schizophrenie-Spektrum-Störung und deren Zusammenhang mit kognitiver Performanz – Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 14.10.2025

Johanna Maria Strauß

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Publikationsliste	9
Publikationen im Rahmen der kumulativen Dissertation	9
Zusätzliche Koautorenschaften neben dem Dissertationsprojekt	9
1. Eigener Beitrag zu den Veröffentlichungen	11
1.1 Beitrag und Vorgehen zur Datenakquise bei Publikation I und II	11
1.2 Beitrag zu Publikation I	12
1.3 Beitrag zu Publikation II	15
2. Einleitung	17
2.1 Theoretischer Hintergrund	17
2.1.1 Definition, Epidemiologie und Symptomatik der Schizophrenie und Schizophrenie-Spektrum-Störungen	17
2.1.2 Hypothesen zur Ätiopathogenese von F2x-Spektrum-Störungen	20
2.1.3 Bedeutung der Liquordiagnostik bei F2x-Spektrum-Störungen	23
2.1.4 Rolle und Funktion der Blut-Liquor-Schranke	24
2.2 Forschungsprojekte	27
2.2.1 Forschungsinteresse	27
2.2.2 Bisheriger Forschungsstand	28
2.2.3 Forschungsfrage und Hypothese	29
3. Material und Methoden	30
4. Ergebnisse	38
5. Diskussion	51
5.1 Prüfung Teil 1 der Hypothese anhand der Ergebnisse von Publikation I	51
5.2 Prüfung Teil 2 der Hypothese anhand der Ergebnisse von Publikation II	54
5.3 Fazit	57
6. Ausblick	59
7. Zusammenfassung	60
8. Abstract (English):	62
9. Publikation I	64
10. Publikation II	65
11. Literatur	66

Danksagung	74
-------------------------	-----------

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA – a one-factor analysis of variance/ einfaktorielle Varianzanalyse	46
BHS – Blut-Hirn-Schranke	24
BLS – Blut-Liquor-Schranke	24
BMI – Body-Mass-Index	31
CGI-S – Clinical Global Impression Scale/ Skala des globalen klinischen Eindrucks	56
cMRT – cerebrale Magnetresonanztomographie	31
CRP – C-reaktives Protein	22
CSF – cerebrospinal fluid/ Liquor cerebrospinalis	33
DWI – diffusionsgewichtete Sequenz	34
EEG – Elektroencephalogramm	21
EKT – Elektrokonversionstherapie	31
F2x – Schizophrenie-Spektrum nach ICD-10	17
FEP – first-episode psychosis/ Erstmanifestation einer Psychose	62
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery/ Flüssigkeits-unterdrückende T2-Gewichtung	34
g – Hedges' Effektstärke für zwei unabhängige Gruppen	22
HbA1c – Hämoglobin A1c/ Langzeitblutzuckerwert	31
ICD-10 – 10.Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	17
IgG – Immunglobulin G	25
IgG-Index – (IgG Liquor/IgG Serum)/(Albumin Liquor/Albumin Serum)	26
IgG-Quotient – (IgG Liquor/IgG Serum)	26
IQ – Intelligenzquotient	48
KAS – klinisches Arbeitsplatzsystem	11
KI – Konfidenzintervall	22
MRZR – Masern-Röteln-Zoster-Reaktion	26
MS – Multiple Sklerose	26
N – Fallzahl	28
NA – nicht angegeben/ keine Angaben verfügbar	30
NMDA – N-Methyl-D-Aspartat	20
OKB – Oligoklonale Banden	26
p – p-Wert/ Prüfgröße für die Signifikanz	22
py – pack year/ Packungsjahr	31
Qalb – Albumin-Quotient (Liquor/Serum)	33
QTc – frequenzkorrigierte QT-Zeit	31
RBANS – Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status	37
SD – standard deviation/ Standardabweichung	38
TAP – Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung	37
WIE – Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene	36
ZNS – Zentrales Nervensystem	20
α – Signifikanzniveau	35
ρ – roh/ Korrelationskoeffizient für statistische Korrelation	22
ϕ – Phi-Koeffizient	37
χ^2 – Chi-Quadrat	35

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Darstellung der unterschiedlichen Typen oligoklonaler Bandenmuster, die im Rahmen spezieller Laboranalysen (isoelektrische Fokussierung + Immunfixation) in der Elektrophorese nachweisbar sind, auf Basis übereinstimmender Quellen und Berichte [40, 41, 60–62]..... 34
- Abbildung 2: Kuchendiagramm zur Darstellung der prozentualen Verteilung der F2x-Diagnosen nach ICD-10 in der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 aus Publikation I [1] 38
- Abbildung 3: Balkendiagramm zur Darstellung absoluter und relativer Häufigkeiten in Bezug auf Substanzkonsum und somatische Komorbiditäten in der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 aus Publikation I [1] 39
- Abbildung 4: Kuchendiagramm zur Darstellung der prozentualen Verteilung der F2x-Diagnosen nach ICD-10 in der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 aus Publikation II [2] ... 45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik – Mittelwerte und Häufigkeiten weiterer demographischer sowie klinischer Merkmale der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 in Publikation I [1]	42
Tabelle 2: Deskriptive Statistik – Mittelwerte und Häufigkeiten von Liquor-, Serum- und bildgebenden Parametern der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 in Publikation I [1]	43
Tabelle 3: Deskriptive Statistik – Mittelwerte und Häufigkeiten weiterer demographischer sowie klinischer Merkmale der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 in Publikation II [2]	48
Tabelle 4: Deskriptive Statistik – Mittelwerte und Häufigkeiten von Liquor- und Serumparametern der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 2 in Publikation II [2]	49

Publikationsliste

Publikationen im Rahmen der kumulativen Dissertation

1. Mattia Campana, Johanna Strauß (geteilte Erstautorenschaft), Susanne Münz, Tatiana Oviedo-Salcedo, Piyumi Fernando, Peter Eichhorn, Peter Falkai, Alkomiet Hasan, und Elias Wagner, „Cerebrospinal Fluid Pathologies in Schizophrenia-Spectrum Disorder – A Retrospective Chart Review“, Schizophrenia Bulletin, Jg. 48, Nr.1, S. 47-55, 21. Januar 2022, doi: 10.1093/schbul/sbab105. PMID: 34480476. PMCID: PMC8781327 – im Literaturverzeichnis gelistet unter [1]. Impact-Faktor: 6,6
2. Isabel Maurus, Sarah Wagner, Mattia Campana, Lukas Röhl, Johanna Strauss, Piyumi Fernando, Susanne Münz, Peter Eichhorn, Andrea Schmitt, Susanne Karch, Oliver Pogarell, Rolf R. Engel, Peter Falkai, Alkomiet Hasan, und Elias Wagner, „The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis“, BJPsych Open, Jg. 9, Nr.3, e60, S. 1–6, Mai 2023, online publiziert von Cambridge University Press am 11. April 2023, Early Access, doi: 10.1192/bjo.2023.22. PMID: 37038760. PMCID: PMC10134348 – im Literaturverzeichnis gelistet unter [2]. Impact-Faktor: 5,4

Zusätzliche Koautorenschaften neben dem Dissertationsprojekt

1. Mattia Campana, Lisa Löhns, Johanna Strauß, Susanne Münz, Tatiana Oviedo-Salcedo, Piyumi Fernando, Isabel Maurus, Florian Raabe, Joanna Moussiopoulou, Peter Eichhorn, Peter Falkai, Alkomiet Hasan, Elias Wagner, „Blood-brain barrier dysfunction and folate and vitamin B12 levels in first-episode schizophrenia-spectrum psychosis: a retrospective chart review“, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience), Jg. 273, Nr. 8, S.1693-1701, Dezember 2023, Early Access, doi: 10.1007/s00406-023-01572-3. Epub 4. März 2023. PMID: 36869234. PMCID: PMC10713685 – im Literaturverzeichnis gelistet unter [3].

2. Piyumi Fernando, **Johanna Strauss**, Elias Wagner, Lisa Löhrs, Mattia Campana, Peter Falkai, Alkomiet Hasan, Irina Papazova. „Early Treatment – Resistance in First Episode Psychosis“. Initial eingereicht am 25.02.2024 bei Pharmacopsychiatry, nach dem ersten Review-Prozess „minor revision“ erneut am 05.08.2024 eingereicht. Artikel wurde am 16.09.2024 zur Publikation angenommen und am 15.11.2024 online veröffentlicht, doi: 10.1055/a-2421-2411. PMID: 39547704 – im Literaturverzeichnis gelistet unter [4].

1. Eigener Beitrag zu den Veröffentlichungen

In diesem Abschnitt wird meine wissenschaftliche Eigenleistung an den beiden Publikationen meiner kumulativen Dissertation präzise dargelegt.

1.1 Beitrag und Vorgehen zur Datenakquise bei Publikation I und II

Vor der Umsetzung des Gesamtforschungsvorhabens wurde ein Ethikantrag gestellt. Beide Studien wurden von der lokalen Ethikkommission der LMU München bewilligt (Registrierungsnummer: 18-570), eine informierte Einwilligung durch die Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen war aufgrund der anonymen, retrospektiven Analyse klinischer Routinedaten in diesem Fall nicht erforderlich [1, 2]. Die im Rahmen der Studie verwendeten Verfahren entsprechen den ethischen Standards der relevanten nationalen und institutionellen Ausschüsse für menschliche Experimente und den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki 1975, überarbeitet 2008 [2].

Beide Publikationen basieren auf den Daten derselben spezifischen, standardisierten Datenbank, die von der Autorin als Mitarbeiterin an der psychiatrischen Klinik von Herrn Prof. Dr. Peter Falkai der Ludwig-Maximilians-Universität München erstellt wurde, siehe ausführlich dargelegt in Abschnitt 3.1.1.1.

Um eine umfangreiche Datenerfassung zu gewährleisten, wurde vorab ein möglichst großer Beobachtungszeitraum zwischen dem 01.01.2008 und dem 01.08.2018 definiert und festgelegt [1, 2]. Die Autorin skizzierte zunächst konkrete Parameter für die Datenakquise bei Menschen mit psychotischen Erkrankungen, mit dem Ziel, potenzielle pathophysiologische Zusammenhänge zu erforschen. Der Entwurf wurde anschließend gemeinsam mit dem Letztautor E.W. und dem Koautor A.H. präzisiert, wobei konkrete Einschlusskriterien festgelegt wurden. Die Autorin erstellte daraufhin eine umfassende Datenbank, indem sie ausgewählte Variablen transformierte und zudem konkrete Standardarbeitsanweisungen zum Vorgehen bei der Datenextraktion und -Erfassung festlegte. Dieser Prozess umfasste unter anderem klinische, laborchemische, kognitive, internistische, bildgebende, soziodemographische und anamnestiche Parameter.

Die im Beobachtungszeitraum erfassten Originaldaten stammen ausschließlich aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des LMU Klinikums München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Peter Falkai. Es handelt sich um klinische Primärdaten, die im Rahmen der Routinediagnostik erhoben wurden. Die Patientenakten lagen sowohl als Papierakten als auch in elektronischer Form vor. Alle Patientenakten, die die in Abschnitt 3.1.1.1 genannten Einschlusskriterien erfüllten, wurden von der Autorin ausgewertet. Dies geschah unter großem Aufwand einerseits händisch, als auch digital aus dem elektronischen klinischen Dokumentationssystem „KAS“ unserer Klinik. Alle

relevanten Informationen wurden einzeln extrahiert und in die erstellte Datenbank in Microsoft Excel übertragen. Es ist ausdrücklich zu betonen, dass es sich hierbei nicht um einen automatisierten Vorgang zum Herausfiltern von Daten handelte, sondern dass die Datenerhebung, -Extraktion und -Auswertung mit erheblichem manuellen Aufwand durchgeführt werden mussten. Pro Fall war es notwendig, alle medizinischen Unterlagen, das heißt sämtliche Arztbriefe und Dokumente, die teilweise in Papierform und teilweise in elektronischer Form vorlagen, der im Beobachtungszeitraum eingeschlossenen Patienten/Patientinnen zu sichten und die Daten manuell zu extrahieren. Regelmäßig mussten zudem Abgleiche der in Papierform vorliegenden Daten mit dem elektronischen klinischen Dokumentationssystem unserer Klinik vorgenommen werden. Dies wird in Abschnitt 3.1.1.1 nochmals ausführlicher beschrieben. Insgesamt handelte es sich um 2785 Fälle, die manuell in der Datenbank erfasst wurden. Die Anzahl der ausgewählten Variablen pro Fall betrug 143. Um die Reliabilität zu prüfen und die Datenvalidität zu gewährleisten, führte ich während des Prozesses außerdem persönlich ein kontinuierliches Daten-Clearing durch. Die Daten wurden anteilig und unabhängig extrahiert, stichprobenartig auf ihre Konsistenz und Plausibilität geprüft und erneut mit dem klinischen Dokumentationssystem abgeglichen. Zur zusätzlichen Kontrolle erfolgte im Verlauf eine unabhängige Überprüfung durch zwei weitere Koautoren (E.W., M.C.), die Daten anteilig und unabhängig extrahierten und anschließend verglichen, um Fehler auszuschließen. Konflikte und fehlende Plausibilität wurden gemeinsam mit dem Letztautor E.W. und M.C. geklärt. Die Daten wurden zunächst pseudonymisiert und vor der Fertigstellung der Datenbank sowie dem Beginn der Datenauswertung vollständig anonymisiert.

1.2 Beitrag zu Publikation I

Der Titel der im Jahr 2022 in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Schizophrenia Bulletin“ unter geteilter Erstautorenschaft veröffentlichten Publikation lautet: „Cerebrospinal Fluid Pathologies in Schizophrenia-Spectrum Disorder – A Retrospective Chart Review“.

Bei dieser Publikation handelt es sich um eine Originalarbeit und retrospektive Kohortenstudie, die auf der Auswertung anonymisierter klinischer Primärdaten basiert. Konkret befasst sie sich mit der retrospektiven Analyse von Blut- und Liquorparametern im Rahmen der klinischen Routinediagnostik bei Menschen mit Erstmanifestation einer Schizophrenie-Spektrum-Störung. Dabei wurden insbesondere Liquor- und Serumbefunde sowie mehrere klinische Merkmale hinsichtlich Pathologien untersucht, die mit erhöhten peripheren Entzündungsmarkern oder Veränderungen des Liquor cerebrospinalis einhergehen können. Ziel war es, die Prävalenz pathologischer Befunde in der

Liquor-Routinediagnostik bei Menschen mit einer Erkrankung aus dem Schizophrenie-Spektrum unter Berücksichtigung multipler, ausgewählter klinischer Routineparameter genauer zu untersuchen. [1]

Ich habe von Beginn an in den verschiedenen Phasen des Entstehungsprozesses und in allen Stadien der Umsetzung dieser Arbeit aktiv mitgewirkt. Zunächst erarbeitete ich in Zusammenarbeit mit dem Koautor A.H. die Forschungsidee und entwickelte schrittweise die konkrete Konzeptualisierung des Projekts. Ein Anstoß hierfür waren die vermuteten, bisher jedoch noch unzureichend erforschten pathophysiologischen Zusammenhänge bezüglich einer möglichen inflammatorischen bzw. autoimmunvermittelten Genese bei der Schizophrenie und anderen psychotischen Erkrankungen [5–8].

Mein Interesse galt dabei insbesondere der Prävalenz von Blut-Liquor-Schrankenstörungen und Liquorpathologien bei Menschen mit Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis sowie der Erforschung möglicher Auswirkungen auf den klinischen Verlauf. In diesem Zusammenhang skizzierte und erstellte ich, wie in Abschnitt 1.1 beschrieben, die genannte spezifische Datenbank und war im Anschluss maßgeblich für die manuelle Datenerhebung gemäß den Einschlusskriterien zuständig.

Auch im weiteren Verlauf war ich am Prozess der gesamten Datenverarbeitung beteiligt. In gemeinsamer Zusammenarbeit mit dem zweiten Erstautor (M.C.) habe ich unter der Aufsicht von E.W. und A.H. die Daten nach Abschluss der Gewinnung und Überprüfung analysiert und ausgewertet, um verwertbare Informationen zu extrahieren und Hypothesen zu generieren. Dabei identifizierte ich zunächst aus dem Gesamtdatensatz alle Personen, bei denen im Beobachtungszeitraum eine Lumbalpunktion durchgeführt wurde. Unsere Arbeit konzentrierte sich auf eine ausgewählte Kohorte von Fällen mit Schizophrenie-Spektrum-Ersterkrankungen. Wir prüften die, soweit uns bekannt, bis dato größte verfügbare Kohorte von Personen mit einer Ersterkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis hinsichtlich Liquor-Auffälligkeiten im Rahmen routinemäßig durchgeführter Liquordiagnostik. [1]

Für die statistischen Datenanalysen war ich im Anschluss ebenfalls zuständig. Alle statistischen Datenanalysen erfolgten mit der Software „IBM SPSS Version 26.0“, wie im Artikel und in Abschnitt 3.1.1.2 ausführlich beschrieben. Nach sorgfältiger Einarbeitung in das Programm und die verschiedenen Datenanalyseverfahren führte ich die

statistischen Analysen unter Berücksichtigung der jeweiligen Testverfahren entsprechend der Variablenart durch. Zur Vermeidung von Fehlern und um die Ergebnisse meiner Datenanalyse unabhängig zu überprüfen, führte der zweite Erstautor (M.C.) im Verlauf ebenfalls anteilig stichprobenartige Datenanalysen durch. Die Ergebnisse wurden daraufhin abgeglichen, auf ihre Konsistenz überprüft und gemeinsam diskutiert. Unter der Supervision von A.H. wurde basierend auf den Ergebnissen meiner Datenanalyse die Hypothese für das Forschungsprojekt nochmals evaluiert und konkretisiert. Zusätzlich unterlag das Forschungsprojekt einer kontinuierlichen themenzentrierten Reevaluation durch mich unter der Supervision von A.H. Parallel zum Datenverarbeitungsprozess sowie nach dessen erfolgreichem Abschluss begann ich mit der Dokumentation unserer Ergebnisse sowie dem Schreiben eines ausführlichen Forschungsberichts. Hierfür recherchierte ich den aktuellsten Forschungsstand und verschaffte mir ebenfalls einen Überblick über die bisherige Studienlage sowie wichtige Hintergrundinformationen, um unser Forschungsprojekt in einen wissenschaftlich fundierten Zusammenhang zu setzen und gleichzeitig mögliche Forschungslücken aufzudecken. Ich fasste unser methodisches Vorgehen sowie die resultierenden Ergebnisse zusammen, um sie anschließend zu diskutieren und im wissenschaftlichen Kontext bewerten zu können. Den Rohentwurf des Artikels (Hintergrund, Einleitung, Methoden, Statistiken, Ergebnisse, Diskussion und Zusammenfassung) habe ich vollständig selbst verfasst. Zudem entwarf ich erste Tabellen und Abbildungen, um unsere Ergebnisse zu veranschaulichen. Das Manuskript wurde vom zweiten Erstautor (M.C.) überarbeitet, der in Kooperation mit mir auch meine deskriptiven Entwürfe anpasste und Tabellen final gestaltete. So entstand die Originalversion, die wir anschließend gemeinsam mit den anderen Koautoren nochmals präzisierten. Den fertigen Artikel reichten wir zur Begutachtung bei der wissenschaftlichen Peer-Review-Fachzeitschrift „Schizophrenia Bulletin“ ein. Unter der Supervision von A.H. überprüften und modifizierten wir, die beiden Erstautoren (J.S., M.C.) mit Unterstützung aller weiteren Koautoren, den Artikel im Anschluss gemäß den jeweiligen Überarbeitungen durch die Peer-Reviewer. Abschließend erfolgte die erfolgreiche Veröffentlichung des Artikels, online bereits am 04.09.2021, in gedruckter Form am 21.01.2022. Die Publikation und ein Teil der erhobenen Daten wurden als Bestandteil meiner kumulativen Doktorarbeit aufgenommen.

1.3 Beitrag zu Publikation II

Der wissenschaftliche Fachartikel: „The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis“ wurde 2023 in der Open-Access-Plattform „BJPsych Open“ des Royal College of Psychiatrists veröffentlicht.

Bei dieser Veröffentlichung handelt es sich um die, unseres Wissens nach, erste retrospektive Kohortenstudie, die die Beziehung zwischen kognitiven Funktionen und der Blut-Liquor-Schrankenstörung bei Menschen mit Erstmanifestation einer psychotischen Erkrankung untersucht [2]. Somit stellt diese Studie thematisch eine sinnvolle Ergänzung zu Studie I dar, indem sie im Rahmen einer unterschiedlichen Fragestellung unseres Forschungsvorhabens mögliche klinische Auswirkungen von Blut-Liquor-Schrankenstörungen untersucht.

Diese Publikation basiert ebenfalls, wie bereits in Abschnitt 1.1 und 1.2 dargestellt, auf der von mir und Koautor A.H. initial konzipierten Idee, organdiagnostische sowie weitere Befunde, darunter soziodemographische und anamnestische Informationen, bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis anhand klinischer Routinedaten genauer zu analysieren. Die darauf aufbauende finale Forschungsfrage wurde im Verlauf präzisiert und konkretisiert. Im Rahmen meines persönlichen Forschungsinteresses hinsichtlich Liquordiagnostik und Liquorpathologien, insbesondere bei Menschen mit Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem Schizophrenie-Spektrum, konnte ich mit Ideen zur finalen Fragestellung und der Realisierung dieser Studie beitragen.

Die Umsetzung dieser Arbeit umfasste ebenfalls mehrere Schritte und verschiedene Phasen, bei denen ich mich an vielen unterschiedlichen Prozessen beteiligen und aktiv meinen Beitrag als Koautorin leisten konnte. Neben der zugrundeliegenden Forschungsidee bestand ein wesentlicher und maßgeblicher Beitrag meiner Arbeit zu dieser Publikation zunächst aus der bereits in den Abschnitten 1.1, 1.2 und 3.1.1.1 ausführlich beschriebenen Konzeption und Entwicklung der Datenbank zur umfassenden Datenakquise bei Menschen mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen. Der Hauptteil meiner Arbeit bei dieser Studie konzentrierte sich im Anschluss auf die bereits in Abschnitt 1.1 ausführlich dargelegte systematisierte, anonymisierte und retrospektive Da-

tenextraktion sowie -Überprüfung vorhandener Routinedaten im festgelegten Beobachtungszeitraum. Auch bei der Identifizierung der ausgewählten Studienkohorte konnte ich meinen Beitrag leisten.

Die an der Konzeption und Gestaltung der Studie maßgeblich beteiligten Koautoren waren A.H., E.W., P.E., A.S. und P. Falkai. Gemeinsam mit anderen Koautoren (P. Fernando, M.C., S.M. und E.W.) war ich neben der Datenakquise zudem an der klinischen Datenauswertung und zu Teilen an der weiteren Datenverarbeitung beteiligt. Unter anderem führte ich als Koautorin unabhängige Kontrollen zur Überprüfung der Ergebnisse der statistischen Datenanalysen durch. Diese wurden mit der Software „IBM SPSS Version 26.0.0.1 für Windows“ von S.W., I.M. und E.M. unter der Supervision von L.R. durchgeführt und die Daten anschließend interpretiert. Zwischenergebnisse wurden an die Koautoren kommuniziert und mit diesen diskutiert. Dadurch erfolgte eine stetige Reevaluation des Forschungsprojektes. Die Überwachung der neurokognitiven Bewertungen erfolgte durch die Koautoren S.K., O.P. und R.R.E, die ebenso bei der Datenextraktion und -Interpretation unterstützten. Zuletzt war ich, gemeinsam mit allen weiteren Koautoren, an der Durchsicht und Revision des von I.M. und S.W. erstellten Originalmanuskripts beteiligt. Schließlich wurde der Artikel von I.M. und S.W. in der Fachzeitschrift „BJPsych Open“ eingereicht. Zusammen mit allen anderen Koautoren haben wir den Originalentwurf gemäß den Vorgaben editiert, finalisiert und die endgültige Version des überarbeiteten Artikels genehmigt. Die endgültige Veröffentlichung erfolgte 2023 in dem oben genannten Peer-Review-Fachjournal.

2. Einleitung

Diese Arbeit fokussiert sich auf die retrospektive Analyse von Liquor-Routineparametern und die Untersuchung potenzieller Auswirkungen von Blut-Liquor-Schrankenstörungen auf den klinischen Verlauf, gemessen an der Kognition, bei Ersterkrankungen aus dem Schizophrenie-Spektrum.

2.1 Theoretischer Hintergrund

Das folgende Kapitel bietet einen Überblick über die thematischen Hintergründe und ordnet das Ziel unseres Forschungsprojekts in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext ein.

2.1.1 Definition, Epidemiologie und Symptomatik der Schizophrenie und Schizophrenie-Spektrum-Störungen

Unter Schizophrenie-Spektrum-Störungen werden nach ICD-10 alle Diagnosen zusammengefasst, die mit „F2x“ bezeichnet werden und häufig mit psychotischen Symptomen einhergehen. Neben den verschiedenen Formen der Schizophrenie zählen dazu unter anderem die schizotype Störung, anhaltende und induzierte wahnhaftige Störungen, akute vorübergehende psychotische Störungen, schizoaffektive Störungen, sonstige nichtorganische psychotische Störungen sowie nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychosen (nach ICD-10: F20-F29). [9]

Die Schizophrenie als Erkrankung wird nach ICD-10, abhängig von der psychopathologischen Querschnittsymptomatik, kategorial in verschiedene diagnostische Subgruppen unterteilt, wobei für die Einteilung vor allem jeweils unterschiedlich definierte, klinische Charakteristika entscheidend sind [9, 10]. Neben der paranoiden Schizophrenie (nach ICD-10: F20.0) unterscheidet man außerdem die hebephrene Form, die katatone und die undifferenzierte Schizophrenie (nach ICD-10: F20.1-F20.3), die postschizophrene Depression, das schizophrene Residuum, entsprechend der chronischen schizophrenen Form, sowie die Schizophrenia simplex (nach ICD-10: F20.4-F20.6). Letztere ist durch einen langsam progredienten Verlauf als auch das Fehlen akuter psychotischer Episoden gekennzeichnet und dadurch häufig erschwert zu diagnostizieren. [9, 10] Darüber hinaus listet die ICD-10 noch die unspezifischen Formen „sonstige Schizophrenie“ beziehungsweise „sonstige nichtorganische psychotische Störungen“ sowie die „Schizophrenie, nicht näher bezeichnet“ als „nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose“ (nach ICD-10: F20.8, F20.9) [9]. Gemäß ICD-10 sollte bei

den Unterformen der Schizophrenie „F20.0-F20.3“ eine psychotische Episode während der überwiegenden Zeit innerhalb eines Zeitraums „von mindestens einem Monat Dauer [...] (oder während einiger Zeit an den meisten Tagen)“ ([9] S.94) vorliegen und klar ersichtlich mit mindestens einem Merkmal der nach ICD-10 unter 1. gelisteten „Symptome, Anzeichen und Syndrome“ ([9] S.94) oder mit mindestens zwei der unter 2. gelisteten Merkmale einhergehen [9]. Wesentlich für die Diagnosestellung einer schizophrenen Erkrankung sind somit vordergründig die nach Kurt Schneider definierten Symptome ersten Ranges [11]. Dabei gilt der Ausschlussvorbehalt zu beachten: Das heißt, dass sichergestellt sein muss, dass die beobachteten/ berichteten Symptome nicht durch eine affektive (nach ICD-10: F3x) oder organische Störung (nach ICD-10: F00-F09) verursacht und darüber hinaus auch nicht durch eine Substanzintoxikation (nach ICD-10: F1x.0), ein Abhängigkeitssyndrom (nach ICD-10: F1x.2) oder ein Entzugssyndrom (nach ICD-10: F1x.3, F1x.4) bedingt sein dürfen [9].

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie beträgt weltweit circa 1 %, wobei die paranoide Schizophrenie mit Beginn zwischen dem circa 20.-25. Lebensjahr die häufigste Subgruppe darstellt [10, 12] und sich der Erkrankungsbeginn im Vergleich zu den anderen Unterformen meist etwas später manifestiert [12]. Männer erkranken zwar im Schnitt circa drei bis vier Jahre früher als Frauen, gleichzeitig ist die Geschlechterverteilung bei der Erkrankung insgesamt jedoch ausgeglichen, wenngleich bei Frauen mutmaßlich hormonell bedingt zwei Häufigkeitsgipfel zu beobachten sind. Es zeigt sich allerdings eine Art Schichtspezifität, da die Prävalenz in niedrigeren sozialen Schichten in der Gesamtbetrachtung höher ist. Ob dies Ursache oder Folge der Erkrankung darstellt, bleibt unklar. [11, 12] Einen möglichen Erklärungsansatz stellt die soziale „Drift-Hypothese“ dar, die Forschungsgegenstand anderer Studien ist und eher von einem sozialen Abstieg im Rahmen der psychischen Erkrankung ausgeht [11]. Neben der höheren Suizidrate bei Erkrankten aus dem schizophrenen Formenkreis im Vergleich zu Menschen, die keine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis haben [10], tragen auch die im Rahmen dieser psychischen Erkrankung einhergehenden somatischen Komorbiditäten (unter anderem respiratorische, metabolische, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Folgeerkrankungen) maßgeblich zu einer erhöhten Mortalität bei [10, 12], für die sich nach M. J. Müller und O. Benkert ein ca. 3,8-fach erhöhtes Risiko ergibt [10]. Im Verlauf der Erkrankung wird eine deutlich reduzierte Lebenserwartung von durchschnittlich 15 Jahren beobachtet, weswegen ein frühzeitiges Erkennen und ein möglichst früher Behandlungsbeginn von Bedeutung sind [12].

Das Krankheitsbild der Schizophrenie und anderer Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis geht mit unterschiedlich ausgeprägten Funktionseinschränkungen einher [9, 12]. Neben der Dysfunktion kognitiver Fähigkeiten wie Konzentrationsfähigkeit, Gedächtnisleistung und Aufmerksamkeit, dem Aspekt der Suizidalität sowie affektiver Begleitsymptome spielen sowohl sogenannte „Positiv-“ als auch „Negativsymptome“ eine entscheidende Rolle. Auch hyper- und hypomotorische Symptome können, vor allem bei der katatonen schizophrenen Unterform (ICD-10: F20.2), von Bedeutung sein. [10–12] Die jeweiligen Symptome sind bei den genannten unterschiedlichen Sörungsbildern und Verlaufsbildern verschieden stark ausgeprägt [10]. Positivsymptome werden auch produktive Symptome oder „Plussymptomatik“ genannt. Sie sind im Hinblick auf mögliche andere Ursachen (Substanzkonsum, demenzielle und neurologische Erkrankungen etc.) zwar nicht ausschließlich spezifisch für psychotische Erkrankungen, stellen aber meist Anzeichen einer solchen dar und treten bei gesunden Personen nicht auf. Positivsymptome beinhalten pathologische Veränderungen in den Bereichen der Wahrnehmung sowie des inhaltlichen und formalen Denkens und äußern sich beispielsweise durch Halluzinationen unterschiedlicher Sinnesmodalitäten (u.a. halluzinatorisch, olfaktorisch, gustatorisch, taktil, visuell), wahnhaftes Erleben (z.B. Beeinträchtigungs-, Verfolgungs-, Vergiftungs-, Verarmungs-, Liebes-, Schuldwahn etc.) und Ich-Störungen. [10–12] Negativsymptome hingegen sind durch ein Fehlen oder einen Wegfall der normalen psychischen Leistungsfähigkeit und Funktionen des Individuums gekennzeichnet, vor allem in den Bereichen der Affektivität, Psychomotorik und Intentionalität. Sie gehen teilweise auch mit wesentlichen Auswirkungen auf die psychosoziale Interaktion und folglich ausgeprägtem sozialen Rückzug einher, was für den Betroffenen/die Betroffene in einer sozialen Desintegration münden kann. Negativsymptomatik wird daher häufig synonym auch als „Minus- oder Defizitsymptomatik“ bezeichnet. Weitere Beispiele hierfür sind beispielsweise verflachte oder inadäquate Affekte, eine vernachlässigte Körperhygiene, Passivität, Anhedonie, Antriebsminderung bis hin zum vollständigen Antriebsverlust, psychomotorische und Sprachverarmung, sowie eine generelle Abnahme der sozialen Leistungsfähigkeit. [10–12] Eine ausgeprägte Negativsymptomatik ist neben einem kognitiven Leistungsabbau häufig Anzeichen einer Krankheitschronifizierung, während die Positivsymptome oft charakteristische Merkmale einer akuten Krankheitsepisode darstellen, auch wenn sie bei chronifizierten Krankheitsbildern ebenso teilweise weiterhin vor-

handen sein können [10]. Darüber hinaus werden bei ausgeprägter Negativsymptomatik und kognitiven Defiziten im klinischen Alltag oftmals eine eingeschränkte Therapieadhärenz beziehungsweise auch eine Therapieresistenz und pharmakologisch schlechteres Ansprechen beobachtet, weswegen gerade in diesen Fällen auch das kognitiv-behaviorale Training von Bedeutung ist [10, 12]. Die Studie von Sun, Yee et al. [13] fand in diesem Zusammenhang eine Zunahme der kognitiven Beeinträchtigungen bei steigender Therapieresistenz [13].

2.1.2 Hypothesen zur Ätiopathogenese von F2x-Spektrum-Störungen

Ätiopathogenetisch existieren verschiedene entwicklungsbezogene Hypothesen zu Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, die sich in ihrem Ansatz unterscheiden und mit Bezug auf unser Forschungsprojekt im Folgenden kurz dargestellt werden sollen.

Allgemein wird ein multifaktorielles, komplexes Zusammenwirken verschiedener Risikofaktoren angenommen. Dabei spielen mutmaßlich sowohl umweltassoziierte als auch genetische Faktoren eine Rolle, wie beispielsweise hereditäre Hirnentwicklungsgene, perinatale Komplikationen wie Hypoxie, Traumata oder Infektionen, sozialer Stress und psychosoziale Belastungsfaktoren, Substanzkonsum (z.B. Cannabismissbrauch) und möglicherweise auch emotionale Traumata [12].

Die Dopamin-Hypothese geht im Wesentlichen von einer dopaminergen Überaktivität im Gehirn von Erkrankten aus [10]. Darauf basiert mutmaßlich auch der hauptsächliche Wirkmechanismus der medikamentösen antipsychotischen Therapie, die neben weiteren Rezeptortypen (u.a. 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5HT_{2C}, α ₁, α ₂, H₁, mACh M₁-M₅) vor allem auf die Blockade des D₂-Rezeptors in den verschiedenen dopaminergen Neuronensystemen des zentralen Nervensystems (ZNS) abzielt, wenngleich der genaue antipsychotische Wirkmechanismus noch ungeklärt bzw. bisher nicht vollständig verstanden ist [10]. Auch eine Störung der thalamischen Filterfunktion durch beeinträchtigte Feedback-Mechanismen mit resultierender Reizüberflutung wird als mögliche Ursache psychotischer Symptome in Betracht gezogen. Einfluss scheinen hierbei gestörte GABA-B-vermittelte inhibitorische Prozesse zu haben. [14] Neuere pathophysiologische Ansätze gehen von zudem von der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Hypothese aus. Dabei werden ein mögliches dopaminerg-glutamaterges Ungleichgewicht mit einer Störung der Signalübertragung sowie die potenziell pathologische Rolle von Neu-

rotransmitter-Rezeptor-Autoantikörpern und inflammatorische Prozesse als Erklärungsansatz für das Auftreten von Schizophrenien angesehen. [10, 15, 16] Anlass zur Diskussion [1] gab die Entdeckung von NMDA-Rezeptor-Autoantikörpern im Serum von Patienten/Patientinnen mit reinen psychotischen Symptomen, als auch bei ungefähr 10% der gesunden Kontrollgruppe [1, 16]. Gleichzeitig kann eine NMDA-Rezeptor-Enzephalitis als entzündliche Erkrankung psychotische Symptome hervorrufen, die einer Schizophrenie ähneln [17]. Eine neuere Studie aus dem Jahr 2024 von Takako Enokida und Nanako Yoshida et al. [17] untersuchte verschiedene mit Psychosen in Verbindung stehende antineuronale Antikörper im Liquor von Patienten/Patientinnen mit einer chronischen schizophrenen Erkrankung und gesunden Kontrollprobanden und konnte dabei für eine Reihe der häufigsten neuronalen Autoantikörper keine signifikante Assoziation hinsichtlich der Pathogenese der chronischen Schizophrenie nachweisen [17]. Einige bisherige Studienergebnisse [6] weisen dennoch metaanalytisch darauf hin, dass die Ätiologie der Schizophrenie zumindest teilweise durch autoimmune Prozesse erklärt werden könnte [1, 6]. Beispielsweise untersuchte eine ebenfalls aus dem Jahr 2024 stammende Studie von Lopes, Malaquias et al. [18] in einer retrospektiven Datenanalyse die relative Häufigkeit psychotischer Erkrankungen autoimmuner Herkunft sowie deren genauere Charakterisierung. Dabei konnten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer Autoimmunenzephalitis sowie autoimmun getriggerten Psychosen und dem Vorhandensein systemischer Autoimmunerkrankungen, Elektroencephalogramm(EEG)-Anomalien als auch Krampfanfällen festgestellt werden. Alle Personen mit autoimmunassoziierter Psychose zeigten einen unauffälligen cMRT-Befund, gleichzeitig jedoch meist EEG-Auffälligkeiten und entwickelten neurologische Symptome, vor allem in Form kognitiver Defizite. Bei Personen mit Autoimmunenzephalitis traten in allen Fällen sowohl psychotische als auch neurologische Symptome auf, eine Antikörpersensitivität war vor allem in diesen Fällen, aber auch bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen, nachweisbar. [18] Allgemein scheinen bei Betrachtung mehrerer bisheriger Studien [5–8] entzündliche sowie autoimmun-vermittelte Prozesse das Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie sowie affektiver Störungen zu erhöhen [1, 5–8]. Dies führt dazu, dass diese Thematik zunehmend in den Forschungsfokus rückt und auch für unser Forschungsprojekt von besonderem Interesse ist. Auf eine inflammatorische Genese deuten bereits Befunde mehrerer Studien, unter anderem Biomarker-, Post-mortem- und Bildge-

bungs-Studien [19], zur Untersuchung des zentralen Nervensystems hin [1]. Eine aktuelle Studie von Liu, Ren et al. stützt ebenfalls die Hypothese einer inflammatorischen Genese bei Schizophrenien und liefert Hinweise auf mögliche Auswirkungen auf die neuronale Struktur und Plastizität [20]. Zum Nachweis inflammatorischer Vorgänge werden bestimmte Laborparameter herangezogen. Ein universeller Routinemarker für systemische entzündliche Prozesse ist beispielsweise das C-reaktive Protein (CRP) [1], ein in der Leber synthetisiertes Akute-Phase-Protein, das als Reaktion auf die Freisetzung proinflammatorische Zytokine gebildet wird [21]. Eine große Metaanalyse [22] zeigte, unabhängig von der Anwendung von Antipsychotika, moderat erhöhte CRP-Werte bei Menschen mit einer Schizophrenie, wobei sich keine Änderung im klinischen Verlauf der Erkrankung zeigte ($g = 0,66$, 95 % Konfidenzintervall (KI): 0,43-0,88, p -Wert (p) $< 0,001$, 24 Vergleiche zwischen den Gruppen, $N = 82\,962$) [1, 22]. Eine andere prospektive Kohortenstudie [23] zeigte eine Korrelation (ρ) zwischen sinkenden CRP-Werten und der Verbesserung von Positivsymptomen bei der Schizophrenie durch Behandlung ($\rho = 0,237$, $p = 0,002$) [1, 23]. Die oben genannte Studie [20] zeigte, dass CRP insbesondere in der weißen Substanz und im Cerebellum die lineare Rate neuronaler Plastizität und Morphologie signifikant beeinflusst. Außerdem fand sie sieben stabile Entzündungsmarker, die mit der Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung in Verbindung stehen, welche durch zukünftige Studien überprüft werden sollten. [20] Darüber hinaus scheinen entzündliche Reaktionen zumindest teilweise zur Entstehung neurodegenerativer Prozesse beizutragen [1, 24], wobei eine frühzeitige Neurodegeneration neben abnormen Vorgängen bei der Gehirnentwicklung für die Entwicklung von Schizophrenie-Spektrum-Störungen von Bedeutung zu sein scheint [2]. Die Studie von Wilson, Liu et al. [25] untersuchte in diesem Zusammenhang, ob Menschen mit Schizophrenie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen haben, konnte jedoch keine signifikanten Ergebnisse liefern [25]. Die Publikation von Keshavan, Song [26] aus dem Jahr 2024 bietet neben einem Überblick über die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung im klinischen Kontext auch eine aktuelle Übersicht der wichtigsten neurobiologisch basierten Entwicklungshypothesen der Schizophrenie [26].

2.1.3 Bedeutung der Liquordiagnostik bei F2x-Spektrum-Störungen

Nachdem im vorherigen Absatz auf mögliche pathophysiologische Ursachen eingegangen wurde, soll der folgende Abschnitt den Stellenwert der Liquordiagnostik für die Diagnostik und Therapie psychotischer Erkrankungen verdeutlichen.

Wie bereits erwähnt, halten wir eine möglichst frühzeitige Identifizierung betroffener Personen aufgrund der mit psychotischen Erkrankungen einhergehenden Dysfunktionen für notwendig. Eine Herausforderung ist dabei allgemein die Tatsache, dass sich psychotische Erkrankungen in der Regel nicht unmittelbar, sondern häufig erst im späteren Verlauf manifestieren. Allerdings sind bis zur Erstmanifestation in den überwiegenden Fällen über einen längeren Zeitraum oder mehrere Jahre zunehmende, charakteristische Beeinträchtigungen (insbesondere zunächst häufig kognitive oder affektive Symptome) zu beobachten. Dies ermöglicht teilweise eine Einteilung in sogenannte Vorstadien. [10] Eine eingehende klinische Untersuchung bei Auftreten erster klinischer Beschwerden zur Früherkennung ist daher, auch bei gegebenenfalls milden oder unspezifischen Symptomen, dringend indiziert. Besonders deshalb, weil zum aktuellen Zeitpunkt noch keine allgemein gültigen, spezifischen Biomarker zur vorzeitigen Identifizierung von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis existieren. Somatische Befunde und organische Korrelate im Rahmen der Organdiagnostik rücken damit zunehmend in den Fokus aktueller Forschung [1]. Die routinemäßige Liquordiagnostik kann dabei einen wichtigen Beitrag zur Erforschung pathophysiologischer Zusammenhänge bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen leisten [1]. Sie ermöglicht nicht nur den Ausschluss organischer, immunologischer Ursachen wie einer Autoimmunenzephalitis, sondern kann gegebenenfalls ebenso zu einer Identifikation konkurrierender inflammatorischer sowie infektiöser Ursachen psychotischer Symptome beitragen [1, 27]. Ihr kommt damit eine zentrale Rolle in der klinischen Praxis zu, der ausreichend Bedeutung beigemessen werden sollte. Grundsätzlich wird deshalb laut aktueller S3-Leitlinie für Schizophrenie [1, 28] eine Lumbalpunktion mit anschließender Liquordiagnostik bei Menschen mit Erstmanifestation einer Schizophrenie-Spektrum-Störung im Rahmen der organischen Ausschlussdiagnostik empfohlen [1]. Diese Empfehlung wird auch von den Studienergebnissen einer aktuellen Liquoranalyse von Maier, Stadler et al. [29] zum Nachweis organischer Ursachen psychiatrischer Störungen untermauert. In einer groß angelegten Kohortenstudie von 564 psychiatrischen Patienten/Patientinnen konnte bei insgesamt 8% (47/564) der Fälle, davon bei 7,2%

(19/262) der Patienten mit diagnostizierter Schizophrenie, eine neurologische Erkrankung nachgewiesen werden, am häufigsten Autoimmunenzephalitiden und Multiple Sklerose [29]. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Liquordiagnostik für die Erforschung psychiatrischer als auch neurologischer Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielt. Es entwickeln sich auch zunehmend neue Forschungsansätze mit dem Ziel, diesen Bereich eingehender zu beleuchten. Ein Beispiel hierfür ist die Publikation von Hidese [30], die versucht, bisher auffällige Biomarker im Liquor von Patienten/Patientinnen mit Schizophrenie, Bipolarer Störung und Major Depression mithilfe neuerer proteosomischer Technologien und Multiplex-Immunoassay-Studien zu überprüfen. Ziele waren dabei, nutzbarer Zielproteine für die Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen zu identifizieren und gleichzeitig auf die Notwendigkeit zukünftiger, sensitiver proteosomischer Studien hinzuweisen [30].

2.1.4 Rolle und Funktion der Blut-Liquor-Schranke

Die inflammatorischen und autoimmunen Erklärungsansätze in der Pathogenese von Schizophrenie-Spektrum-Störungen und die hervorgehobene Bedeutung der Liquordiagnostik führen unweigerlich zur Notwendigkeit einer näheren Betrachtung des Gehirnstoffwechsels.

Eine entscheidende Rolle für das zentrale Nervensystem kommt dabei der Blut-Hirn- und der Blut-Liquor-Schranke zu [1, 31]. Beide werden häufig unter einem Begriff zusammengefasst, unterscheiden sich jedoch bei genauerer Betrachtung voneinander: Während die Blut-Hirn-Schranke (BHS) morphologisch definiert werden kann und weniger durchlässig ist, stellt die Blut-Liquor-Schranke (BLS) eine durch dynamische Prozesse gesteuerte, physiologische funktionelle Barriere zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Blut sowie dem körpereigenen Immunsystem dar [32, 33]. Sie ist daher vorrangig für die Liquordiagnostik von Bedeutung [33] und wird in dieser Arbeit fokussiert betrachtet. Neben ihrer Funktion als Schutzbarriere sind sowohl die Blut-Hirn- als auch die Blut-Liquor-Schranke durch ihre selektive Permeabilität für den Transport von Nährstoffen sowie den Abtransport von Schadstoffen und Pathogenen durch Diffusion zuständig. Allgemein sorgen regulierende Prozesse für die Aufrechterhaltung der Homöostase und somit für die Funktionalität des zentralen Nervensystems. [1, 15, 32, 33] Eine Störung der Blut-Liquor-Schranke kann zu einer chronisch erhöhten Permeabilität und so zu einer Störung des Gleichgewichts führen [2, 15, 34].

Mögliche Ursachen für eine Barrieredysfunktion können neben intrauterinen Infektionen unter anderem auch perinatale gynäkologische Komplikationen sowie infektiöse und autoimmunvermittelte neuroinflammatorische Prozesse sein, die teilweise auch als Risikofaktoren für die Entwicklung von Schizophrenie-Spektrum-Störungen gelten [2, 24, 35]. Eine Anreicherung pathogener Stoffe und neurotoxischer Proteine kann folglich einerseits eine vorzeitige oder verstärkte Neurodegeneration bedingen [2, 15, 34], andererseits können durch die Exposition des Nervengewebes neuroinflammatorische Vorgänge ausgelöst werden [36]. Bedeutsam ist diese Tatsache deshalb, weil bei einer wachsenden Anzahl von Menschen eine Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke zu beobachten ist [2] und die metaanalytische Evidenz [31, 37] zeigt, dass sowohl erhöhte Albumin-Quotienten als auch erhöhte Immunglobulin G (IgG)-Quotienten und damit Blut-Liquor-Schranken-Störungen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen häufiger bei Menschen mit Schizophrenie auftreten [1, 2, 31, 37]. Gleichwohl kann keine Aussage getroffen werden, ob dies die Ursache oder Folge der neurologischen Dysfunktion ist [1, 15].

2.1.4.1 Allgemeine Marker zum Nachweis einer Störung der Blut-Liquor-Schranke
Nachdem im vorherigen Absatz zuletzt Marker einer Blut-Liquor-Störung erwähnt und auf die zentrale Rolle der Blut-Liquor-Schranke für das homöostatische Gleichgewicht des Gehirnstoffwechsels hingewiesen wurde, soll im Folgenden eine Erläuterung laboratorischer Parameter in der Liquordiagnostik zur Detektion von Störungen der Blut-Liquor-Schranke folgen.

Der Goldstandard zur Beurteilung der Funktionalität der Blut-Liquor-Schranke und zur Detektion von Blut-Liquor-Schrankenstörungen ist die Bestimmung des Liquor/Serum-Quotienten von Albumin [2]. Er ist ein indirektes Maß und zeigt im Falle einer Erhöhung eine erhöhte Permeabilität aus dem Blut in den Liquor cerebrospinalis an [15], da gemessene Konzentrationen für Albumin im Liquor cerebrospinalis im Normalfall circa 200 mal niedriger als im Serum sind [2, 15]. Im Falle einer gestörten Diffusionsbarriere kann es ebenfalls zu einem Anstieg des Liquor/Serum-Quotienten von Immunglobulin G kommen, während gemessene Werte von Immunglobulin G im Liquor im Normalfall circa 400 Mal niedriger als im Serum sind [15]. Immunglobulin G ist ein Antikörper, der bei der Immunreaktion eine Rolle spielt und sowohl im Blut als auch in der extrazellulären Flüssigkeit nachweisbar ist [38]. Allerdings ist zu beachten, dass ein erhöhter

IgG-Quotient (IgG Liquor/IgG Serum) nicht spezifisch für eine gestörte Schrankenfunktion ist [2]: Eine vermehrte intrathekale IgG-Produktion aufgrund infektiöser, autoimmunvermittelter oder entzündlicher Reaktionen kann ebenso ursächlich für einen erhöhten IgG-Quotienten (Liquor/Serum) sein [39]. Der IgG-Quotient wird auch zur Berechnung des IgG-Index ((IgG Liquor/IgG Serum)/(Albumin Liquor/Albumin Serum)) benötigt, der neben einer Schrankenstörung auch eine intrathekale IgG-Synthese anzeigt, indem er zusätzlich die Albuminwerte berücksichtigt [40]. In diesem Zusammenhang stellen oligoklonale Banden („OKB“), indirekter Nachweis intrathekaler Immunglobuline [41], einen weiteren unspezifischen Marker zum Nachweis einer Barrieredysfunktion dar [2]. Sie stellen per definitionem spezifische Muster von Antikörpern dar und werden in einem mehrstufigen Verfahren zur Proteinanalyse durch Elektrophorese nachgewiesen, wobei die spezielle isoelektrische Fokussierung und Immunfixation zur Anwendung kommen [40, 41]. Der Nachweis oligoklonaler Banden im Serum und im Liquor kann neben einer Blut-Liquor-Schrankenstörung somit ebenfalls auf eine Entzündung des zentralen Nervensystems hinweisen oder für eine intrathekale Immunglobulin-Produktion sprechen [2]. Eine Analyse der jeweiligen Bandenmuster kann darüber Aufschluss geben [41]. In der oben erwähnten Metaanalyse [31, 37] zeigten bis zu 12,5% der Menschen mit Schizophrenie abnorme oligoklonale Banden [2, 31, 37]. Auch die Masern-Röteln-Zoster-Reaktion (MRZR) spielt in der Liquor-Routinediagnostik, insbesondere bei der Detektion von Multipler Sklerose (MS), eine Rolle [1, 42]. Dabei handelt es sich um eine immunologische Reaktion, die durch den intrathekalen Nachweis von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren gekennzeichnet ist [1]. Sie gilt als positiv, wenn eine intrathekale Immunantwort gegen mindestens zwei der drei Virenantigene vorliegt [42]. Während der MRZR nach aktueller Studienlage eine hohe Spezifität in der Diagnostik der Multiplen Sklerose zugesprochen wird [42], scheint sie für die Diagnostik der Schizophrenie eher von untergeordneter Bedeutung zu sein [1]. Bisher gibt es diesbezüglich allerdings nur wenige Daten in Form einer kleinen Pilotstudie [43], die auf eine eher niedrige Prävalenz positiver MRZR bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen schließen lässt [1, 43].

2.1.4.2 Blut-Liquor-Schranke in Zusammenhang mit Kognition

Zwischen der Blut-Liquor-Schranke und Liquorveränderungen besteht also nachvollziehbar ein direkter Zusammenhang. Die allgemeine Annahme, dass Beeinträchtigungen der Blut-Liquor-Schranke ein frühes Ereignis des seneszenten Gehirns darstellen und mit dem Alterungsprozess assoziiert sind – vor allem in den Hippocampi, wo sie

möglicherweise mit begleitenden kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen [1, 34] – ist ebenfalls Gegenstand mehrerer Studien. So wird auch eine Zunahme der Ventrikelgröße mit dem Alterungsprozess, einer Störung der Blut-Liquor-Schranke und deren Auswirkungen auf die kognitiven Funktionen in Verbindung gebracht [44]. Aus diesem Grund wurden bei älteren Menschen Schrankenstörungen bereits als unabhängiger Biomarker kognitiver Beeinträchtigungen postuliert [2, 45].

Es ist zu beachten, dass kognitive Defizite zugleich eines der Hauptsymptome bei schizophrenen Erkrankungen sind [2, 46, 47]. Bei Menschen mit Erstmanifestation betreffen sie vor allem die Bereiche der sozialen Kognition, mit teilweise erheblichen Beeinträchtigungen der sozialen Funktionsfähigkeit, sowie neurokognitive Bereiche wie beispielsweise die Arbeitsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis und das verbale Gedächtnis [2, 47–50]. Darüber hinaus tritt das Symptom der kognitiven Dysfunktion bereits in einem sehr frühen Stadium auf, oft sogar bereits vor der Prodromalphase der Erkrankung [2, 49, 51]. Obwohl das Ausmaß der Symptomatik bei Erstmanifestation von Schizophrenie-Spektrum-Störungen stark variiert [2, 52], stellt die kognitive Dysfunktion einen stabilen Befund dar [2, 47, 49, 51], der zudem häufig maßgeblich limitierend für eine vollständige Remission ist [2, 46]. Zu einer unvollständigen Symptomremission bei schizophrenen Störungen kommt es laut Fachliteratur immerhin in 10 bis zu 40 % der Fälle [10]. Die bereits erwähnte Studie von Lopes, Malaquias et al. [18] zeigte kognitive Defizite bei autoimmunassoziierten Psychosen [18].

Diese Feststellungen lassen auf die mögliche hohe klinische Relevanz der Blut-Liquor-Schranke und Liquorveränderungen im Allgemeinen bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis schließen [2].

2.2 Forschungsprojekte

2.2.1 Forschungsinteresse

Es wird deutlich, dass die beiden Publikationen, die im Folgenden behandelt werden, thematisch eng miteinander verbunden sind, wenngleich sie sich mit unterschiedlichen, teils epidemiologischen Fragestellungen befassen. Es wurde bereits gezeigt, dass es einige mehr oder weniger erforschte Hypothesen hinsichtlich möglicher pathophysiologischer Zusammenhänge gibt und dass bestimmte Liquor/Serum-Marker in Bezug auf die Funktion der Blut-Liquor-Schranke definiert wurden, die bei Menschen mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen verändert sein können [2]. Allerdings besteht

weiterer Forschungsbedarf. Insbesondere die wissenschaftliche Betrachtung von Ersterkrankungen ermöglicht vielseitige Forschungsansätze zur Förderung eines besseren Krankheitsverständnisses, weshalb sich der Fokus unserer Arbeit darauf richtet. Eine Analyse bisheriger Liquor-Studien, die sich mit der Identifikation potenzieller Biomarker beschäftigen, hat bereits die Bedeutung der Liquoranalyse bei Erstmanifestationen aus dem schizophrenen Formenkreis hervorgehoben [53]. Insgesamt haben sich allerdings bislang nur wenige Studien mit Liquoruntersuchungen bei Menschen mit Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis befasst [54, 55], eine kurze Übersicht findet sich im folgenden Abschnitt.

2.2.2 Bisheriger Forschungsstand

Die Studie zur Liquoranalyse mit der bisher größten Kohorte von Menschen mit einer Ersterkrankung aus dem Schizophrenie-Spektrum ist die von Endres et al. [54], mit einer Gesamtfallzahl von $N = 188$ [1]. Sie zeigte in 4% der Fälle einen Leukozyten-Anstieg, in 16% der Fälle erhöhte Albumin-Quotienten, in 40% der Fälle erhöhte Proteinkonzentrationen, in 2% der Fälle erhöhte IgG-Indices und in 6% der Fälle intrathekale oligoklonale Banden, wobei in 4% der Fälle oligoklonale Banden im Serum und im Liquor gleichzeitig vorlagen [54]. Die in dieser Kohorte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vermehrt auftretenden oligoklonalen Bandenmuster wiesen somit entweder auf eine intrathekale IgG-Synthese oder auf eine Blut-Liquor-Schrankenstörung hin [2]. Zwischen Menschen mit einer Ersterkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis ($N = 188$) und Menschen mit rezidivierender psychotischer Erkrankung ($N = 267$) bestand kein signifikanter Unterschied [1, 54]. Eine weitere Forschungsgruppe unserer Klinik konnte in einer früheren Studie bei einem Sechstel der Patienten/Patientinnen mit Ersterkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis erhöhte Albumin-Quotienten nachweisen [2, 56]. Eine andere Studie [57] mit $N = 95$ Menschen mit einer Ersterkrankung aus dem Schizophrenie-Spektrum beobachtete im Liquor erhöhte Proteinkonzentrationen bei männlichen Patienten [2, 57].

Indikatoren einer Blut-Liquor-Schrankenstörung sowie der Einfluss von Blut-Liquor-Schrankenstörungen auf neurokognitive Funktionen bei Menschen mit Erstmanifestation einer Schizophrenie-Spektrum-Störung wurden jedoch noch nicht ausreichend gut untersucht [2].

2.2.3 Forschungsfrage und Hypothese

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Annahme, dass inflammatorische Prozesse zumindest bei einem Teil der Menschen mit Erstmanifestation einer Schizophrenie-Spektrum-Störung eine Rolle spielen [58]. Sie hat sich zum Ziel gesetzt, zunächst die Prävalenz von Liquorveränderungen bei Menschen dieser Kohorte zu untersuchen [1], um in einem zweiten Schritt nach Zusammenhängen zwischen beobachteten kognitiven Defiziten und Blut-Liquor-Schrankenstörungen sowie Liquorveränderungen zu forschen [2]. Beide Studien wurden im Rahmen retrospektiver Studiendesigns zur Analyse von Routinedaten nacheinander durchgeführt und imponieren neben der Forschungsintention besonders durch die große Fallzahl an Menschen mit Ersterkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis [1, 2]. Die Ergebnisse wurden jeweils in einem Peer-Review-Fachjournal veröffentlicht [1, 2] und tragen einerseits zur Erweiterung pathophysiologischer Zusammenhänge und Bewertung der Relevanz von Blut-Liquor-Schrankenstörungen bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen bei. Andererseits erlauben sie eine Einschätzung möglicher klinischer Auswirkungen und dienen möglicherweise als Orientierung weiterer prospektiver Studien. Die Analyse von Routineparametern betont den direkten Bezug zur klinischen Praxis und damit die hohe Relevanz des Forschungsprojekts.

Die darauf aufbauende Hypothese lautet:

Basierend auf der Annahme, dass infektiöse, entzündliche und autoimmunologische Ursachen in der Ätiopathogenese von Schizophrenie-Spektrum-Störungen eine teilweise Rolle spielen [1, 5–8], wird erwartet, dass die Analyse von Liquor-Routineparametern Aufschluss über die Prävalenz von Liquorpathologien bei Menschen mit Ersterkrankung geben und den Einfluss von Blut-Liquor-Schrankenstörungen auf die Kognition bewerten kann, wobei ein signifikanter Zusammenhang vermutet wird.

3. Material und Methoden

3.1.1.1 Aufbau der Datenbank

Eine ausführliche Beschreibung der durchgeführten Datenakquise findet sich bereits in Abschnitt 1.1. Eingeschlossen wurden 2785 Patientenfälle, die während des festgelegten Beobachtungszeitraums mindestens einmal mit einer ICD-10-Diagnose „F2x“ in unser Fachkrankenhaus mit hochleistungsmedizinischer Versorgung aufgenommen wurden, darunter auch Personen, die sich initial mit psychotischen Symptomen und einer Nicht-F2x-Diagnose (zum Beispiel mit einer Cannabis-induzierten psychotischen Störung (nach ICD-10: F12.5)) vorstellten, später jedoch mit einer Schizophrenie-Spektrum-Störung diagnostiziert wurden [1, 2].

Daten zu den ausgewählten Variablen wurden teilweise sowohl zum jeweiligen Aufnahme- als auch zum Entlasszeitpunkt bei Erst- und Letztkontakt erhoben. Dabei wurde die Anzahl der Hospitalisierungen des Patienten/der Patientin gezählt und zwischen einmaliger und mehrfacher stationärer Behandlung während des Beobachtungszeitraums unterschieden. Der maximale Beobachtungszeitraum sowie der Intervallzeitraum zwischen den Aufenthalten wurden berechnet. Die Daten hierfür wurden direkt aus den Arztbriefen entnommen und die darin angegebenen Zeiträume mit dem elektronischen Dokumentationssystem abgeglichen. Der Zeitpunkt des ersten stationär-psychiatrischen Aufenthalts, das Alter bei Erstmanifestation einer Psychose sowie der Zeitraum seit Erstmanifestation (in Monaten) wurden notiert. Zusätzlich wurde erfasst, ob es sich um einen Erstkontakt mit Antipsychotika handelte, ob im letzten Monat eine antipsychotische Behandlung erfolgte und falls ja, über welchen Zeitraum hinweg sie erfolgt war (in Wochen). Wie ausführlich in Abschnitt 1.1 beschrieben, mussten für die Datenerhebung stets alle einzelnen Aufenthalte eines Patientenfalles überprüft, die jeweiligen Arztbriefe gesichtet und alle relevanten Daten einzeln herausgefiltert werden. Zur Vermeidung von Doppelbuchungen und Fehlerquellen wurden Daten in diesen Fällen als „nicht angegeben/ keine Angaben verfügbar“ („NA“) gewertet, ebenso bei Unklarheiten oder fehlenden Informationen. Einige Variablen wurden zusätzlich durch Freitextangaben ergänzt, der Informationsgehalt dadurch erweitert. Zu den extrahierten Daten gehörten unter anderem soziodemographische Informationen (Alter in Jahren, Geschlecht, Beruf, Partnerschaft, Schulabschluss, Wohnsituation, Betreuungstatus). Auch Informationen zur positiven Familienanamnese für psychotische Erkrankungen, zur Anzahl an Suizidversuchen, zu gerichtlichen Unterbringungen, zu

Elektrokonvulsionstherapie(EKT)-Behandlungen, zur Verabreichung von Zwangsmedikation sowie zu einer primären Entzugsbehandlung im Beobachtungszeitraum wurden dokumentiert. Darüber hinaus wurden diagnostische Informationen erfasst. Nach ICD-10 wurden die Diagnosen bei Erst- und Letztkontakt sowie relevante medizinische Komorbiditäten dokumentiert. Zu den bedeutenden somatischen Komorbiditäten wurden beispielsweise Diabetes mellitus, Adipositas, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, pneumologische sowie onkologische Erkrankungen gezählt. Anhand der Variablen „Rauchstatus“, „Packungsjahre (py)“, „aktiver Substanzmissbrauch“ wurden signifikante Suchterkrankungen erhoben. Auch das Vorliegen einer Major Depression wurde festgehalten. Darüber hinaus wurde sowohl die psychiatrische als auch die internistische Entlassmedikation dokumentiert. Dabei wurden die Anzahl der Medikamente sowie die Anzahl der Komedikation nach Wirkklassen (antipsychotisch, antidepressiv, anticholinerg, stimmungsstabilisierend, internistisch) sowie die Anzahl der Antipsychotika erfasst. Es wurde auch erhoben, ob Olanzapin oder Clozapin in der Entlassmedikation dokumentiert waren. Berücksichtigt wurde ausschließlich Festmedikation in Tabletten- oder Kapselform. Kardiovaskuläre Parameter (Elektrokardiogramm, QTc-Zeit, Herzfrequenz, Blutdruck), metabolische (Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2) und laborchemische Parameter (Creatin-Kinase-Werte, Langzeitblutzuckerwert (HbA1c), Leukozyten, Neutrophile Granulozyten, Cholesterinwerte und C-reaktives Protein) wurden ebenfalls erfasst. Laborchemische Parameter wurden, sofern bekannt, unter Berücksichtigung möglicher gleichzeitiger Infektionen, Entzündungen, rheumatologischer Erkrankungen oder ähnlichem, die mit Veränderungen der Entzündungswerte einhergehen können, dokumentiert. Von besonderem Interesse für unser Forschungsvorhaben war auch, ob im Beobachtungszeitraum eine Lumbalpunktion durchgeführt wurde, ob Pathologien vorlagen und in welcher Form und Ausprägung diese auftraten. Ergänzend wurden auch pathologische Befunde in der Bildgebung (cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT)) sowie EEG-Befunde extrahiert. Es wurden ausschließlich die im Klinikum erhobenen Daten verwendet, dokumentierte Werte und Befunde von extern wurden nicht berücksichtigt.

3.1.1.2 Publikation I: „Cerebrospinal fluid pathologies in schizophrenia-spectrum disorder – a retrospective chart review

Wir führten eine monozentrische Kohortenstudie auf Basis einer retrospektiven Datenanalyse bereits bestehender, anonymisierter klinischer Routinedaten durch, bereits ausführlich geschildert in Abschnitt 1.1.

Einschlusskriterien:

Von den im definierten Beobachtungszeitraum (vgl. Abschnitt 1.1 und Abschnitt 3.1.1.1) eingeschlossenen Patienten/Patientinnen wurden alle Fälle einzeln gescreent und jene Patienten/Patientinnen selektiert, die sich mit einer Erstmanifestation einer psychotischen Erkrankung präsentierten: N = 687. In dieser Kohorte wurden wiederum alle Personen einzeln identifiziert, die neben einer Laborkontrolle routinemäßig auch eine Lumbalpunktion erhalten haben. Somit ergaben sich unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien insgesamt N = 314 Fälle, die die genannten Einschlusskriterien erfüllten. Eine Übersicht über die prozentualen Anteile der jeweiligen Diagnosen im F2x-Spektrum nach ICD-10 der eingeschlossenen Studienkohorte wird in Abbildung 2 in Abschnitt 4.1.1.1 dargestellt. [1]

Ausschlusskriterien:

Ausgeschlossen aus unserer Studie wurden alle Patienten/Patientinnen der Kohorte, bei denen klinische Anzeichen oder Hinweise auf das Vorliegen einer möglichen Autoimmunenzephalitis vorlagen. Beispiele hierfür waren unter anderem Krampfanfälle, Bewegungsstörungen oder autonome Instabilität. Hierfür wurden alle verfügbaren Daten der klinischen und körperlichen Untersuchung sorgfältig überprüft. [1]

Für die Studie wurden neben Serum- und Liquor-Routineparametern auch bildgebende Befunde berücksichtigt und auf Zusammenhänge hin untersucht.

Liquor- und Serumparameter im Rahmen der Laboranalyse:

Alle Proben der ausgewählten Kohorte wurden in Kooperation mit Herrn Dr. med. Peter Eichhorn im Institut für Laboratoriumsmedizin der LMU München, Deutschland, analysiert. Im Liquor cerebrospinalis wurden neben der Leukozytenzahl (Referenz: $\leq 5/\mu\text{l}$) mit Pleozytose definiert als > 5 Zellen/ μl , auch der Gesamtproteingehalt, Albumin im Liquor (Referenz $\leq 0,300$ g/l), Albumin im Serum (Referenz: $\leq 52,0$ g/l), die IgG-Indices sowie oligoklonale Banden im Liquor cerebrospinalis als auch im Serum bestimmt und analysiert. Oligoklonale IgG-Banden im Liquor und im Serum wurden mittels einem

„SEBIA HYDRASYS 2 SCAN FOCUSING“ halbautomatisierten Gerät nachgewiesen. [1] Dieses Instrument erlaubt die Immunfixation und den direkten Nachweis oligoklonaler Banden auf Agarosegelen mit dem HYDRAGEL 9CSF Kit (Ref. 4353, Sebia, Frankreich) [1]. Der Albumin-Quotient (Liquor/Serum), kurz „Qalb“, wurde nach der Formel: $Qalb = (4 + \text{Alter}/15) \times 10^{-3}$ [59] nach Alter in Jahren angepasst [1]. Die anschließende Kategorisierung der oligoklonalen Bandenmuster im Liquor erfolgte auf Basis der Empfehlungen zweier übereinstimmender Berichte [60, 61] einer früheren Publikation [62]: Danach wurden insgesamt fünf verschiedene Typen unterschieden, wobei Typ 1 den normalen Liquor-Befund widerspiegelt, während die Muster von Typ 2 und 3 Ausdruck einer intrathekalen Synthese von (in der Regel) Immunglobulin G sind. Bei Typ 2 liegen zwei oder mehr ausschließlich auf den Liquor beschränkte oligoklonale Banden vor, wohingegen bei Typ 3 zusätzlich dazu identische oligoklonale Banden im Serum und im Liquor vorliegen. Typ 4 ist indirekt Ausdruck einer gestörten Blut-Liquor-Schrankenfunktion und meint das durch passiven Transfer bedingte Vorliegen identischer oligoklonaler Banden im Serum und im Liquor cerebrospinalis, weshalb es auch „Spiegelmuster“ genannt wird. Bei Typ 5 finden sich monoklonale Banden im Liquor und im Serum. [1] Diese Beschreibung deckt sich auch mit der bereits genannten Publikation von Willis, Kreft et al. [41] aus dem Jahr 2024. Eine vereinfachte Darstellung findet sich in Abbildung 1 auf Seite 34.

Im Rahmen der Serumanalyse wurden die Leukozyten, die absolute Neutrophilenzahl (entsprechend der neutrophilen Granulozyten als Absolutzahl) sowie die Konzentrationen von Albumin, IgG und CRP im Serum bestimmt, wobei eine Erhöhung von CRP, wie in einer früheren Metanalyse beschrieben [63], als $CRP \geq 1,0 \text{ mg/l}$ definiert wurde [1]. Die absolute Neutrophilenzahl wurde entweder extrahiert oder, falls fehlend, alternativ indirekt über das Vorhandensein der segmentierten neutrophilen Granulozyten (in %) und der Leukozytenzahlen (in g/l) nach folgenden Formeln berechnet: Absolute Neutrophilenzahl [Zellen/ μl] = (segmentierte neutrophile Granulozyten [%] x Gesamtleukozytenzahl [Zellen/ μl]) ODER: (Neutrophile Granulozyten [%] x Gesamtleukozytenzahl [Zellen/ μl]) [64]. Unreife Neutrophile, auch stabkernige neutrophile Granulozyten genannt, wurden in der Formel unterdessen nicht berücksichtigt, da diese gemäß Literatur normalerweise nur zwischen 0 und 4 % der absoluten Neutrophilenzahl ausmachen [65] und keinen Bestandteil der routinemäßige laboratorischen Messung der LMU darstellen. [1]

Oligoklonales Bandenmuster	Serum (S) Liquor (L)	6,5 pH 10
----------------------------	-------------------------	---

Abbildung 1: Darstellung der unterschiedlichen Typen oligoklonaler Bandenmuster, die im Rahmen spezieller Laboranalysen (isoelektrische Fokussierung + Immunfixation) in der Elektrophorese nachweisbar sind, auf Basis übereinstimmender Quellen und Berichte [40, 41, 60–62]

Bildgebende Verfahren: Cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT)

Als Teil der klinischen Routine erfolgten mindestens T1- und T2-gewichtete Sequenzen eines 1,5- und 3-Tesla-Scanners, wobei zusätzliche axiale und koronale Sequenzen (DWI- und FLAIR-Sequenzen) indikationsabhängig ergänzt wurden. Zur Erfassung aller unüblichen Befunde für Personen derselben Altersgruppe wie beispielsweise unspezifische Marklagerläsionen der weißen Substanz oder auch Läsionen, die auf eine Multiple Sklerose hindeuten können, erfolgten alle klinischen Auswertungen und Dokumentationen durch erfahrene neuroradiologische Oberärzte. [1]

Statistik:

Für alle statistischen Auswertungen verwendeten wir die Software „IBM SPSS Version 26.0“ mit einem Signifikanzniveau (α) von $\alpha = 0,05$. Insgesamt beinhalten die Ergebnisse verschiedene statistische Analysen, die als explorativ betrachtet werden müssen, da sie nicht für multiples Testen korrigiert wurden. Die Verteilungen kontinuierlicher Variablen wurde mit Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalität getestet, eine Abweichung der Normalverteilung wurde mit $p < 0,05$ definiert. In diesem Fall wurden Mann-Whitney U-Tests angewendet, bei Normalverteilung kamen unabhängige t-Tests zur Anwendung. Zum Vergleich von Unterschieden bei kategorialen Variablen zwischen Gruppen wendeten wir Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Tests) an. Der zweiseitige Fisher-Exakt-Test als exakter Signifikanztest auf Unabhängigkeit dichotomer Variablen in Kontingenztafeln 2 x 2 wurde für die Zellzählung < 5 angewendet. [1]

3.1.1.3 Publikation II: The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis

Wir führten eine zweite monozentrische, anonymisierte retrospektive Datenauswertung auf Basis der oben genannten Datenbank mit einer anderen Fragestellung durch.

Einschlusskriterien:

Von den bereits erwähnten $N = 687$ Menschen mit Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, die aus der Datenbank extrahiert wurden, schlossen wir zunächst insgesamt 166 Patienten/Patientinnen in diese Studie ein, da sie im festgelegten Beobachtungszeitraum (vgl. Abschnitt 1.1) vor Diagnosestellung sowohl eine routinemäßige Lumbalpunktion als auch eine neuropsychologische Testung erhalten hatten [2].

Ausschlusskriterien:

Ausgeschlossen wurden Fälle mit abnormen bildgebenden Befunden, die auf eine signifikante begleitende Erkrankung des zentralen Nervensystems hinweisen können, wie zum Beispiel Neoplasien. Ebenso wurden alle Fälle mit vordiagnostizierten psychiatrischen oder somatischen Erkrankungen ausgeschlossen, die potenziell mit einer Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion oder kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen können. Dazu gehören beispielsweise Menschen mit geistiger Behinderung, perinataler Asphyxie oder Schlaganfall. Um eine klinisch signifikante zeitliche Assoziation

sicherzustellen, schlossen wir zudem Fälle mit einem Zeitintervall von mehr als 21 Tagen zwischen Liquor- und Blutprobenentnahme oder Zeitintervall von mehr als 90 Tagen zwischen der Lumbalpunktion und der neurokognitiven Testung aus. Final wurden 121 Patienten/Patientinnen in die Studie eingeschlossen, nachdem 45 Personen vor der Datenanalyse ausgeschlossen wurden. Eine Übersicht über die prozentualen Anteile der jeweiligen Diagnosen im F2x-Spektrum nach ICD-10 der eingeschlossenen Studienkohorte wird in Abbildung 4 in Abschnitt 4.1.1.2. dargestellt. [2]

Neben Liquor- und Serumparametern wurden ergänzend auch klinische sowie demographische Parameter mituntersucht.

Liquor-Routineparameter:

Zum Nachweis einer Störung der Blut-Liquor-Schranke wurden folgende Parameter analysiert: Der Albumin-Quotient, der IgG-Quotient, verschiedene Typen oligoklonaler Banden sowie die Zellzahl des Liquor cerebrospinalis [2]. Die fünf Arten oligoklonaler Banden, basierend auf bisherigen Publikationen und übereinstimmenden Berichten [41, 56, 60–62], wurden bereits in Abschnitt 3.1.1.2 sowie in Abbildung 1 ausführlich dargelegt.

Neurokognitive Parameter und Interpretation:

Voraussetzungen zum Zeitpunkt der Durchführung der in unserer Fachklinik verfügbaren, routinemäßigen neurokognitiven Testverfahren waren Substanzabstinenz und ein ausreichend stabiler Zustand [2]. Während die Testungen nicht psychosespezifisch sind und die Kognition im Allgemeinen erfassen [66, 67], konzentrierte sich diese Studie bei der Datenanalyse speziell auf die bereits genannten, bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen beeinträchtigten Bereiche [2]. Zur Bewertung des Arbeitsgedächtnisses, der Fähigkeit einer Person, Informationen zu verarbeiten, wurde einerseits die deutsche Version des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (WIE) [68] verwendet [2]. Sie stellt eine Testbatterie aus mehreren Subtests dar und ermöglicht durch drei verbale Teilaufgaben die Bestimmung eines Index für das Arbeitsgedächtnis. Für die Berechnung des Indexwerts für die Arbeitsgeschwindigkeit, einem Maß für die Geschwindigkeit der mentalen Informationsverarbeitung, wurden Rohwerte von zwei Teilaufgaben des WIE verwendet und die Anzahl der richtigen Lösungen oder die Anzahl der richtigen Lösungen minus der Anzahl der falschen Lösungen innerhalb eines bestimmten Zeitraums berechnet. [2] Zur Bewertung nicht ausschließlich des Arbeitsgedächtnisses wurde zudem die Testbatterie zur Prüfung der Aufmerksamkeitsleistung

(TAP)-Version 2.1 [69] verwendet, die aus zwölf visuellen Teilaufgaben unterschiedlicher Komplexität und Schwierigkeit besteht und insgesamt verschiedene kognitive Komponenten bewertet [2]. Zur Messung der Aufmerksamkeit kam die „Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status“ (RBANS) [70] zum Einsatz. Er besteht aus zwölf Subtestskalen zur Bestimmung von Indexwerten für fünf kognitiven Bereiche, die mit altersabhängigen Normwerten verglichen werden können. [2] Genauere Informationen finden sich in Publikation II in Kapitel 10.

Statistik:

Wie bereits in Abschnitt 1.3 angegeben, wurden die statistischen Datenanalysen mit der Software „IBM SPSS Version 26.0.0.1 für Windows“ von S.W., I.M. und E.M. unter der Supervision von L.R. durchgeführt, das Signifikanzniveau betrug $\alpha = 0,05$. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Skalen zu gewährleisten, wurde vorab eine Z-Standardisierung aller nicht-dichotomen Variablen durchgeführt, wie beispielsweise des Alters zum Zeitpunkt der kognitiven Testung, des Bildungsniveaus, des Albumin-Quotienten sowie der IgG-Ratio, der oligoklonalen Bandentypen und der neurokognitiven Ergebnisse. T-Tests und χ^2 -Tests wurden zum Vergleich geschlechtsspezifischer Gruppenunterschiede zwischen Parametern der Blut-Liquor-Schranke verwendet, wobei der Phi-Koeffizient (ϕ) bei signifikanten Unterschieden zur Testung der Assoziationsstärke der Variablen angewendet wurde. Anfangs wurden einfache lineare Regressionen durchgeführt, um Assoziationen zwischen Blut-Liquor-Schrankenparametern und den Bereichen Arbeitsgedächtnis, Arbeitsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit zu überprüfen. Anschließend erfolgten multiple lineare Regressionen um die Variablen hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und des Bildungsniveaus zu kontrollieren. Da für die Studie Rohwerte der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Version 2.1) in Bezug auf Alter, Geschlecht und Bildungsniveau korrigiert und folgend in T-Werte umgewandelt werden mussten, verwendeten wir ausschließlich einfache lineare Regressionen, um mögliche Assoziationen mit den Liquorparametern zu untersuchen. Darüber hinaus verglichen wir eine ausgewählte Gruppe von Personen mit abnormen Liquorbefunden mittels t-Tests mit einer Gruppe ohne Liquorpathologien in Bezug auf die genannten relevanten Bereiche der neurokognitiven Domänen. [2]

4. Ergebnisse

4.1.1.1 Publikation I: „Cerebrospinal fluid pathologies in schizophrenia-spectrum disorder – a retrospective chart review“

Wie bereits erwähnt, erfüllten 45,7% (314/687) der Menschen mit Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis die Einschlusskriterien und wurden in unsere Stichprobe aufgenommen. Alle Personen waren im Schizophrenie-Spektrum (ICD-10: F20-F29) diagnostiziert, der Großteil nach ICD-10 mit einer Schizophrenie, wie in Abbildung 2 genau dargestellt:

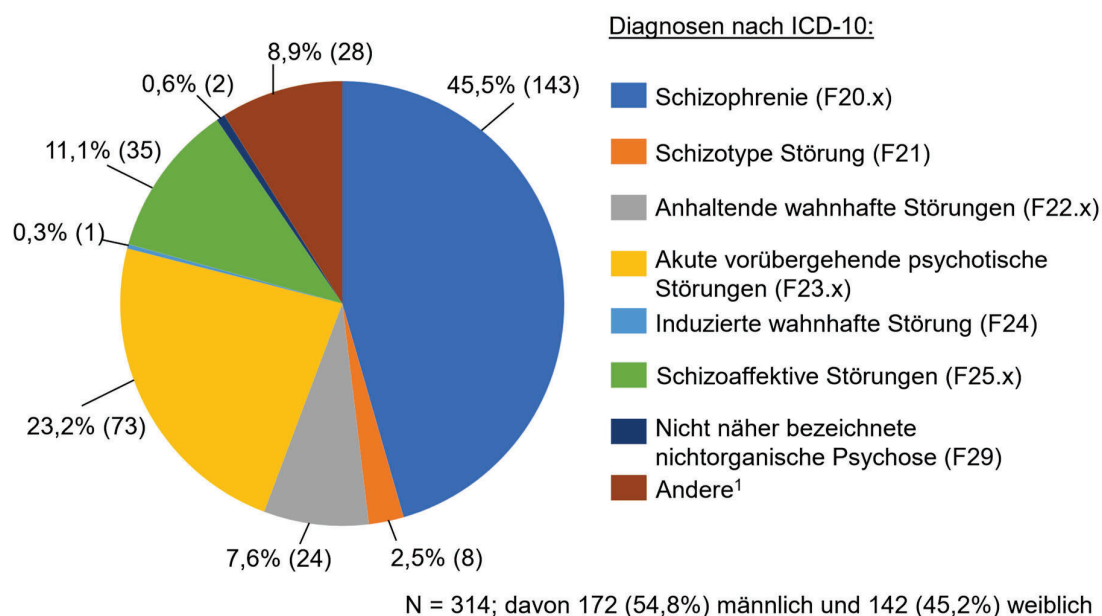


Abbildung 2: Kuchendiagramm zur Darstellung der prozentualen Verteilung der F2x-Diagnosen nach ICD-10 in der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 aus Publikation I [1]¹

Das durchschnittliche Alter betrug 35,1 Jahre (Standardabweichung (SD) = 15,4) bei N = 172 (54,8%) männlichen und N = 142 (45,2%) weiblichen Personen. Die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei 13,1 Monaten (SD = 25,7). In der Kohorte wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters und der Geschlechterverteilung zwischen Menschen mit und ohne Liquordiagnostik gefunden, wie in der Publikation genau angegeben. 96,3% (283/294) der eingeschlossenen Kohorte wurde mit mindestens einem Antipsychotikum behandelt, die Mehrheit (209/294, 71,1%) mit ei-

¹ Patienten/Patientinnen mit psychotischen Symptomen, die initial keine F2x-Diagnose nach ICD 10 erhielten, später jedoch im F2x-Spektrum diagnostiziert wurden

nem einzigen. Bei der Hälfte der erfassten Fälle (139/277, 50,2%) gab es einen Verwandten ersten und/oder zweiten Grades mit einer psychiatrischen Störung, vgl. deskriptiv dargestellt in Tabelle 1. Das Balkendiagramm in Abbildung 3 zeigt, dass etwas mehr als ein Drittel der Patienten (107/297, 36%) aktive Raucher waren, während weniger als ein Drittel (84/306, 27,5%) aktiven Substanzmissbrauch von mindestens einer Substanz außer Tabak aufwies. Davon konsumierte ungefähr ein Fünftel (66/306, 21,6%) Cannabis mit einer Häufigkeit von sporadisch bis täglich. Bei einigen Patienten wurden verschiedene somatische Komorbiditäten dokumentiert, bei 15,7% (28/178) bestanden zeitgleich neurologische Störungen (vgl. ergänzende Informationen zu Tabelle 1 in Kapitel 9 [1]), übersichtlich dargestellt in Abbildung 3. [1]

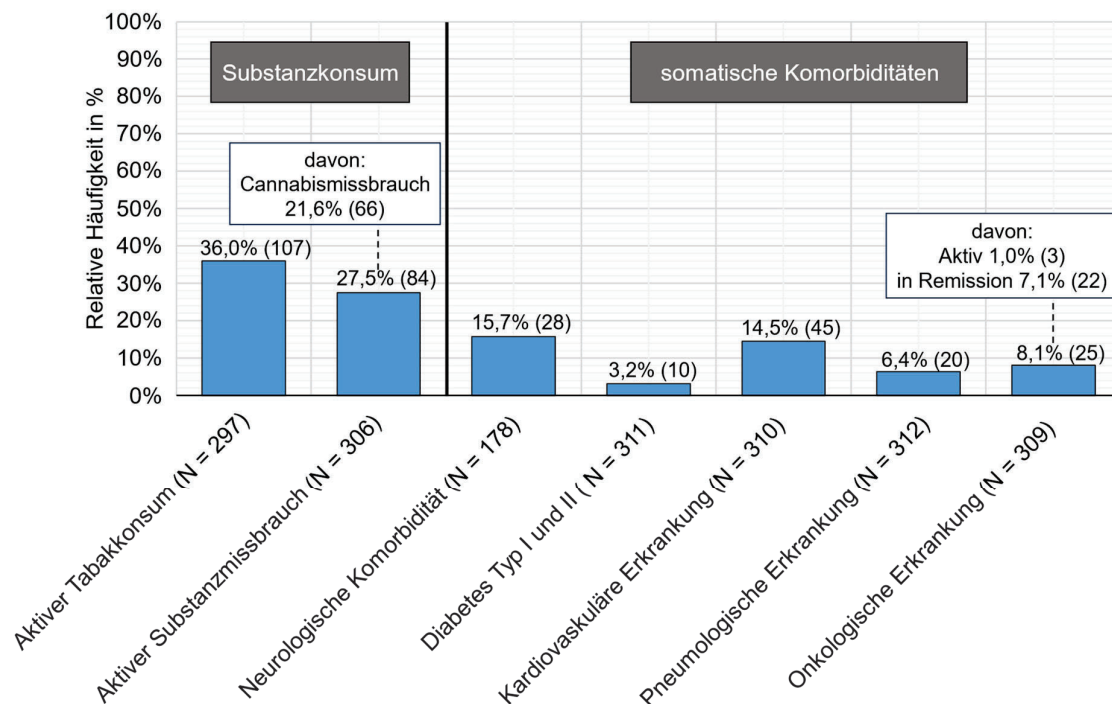


Abbildung 3: Balkendiagramm zur Darstellung absoluter und relativer Häufigkeiten in Bezug auf Substanzkonsum und somatische Komorbiditäten in der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 aus Publikation I [1]

Im Liquor zeigte sich bei 3,5% (11/314) der Kohorte eine Pleozytose bei einer durchschnittlichen Zellzahl von 1,7/ μ l (SD = 2,0). Eine positive Masern-Röteln-Zoster-Reaktion war nur in 0,7% (1/145) der Fälle nachweisbar. Die durchschnittliche Proteinkonzentration betrug 38,2 mg/dl (SD = 24,2, Gesamtfallzahl N = 312), die durchschnittliche Konzentration von Albumin lag bei 0,25 g/l (SD = 0,11, Gesamtfallzahl N = 314) und die durchschnittliche Konzentration von IgG betrug 0,04 g/l (SD = 0,17, Gesamtfallzahl

N = 313). Der durchschnittliche Albumin-Quotient (Liquor/Serum) lag bei 5,5 (SD = 2,5, Gesamtfallzahl N = 310), der durchschnittliche IgG-Quotient (Liquor/Serum) erreichte 2,8 (SD = 1,9, Gesamtfallzahl N = 309). C-reaktives Protein war im Serum in 41,4% der Fälle (116/280) erhöht, der durchschnittliche CRP-Spiegel im Serum betrug 2,4 mg/l (SD = 9,5, Gesamtfallzahl N = 280). Bei 97,8% der Kohorte (307/314) wurden oligoklonale Banden im Liquor gemessen, insgesamt wurden 217 Personen zusätzlich auch auf oligoklonale Banden im Serum getestet. Bei 20,8% (64/307) waren oligoklonale Banden im Liquor nachweisbar. Dies entspricht 29,5% der Personen, die sowohl im Liquor als auch im Serum positiv auf OKB getestet wurden (N = 217, 64/217). Während keine oligoklonalen Banden vom Typ 5 (0/217) detektiert wurden, zeigte sich in 153 von 217 Fällen (70,5%) ein Muster vom Typ 1, das heißt es wurden keine oligoklonalen Banden nachgewiesen. Oligoklonale Banden vom Typ 2 waren bei 3,2% (7/217), oligoklonale Banden vom Typ 3 bei 9,2% (20/217) und oligoklonale Banden vom Typ 4 bei 17,1% (37/217) der Fälle vorhanden. Dies wird ausführlich in Publikation I in Kapitel 9 [1] sowie in Tabelle 2 aufgezeigt. Von den Patienten/Patientinnen mit positiven oligoklonalen Banden vom Typ 2 und 3 (N = 27) hatten jeweils zwei Personen positive neurologische Begleiterkrankungen (Krampfanfälle in der Kindheit und Migräne bei Typ 2, sowie Meningitis mit Krampfanfällen in der Kindheit als auch Charcot-Marie-Tooth-Krankheit bei Typ 3), entsprechend 14,8% (N = 4, 4/27). Nur eine weitere Person aus dieser Kohorte (1/27, 3,7%) wies Läsionen in der cMRT auf, die auf Multiple Sklerose hinwiesen. Zusammenfassend lagen bei 42,7% der Personen (134/314) pathologische Liquorveränderungen vor, zudem fanden sich bei 15,8% der Kohorte (49/310) Anzeichen einer gestörten Blut-Liquor-Schrankenfunktion mit erhöhten Albumin-Quotienten. [1]

Bildmorphologisch wurden bei etwas mehr als einem Viertel der Patienten/Patientinnen (85/301, 28,2%) in der cMRT unspezifische Läsionen der weißen Substanz gefunden. In sechs Fällen (6/301, 2%), fanden sich auf Multiple Sklerose hinweisende oder verdächtige Läsionen. MRT-Pathologien wurden insgesamt in 39,2% der Fälle (118/301) nachgewiesen, vgl. Publikation I in Kapitel 9 sowie in Tabelle 2. [1]

Sowohl der Vergleich von Liquorparametern zwischen Gruppen mit (N = 116) und ohne CRP-Erhöhung (N = 164) als auch zwischen Gruppen mit (N = 85) und ohne unspezi-

fische Marklagerläsionen der weißen Substanz (N = 216) ergab jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich einer beliebigen Liquorveränderung. Es zeigten sich auch keine Unterschiede beim Vergleich der genannten Gruppen hinsichtlich der Quotienten von IgG und Albumin, der Zellzahl im Liquor, der Liquorproteinkonzentrationen sowie des im zweiten Fall zusätzlich berücksichtigten CRP-Spiegels. Details werden in der Publikation genannt. Ferner zeigte sich in beiden Gruppenvergleichen (mit und ohne CRP-Erhöhung sowie mit und ohne unspezifische Marklagerläsionen) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vorhandenseins oligoklonaler Banden. Dies galt sowohl für den Vergleich zwischen Typ 2 und 3 mit Typ 1, als auch für den direkten Vergleich zwischen Typ 2 und Typ 3. Eine detaillierte Beschreibung findet sich in Publikation I in Kapitel 9. Bei einem Vergleich von Liquorveränderungen zwischen Gruppen mit (Gesamtfallzahl N = 84) und ohne Substanzmissbrauch (Gesamtfallzahl N = 222) wurde hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Liquorveränderungen traten bei 52,4% (44/84) der Patienten/Patientinnen mit Drogenmissbrauch auf, verglichen mit 39,6% (88/222) in der Gruppe ohne Substanzmissbrauch. Nicht signifikant war ein Vergleich dieser Gruppen in Bezug auf CRP ($p = 0,632$) und Veränderungen des Albumin-Quotienten im Liquor ($p = 0,099$). Ebenfalls nicht signifikant war ein Vergleich zwischen Gruppen von Personen mit Cannabiskonsum (N = 66) und ohne Substanzkonsum (N = 222) in Bezug auf Liquorveränderungen ($p = 0,220$), wie Veränderung des Albumin-Quotienten ($p = 0,285$) und peripherer Entzündung, gemessen an C-reaktivem Protein ($p = 0,492$). Lediglich die Untersuchung der Prävalenz oligoklonaler Banden vom Typ 2 und 3 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,037$) zwischen den letztgenannten Gruppen. In der Gruppe Cannabis-konsumierender Personen wurden 27,8% (10/36) positiv auf oligoklonale Banden von Typ 2 und 3 getestet, verglichen mit 13,1% (16/122) der Personen ohne Substanzkonsum. Dies wird in Publikation I in Kapitel 9 ausführlich beschrieben, eine Übersicht geben zudem die Werte in Tabelle 2. [1]

Tabelle 1: Deskriptive Statistik – Mittelwerte und Häufigkeiten weiterer demographischer sowie klinischer Merkmale der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 in Publikation I [1]

Demographische und klinische Charakteristika		Mittelwert		SD	Gesamtfallzahl N
Alter in Jahren		35,1		15,4	314
Krankheitsdauer in Monaten		13,1		25,7	176
		Häufigkeit			
Geschlecht (m:w)		172:142		-	314
		Absolut	Relativ in %		
Positive Familienanamnese		139	50,2	-	277
Behandlung mit Antipsychotika	Kein Antipsychotikum	11	3,7	-	294
	Ein Antipsychotikum	209	71,1	-	
	Zwei Antipsychotika	68	23,1	-	
	Drei Antipsychotika	6	2,0	-	

Tabelle 2: Deskriptive Statistik – Mittelwerte und Häufigkeiten von Liquor-, Serum- und bildgebenden Parametern der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 in Publikation I [1]

Liquor-, Serum- und bildgebende Parameter			Mittelwert		SD	Gesamtfallzahl N
Liquor	Zellzahl pro µl		1,70		2,00	314
	Albumin in g/l		0,25		0,11	
	IgG in g/l		0,04		0,17	313
	Proteinkonzentration in mg/dl		38,20		24,20	312
			Häufigkeit			
			Absolut	Relativ in %		
	Pleozytose (> 5 Zellen/µl)		11	3,5	-	314
	Positive MRZ-Reaktion		1	0,7	-	145
	Oligoklonale Banden (N/%)	Keine – Typ 1	153	70,5	-	217
		Typ 2	7	3,2	-	
		Typ 3	20	9,2	-	
		Typ 4	37	17,1	-	
		Typ 5	0	0,0	-	
			Mittelwert			
Serum	CRP in mg/l		2,4		9,5	280
	Leukozyten in g/l		6,8		2,2	310
	Absolute Neutrophilenzahl in g/l		4,0		1,7	289
	Albumin in g/l		44,8		4,1	313
	IgG in g/l		13,7		59,5	312
			Häufigkeit			

Liquor-, Serum- und bildgebende Parameter		Mittelwert		SD	Gesamtfallzahl N
		Absolut	Relativ in %		
	CRP-Erhöhung ($\geq 1,0$ mg/l)	116	41,4	-	280
		Mittelwert			
Liquor/ Serum- Quotient	Albumin-Quotient (L/S)	5,5		2,5	310
	IgG-Quotient (L/S)	2,8		1,9	309
		Häufigkeit			
		Absolut	Relativ in %		
	Erhöhter Albumin-Quotient	49	15,8	-	310
	Jegliche Liquorveränderung	134	42,7	-	314
		Häufigkeit			
cMRT		Absolut	Relativ in %		
	Jegliche cMRT-Pathologie	118	39,2	-	301
	Läsionen der weißen Substanz	85	28,2	-	
	Auf MS hinweisende Läsion(en)	6	2,0	-	

4.1.1.2 Publikation II: The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis

Wie bereits in Abschnitt 3.1.1.3 angegeben, wurden N = 121 Personen in unsere Endstichprobe aufgenommen. Davon waren 53,7% (65/121) männlich und 46,3% (56/121) weiblich. Abbildung 4 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der F2x-Diagnosen nach ICD-10 in der untersuchten Kohorte in einem Kuchendiagramm.

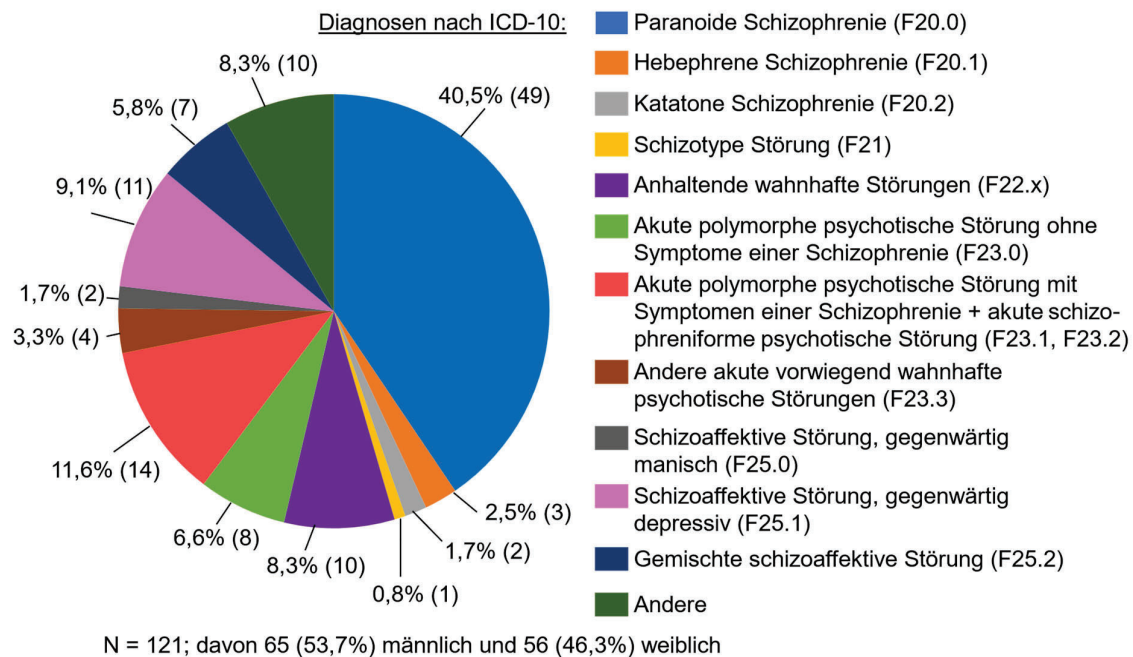


Abbildung 4: Kuchendiagramm zur Darstellung der prozentualen Verteilung der F2x-Diagnosen nach ICD-10 in der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 aus Publikation II [2]

92,5% der Studienkohorte, entsprechend 112 Personen, wurden mit Antipsychotika behandelt, die meisten (84/121, 69,4%) mit einem. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der neurokognitiven Testung betrug wie bei Publikation I in Abschnitt 4.1.1.1 ebenfalls 35,1 Jahre (SD = 15,5), die mittlere Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion 12,2 Monate (SD = 23,4). Einen detaillierten Überblick geben Publikation II in Kapitel 10 sowie Tabelle 3. Bei 15,7% (19/121) der Patienten/Patientinnen fand sich ein erhöhter, altersabhängiger Albumin-Quotient. Der durchschnittliche Albumin-Quotient (Liquor/Serum) betrug 5,4 (SD = 2,2), der mittlere IgG-Quotient (Liquor/Serum) lag bei 2,8 (SD = 2,5). Bei 11,6% (14/121) der Personen waren oligoklonale Banden vom Typ 4 nachweisbar, eine erhöhte Zellzahl im Liquor kam nur in 2,5% (3/121) der Fälle vor, siehe ausführlich Publikation II in Kapitel 10 sowie Tabelle 4. [2]

Kurzum fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer gestörten Blut-Liquor-Schranke und dem Arbeitsgedächtnis sowie der Aufmerksamkeit. Die Ergebnisse einfachen und multiplen linearen Regressionsanalysen zeigten jeweils keine signifikante Korrelation zwischen dem WIE-Arbeitsgedächtnis-Score oder auch dem RBANS-Aufmerksamkeits-Score in Bezug auf den Albumin-Quotienten, den IgG-Quotienten und die verschiedenen Typen oligoklonaler Banden, wie in Publikation II in Kapitel 10 genau angegeben. Einfache Regressionsanalysen ergaben auch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem TAP 2.1-Score und den oben genannten Variablen ($p = 0,231$, $p = 0,188$, $p = 0,607$). Der Gruppenvergleich von Personen mit und ohne pathologische Liquorbefunde war auch nicht signifikant. Dies galt sowohl in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis, die Arbeitsgeschwindigkeit als auch die Aufmerksamkeit. Des Weiteren zeigten einfache und multiple lineare Regressionsanalysen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem WIE-Arbeitsgeschwindigkeits-Score und dem Albumin- ($p = 0,601$) sowie dem IgG-Quotienten ($p = 0,436$). Einfache lineare Regressionsanalysen zeigten auch keine signifikante Relation zwischen dem WIE-Arbeitsgeschwindigkeits-Score und den verschiedenen Typen oligoklonaler Banden ($p = 0,549$). Unter Berücksichtigung von Kovariaten in multiplen linearen Regressionsanalysen zeigte sich hingegen eine signifikante Beziehung zwischen dem WIE-Arbeitsgeschwindigkeits-Score und den unterschiedlichen Typen oligoklonaler Banden ($p = 0,04$). Die angewandte einfaktorielle Varianzanalyse (Englisch: „a one-factor analysis of variance“ - kurz: „ANOVA“) zur Prüfung eines signifikanten statistischen Unterschieds in der WIE-Arbeitsgeschwindigkeit zwischen den verschiedenen Typen oligoklonaler Banden bestätigte diesen Befund nicht ($p = 0,647$). Aus diesem Grund und wegen des relativ hohen p-Werts in der multiplen linearen Regressionsanalyse ist das Ergebnis nicht als ausreichend belastbar zu bewerten. Des Weiteren ergab sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Geschlecht und dem oligoklonalen Bandentyp ($p = 0,586$), wobei die Interpretation fehleranfällig sein könnte. Detektiert wurden jedoch einerseits eine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem Geschlecht und einer altersabhängigen Erhöhung des Albumin-Quotienten ($\chi^2 (1) = 5,58$, $p = 0,018$, $\phi = 0,22$), als auch ein statistisch signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied in Bezug auf den IgG-Quotienten ($p = 0,028$). Während $\phi = 0,22$ auf einen geringen Effekt hinweist, bei dem der Albumin-Quotient bei männlichen Patienten wahrscheinlicher erhöht ist, war der durchschnittliche IgG-Quotient (Frauen: Mit-

telwert 2,26, SD = 0,86; Männer: Mittelwert 3,28, SD = 3,30) im Vergleich zur weiblichen Gruppe in der männlichen um 1,02 Einheiten erhöht (95% KI: 0,11-1,92). Die ausführlichen Informationen finden sich in Publikation II in Kapitel 10 sowie in Tabelle 3 und Tabelle 4. [2]

Tabelle 3: Deskriptive Statistik – Mittelwerte und Häufigkeiten weiterer demographischer sowie klinischer Merkmale der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 1 in Publikation II [2]

Demographische und klinische Charakteristika		Häufigkeit		SD	Gesamtfallzahl N
Geschlecht (m:w)		65:56		-	121
		Absolut	Relativ in %		
Bildungsstatus	Abitur/Fachabitur	51	42,1	-	121
	Mittlere Reife	14	11,6	-	
	Hauptschulabschluss	19	15,7	-	
	Kein Abschluss	3	2,5	-	
	Nicht spezifiziert	34	28,1	-	
Behandlung mit Antipsychotika	Kein Antipsychotikum	2	1,7	-	121
	Ein Antipsychotikum	84	69,4	-	
	Zwei Antipsychotika	27	22,3	-	
	Drei Antipsychotika	1	0,8	-	
	Nicht spezifiziert	7	5,8	-	
Substanzmissbrauch vor Hospitalisierung	Eine Substanz	22	18,2	-	121
	Zwei Substanzen	5	4,1	-	
	Multiple Substanzen	6	5,0	-	
	Keine Substanzen	85	70,2	-	
	Nicht spezifiziert	3	2,5	-	
		Mittelwert			
Alter zum Zeitpunkt der neurokognitiven Testung in Jahren	Frauen	35,07		15,94	56
	Männer	35,12		15,30	65
Prämorbider Intelligenzquotient (IQ) [71, 72]		97,80		16,68	84

Demographische und klinische Charakteristika	Häufigkeit	SD	Gesamtfallzahl N
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion in Monaten	12,20	23,39	70

Tabelle 4: Deskriptive Statistik – Mittelwerte und Häufigkeiten von Liquor- und Serumparametern der Studienkohorte in Anlehnung an Tabelle 2 in Publikation II [2]

Liquor- und Serum-Charakteristika			Mittelwert		SD	Gesamtfallzahl N
Liquor	Albumin in g/l		0,24		0,12	121
	IgG in g/l		0,03		0,02	
	Zellzahl pro µl		1,40		1,25	
	Proteinkonzentration in mg/dl		36,53		12,94	119
			Häufigkeit			
			Absolut	Relativ in %		
	Pleozytose (> 5 Zellen/µl)	Ja	3	2,5	-	121
		Nein	118	97,5	-	
			Mittelwert			
Serum	Albumin in g/l		44,83		4,00	120
	IgG in g/l		10,02		1,97	
Liquor/Serum-Quotient	Albumin-Quotient (L/S)		5,35		2,22	120
	IgG-Quotient (L/S)		2,81		2,54	

Liquor- und Serum-Charakteristika			Mittelwert		SD	Gesamtfallzahl N
			Häufigkeit			
			Absolut	Relativ in %		
	Altersabhängige Erhöhung	Ja	19	15,7	-	121
		Nein	101	83,5	-	
		NA	1	0,8	-	
Oligoklonale Banden			Häufigkeit			
			Absolut	Relativ in %		
	Keine -Typ 1		59	48,8	-	121
	Typ 2		3	2,5	-	
	Typ 3		10	8,3	-	
	Typ 4		14	11,6	-	
	Typ 5		0	0,0	-	
	Nicht bestimmt		35	28,9	-	

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, siehe Abschnitt 2.2.3, die Häufigkeit von Liquorpathologien in einer Kohorte von Menschen mit Ersterkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis zu untersuchen [1], um in einem zweiten Schritt mögliche klinische Auswirkungen einer gestörten Blut-Liquor-Schrankenfunktion auf die kognitive Performanz zu untersuchen [2].

5.1 Prüfung Teil 1 der Hypothese anhand der Ergebnisse von Publikation I

Durch diese bisher größte retrospektive Auswertung von Liquor-Routinedaten bei Menschen mit einer Ersterkrankung aus dem schizophrenen Störungsspektrum (vgl. Publikation 1, Kapitel 9 [1]) konnten gemäß der Hypothese Aussagen zur Prävalenz von Liquorveränderungen in der Kohorte etabliert werden. Damit konnte der erste Teil unserer Hypothese bestätigt werden.

In der untersuchten Kohorte von Menschen mit einer Ersterkrankung aus dem Schizophrenie-Spektrum zeigten sich pathologische Liquorveränderungen – beispielsweise positive oligoklonale Banden, erhöhte altersabhängige Albumin-Quotienten, eine Pleozytose oder positive MRZ-Reaktion – bei immerhin 42,7% (134/314). Die in Anlehnung an die entzündliche Hypothese und genannte Studienlage [22] ebenfalls untersuchte Prävalenz peripherer CRP-Veränderungen in der Kohorte betrug 41,4% (116/280). Erwähnenswert ist, dass dabei keine signifikante Assoziation zwischen peripherer Entzündung (gemessen mit C-reaktivem Protein) und inflammatorisch verändertem Liquor cerebrospinalis gefunden werden konnte.[1]

Bei den Liquorveränderungen fanden wir in unserer Kohorte eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Prävalenz oligoklonaler Banden vom Typ 2 und 3, die auf eine intrathekale IgG-Synthese hinweist [1]. Sie betrug in unserer Stichprobe 12,4% (27/217) [1], während bei Gesunden, wie in einer früheren Arbeit [73] beschrieben [1], eine Prävalenz von 0% [74] und 4% [75], nach Literatur bis zu 7% [76], angenommen wird, ohne dass dies bisher systematisch untersucht worden ist [1]. Unser Ergebnis steht im Wesentlichen im Einklang mit bisher veröffentlichten Prävalenzen [54, 73] oligoklonaler Banden vom Typ 2 und 3 bei Menschen mit psychotischen Symptomen [1]. Dabei zeigte jeweils nur ein kleiner Prozentsatz der Personen mit oligoklonalen Banden vom Typ 2 und 3 in unserer Kohorte (N = 27) neurologische Komorbiditäten (4/27,

14,8%) oder bildmorphologische Auffälligkeiten (1/27, 3,7%), die auf eine mögliche Multiple Sklerose hinweisen können. Dies stützt die Hypothese einer autoimmunen Ätiopathogenese (vgl. Abschnitt 2.1.2) von Schizophrenie-Spektrum-Störungen [1]. Geht man – wie in einer früheren Studie von Andreassen et al. [77] – von einer signifikanten genetischen Überschneidung zwischen psychiatrischen Störungen und entzündlichen Prozessen aus, könnte die in unserer Kohorte nachgewiesene erhöhte Prävalenz oligoklonaler Banden vom Typ 2 und 3 zudem auf das Vorliegen einer Subgruppe von Menschen mit einer Ersterkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis hinweisen, bei denen eine entzündliche Ätiologie in der Krankheitsentwicklung eine Rolle spielt [1]. Generell deutet die bisherige wissenschaftliche Literatur darauf hin, dass Autoimmunerkrankungen [7, 78] und schwere Infektionen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie einhergehen [7]. Darauf weist auch die bereits genannte Studie von Liu, Ren et al. [20] hin. Das Risiko scheint dabei mit der zeitlichen Nähe zur Infektion relevant zuzunehmen [1, 7]. Entzündungsreaktionen könnten grundsätzlich zu einer gesteigerten Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke beitragen [36] und das zentrale Nervensystem dadurch beeinflussen [1, 36]. In unserer Kohorte stellten wir darüber hinaus eine mehr als doppelt so hohe Prävalenz oligoklonaler Banden vom Typ 2 und 3 bei Menschen mit Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis fest, die Cannabis konsumierten (27,8%), im Vergleich zu Menschen ohne Substanzmissbrauch (13,1%) oder der Gesamtstichprobe (12,4%) [1]. Unsere Studie zeigte hingegen weder einen signifikanten Unterschied zwischen Menschen mit Cannabiskonsum und solchen ohne Substanzkonsum in Bezug auf den Albumin-Quotienten [1], dessen altersabhängige Erhöhung als indirekter Parameter für Blut-Liquor-Schrankenstörungen gilt [1, 2], noch hinsichtlich einer Veränderung des C-reaktiven Proteins als Parameter einer peripheren Entzündung [1]. Daraus lässt sich spekulieren, dass Cannabismissbrauch zwar nicht mit einer Störung der Blut-Liquor-Schranke und peripherer Entzündung, möglicherweise aber mit neuroinflammatorischen Prozessen einhergehen könnte [1]. Es lässt sich allerdings noch kein eindeutiger kausaler Zusammenhang ableiten. Unklar bleibt bei fehlenden Hinweisen auf eine gestörte Blut-Liquor-Schranke, ob die bei Cannabiskonsum nachgewiesenen erhöhten oligoklonalen Banden vom Typ 2 und 3 ursächlich für das Auftreten psychotischer Symptome oder eher Konsequenz daraus sind [1]. Liquorveränderungen waren mit 52,4% (44/84) bei Personen mit Substanzkonsum deutlich häufiger

nachweisbar als in Fällen ohne Substanzkonsum (88/222, 39,6%) [1]. In Übereinstimmung an die erwähnte geschätzte niedrige Prävalenz der positiven Masern-Röteln-Zoster-Reaktion bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen [43] fanden wir in unserer Kohorte ebenfalls nur bei einer Person (0,7%, 1/145) einen spezifischen IgG-Antikörper-Nachweis gegen MRZ-Viren. Nur bei wenigen Menschen unserer Kohorte (11/314, 3,5%) stellten wir eine Pleozytose fest, definiert als > 5 Zellen/ μ l. Ein wesentlicher Prozentsatz (49/310, 15,8%) zeigte allerdings einen erhöhten Albumin-Quotienten (Liquor/Serum) als Anzeichen einer Blut-Liquor-Schrankendysfunktion [1]. Dies könnte auf einen passiven Transfer oligoklonaler Banden zwischen der Peripherie und dem zentralen Nervensystem infolge einer gestörten Blut-Liquor-Schranke hinweisen und somit möglicherweise das Vorkommen oligoklonaler Banden vom Typ 4 in 17,1% der Fälle in unserer Kohorte erklären [1]. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studienergebnissen [54, 79], die sich mit Erstmanifestationen aus dem Schizophrenie-Spektrum beschäftigen [1]. Bildmorphologisch waren die in unserer Kohorte registrierten cMRT-Abnormalitäten mit 39,2% [1] insgesamt deutlich niedriger als in der Studie von Endres et al. [54], wo dies in 72% der Fälle der Fall war, wenngleich sich die Untersuchungen in der genannten Studie nicht auf Menschen mit Ersterkrankung aus dem Schizophrenie-Spektrum beschränkten [1]. Auch Läsionen der weißen Substanz wurden in unserer Studie nur in 28,2% (85/301) der Fälle nachgewiesen [1]. Im Vergleich dazu fand die Studie von Endres et al. [54] mit 42% deutlich mehr Fälle von Personen mit Läsionen der weißen Substanz [1]. Zum Vergleich: Als durchschnittlicher Referenzwert wird bei gesunden Erwachsenen mit ähnlichem Durchschnittsalter gemäß den Ergebnissen einer anderen Studie von Hopkins et al [80] für Läsionen der weißen Substanz eine Prävalenz von 5,3% angenommen [1].

Über die Gründe der oben genannten fehlenden Korrelation zwischen Liquorveränderungen und peripherer Entzündung, gemessen mit C-reaktivem Protein, kann aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der fehlenden Follow-up Daten nur spekuliert werden, was als klare Limitation betrachtet werden muss [1]. Gegebenenfalls ist die fehlende gleichzeitige Messung entzündlicher Zytokine [81] zu berücksichtigen, die einen negativen Einfluss auf die Sensitivität bei der Erkennung entzündlicher Prozesse haben könnte [1]. Auch wurden die absolute Neutrophilenzahl und C-reaktives Protein nicht hinsichtlich möglicher Kovariaten wie Body-Mass-Index, Rauchstatus und Alter kontrolliert und die Ergebnisse nicht auf multiples Testen korrigiert. Somit sind die Er-

gebnisse aktuell als explorativ und deskriptiv zu betrachten und bedürfen einer weiteren Evaluierung durch unabhängige Stichproben sowie prospektive Studien. Unsere Ergebnisse sollten vor diesem Hintergrund eher als eine Übersicht möglicher Zusammenhänge zwischen Liquorpathologien und Entzündungsmarkern bei Menschen mit Erstmanifestation einer Schizophrenie-Spektrum-Erkrankung im Allgemeinen interpretiert werden. De facto erlauben unsere Ergebnisse, den bisherigen Kenntnisstand hinsichtlich der Prävalenz von Liquorpathologien zu erweitern. Auch wenn unsere Stichprobe nicht vollständig repräsentativ für Menschen mit einer Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem Schizophrenie-Spektrum im Allgemeinen ist und nur 45,7 % der gesamten Kohorte an Menschen mit einer Schizophrenie-Spektrum-Ersterkrankung ($N = 314$, $314/687$) aus unklaren oder spekulativen Gründen eine Lumbalpunktion erhalten haben, erlauben die Größe unserer Stichprobe und die demographische Homogenität zwischen der Kohorte von Menschen mit einer Ersterkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis mit und ohne Liquordiagnostik möglicherweise eine repräsentative Ausweitung der Ergebnisse. [1]

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz von Liquorveränderungen bei Menschen mit Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis erscheint im nächsten Schritt eine genauere Untersuchung der Auswirkung detektierter neuroinflammatorischer Prozesse auf den klinischen Verlauf bei Ersterkrankungen aus dem Schizophrenie-Spektrum sinnvoll [1], wodurch ein Bezug zu unserer zweiten Studie [2] hergestellt wird. Darüber hinaus sollten Studien zur Liquoranalyse, wie die von Haroon, Ho et al. [82], weiterverfolgt und gegebenenfalls in einer größeren Studienkohorte repliziert werden. Die genannte Studie untersuchte und überprüfte anhand einer kleinen Kohorte ($N = 15$ Probanden und $N = 15$ Kontrollprobanden) mögliche Liquor-Metaboliten bei Menschen mit Erstmanifestation einer Psychose im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden [82].

5.2 Prüfung Teil 2 der Hypothese anhand der Ergebnisse von Publikation II

Die zweite Publikation (Publikation II in Kapitel 10 [2]) untersuchte retrospektiv die Beziehung zwischen den genannten Markern einer Blut-Liquor-Schrankenstörung und neurokognitiven Funktionen bei Menschen mit Ersterkrankung aus dem schizophrenen Störungs-Spektrum. Zwar konnten bei einem beträchtlichen Teil der Studienkohorte Liquorveränderungen nachgewiesen werden, die auf eine Störung der Blut-Liquor-

Schrankenfunktion hindeuten und in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung sein könnten [2]. Allerdings ließ sich zum aktuellen Zeitpunkt keine signifikante Assoziation zwischen den Liquorparametern und ausgewählten neurokognitiven Bereichen feststellen [2], sodass der vermutete Zusammenhang und damit der zweite Teil unserer Hypothese nicht bestätigt werden konnten. Zu berücksichtigen ist, dass unsere Studie diese Zusammenhänge erstmals genauer untersuchte. Daher erscheint eine vorsichtige und sorgfältige Bewertung der Ergebnisse vor dem Hintergrund bisheriger Literatur notwendig [2]. Die oben genannte explorative Studie von Haroon, Ho et al. [82] konnte bereits für einige Proteinsignaturen eine Assoziation mit kognitiver Performanz nachweisen. Ebenso konnte die bereits genannte Studie von Lopes, Maquias et al. [18] bei Personen mit autoimmunassoziiierter Psychose die Entwicklung kognitiver Defizite feststellen [18], was auf einen möglichen Zusammenhang mit Blut-Liquor-Schrankenstörungen hindeutet. Frühere Studien, die die Prävalenz von Blut-Liquor-Schrankenstörungen und deren Auswirkung auf die Schwere der psychopathologischen Symptome untersucht haben [83], fanden beispielsweise bei Menschen mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden einen erhöhten Albumin-Quotienten und einen niedrigeren IgG-Index. Zudem wiesen Menschen in partieller Symptomremission höhere Albumin-Quotienten auf als jene in vollständiger Remission [2, 83]. Der Vergleich unserer Studie mit einer anderen Beobachtungsstudie, die Liquor-Routinedaten einer Kohorte von 95 Menschen mit Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis untersuchte und dabei in 6% der Fälle eine erhöhte Konzentration des Gesamtproteins konstatierte [57], ist erschwert, da unterschiedliche Parameter untersucht wurden [2]. Dennoch zeigte die genannte Stichprobe hinsichtlich der Gesamtprotein-Konzentration im Liquor geschlechtsspezifische Unterschiede [57], die sich in unserer Studie bestätigten [2]. In unserer Kohorte wiesen fast 12% der Fälle oligoklonale Banden vom Typ 4 (14/121) und etwa 16% einen abnorm erhöhten Albumin-Quotienten auf. Davon waren männliche Personen wahrscheinlicher betroffen als weibliche und zeigten auch erhöhte IgG-Quotienten. Dieses Ergebnis lässt die Vermutung zu, dass bei Männern mit einer Ersterkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis möglicherweise eine erhöhte Anfälligkeit für Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörungen besteht, was weitere Untersuchungen nach sich ziehen sollte. [2] Auch die bereits genannte Studie von Endres et al. [54] weist mit erhöhten Albumin-Quotienten in 16% der Kohorte von Schizophrenie-Spektrum-Ersterkrankungen (N = 188) interessante Parallelen zu unseren

Ergebnissen auf und zeigte anhand der 7-Punkte-Skala „Clinical Global Impression Scale“ (CGI-S) [84] unter anderem eine signifikante Assoziation zwischen höherer Symptomlast und einer Störung der Blut-Liquor-Schranke, wobei die Korrelationskoeffizienten niedrig waren [2, 54]. Somit deutet die aktuelle und bisherige Literatur, bei kleinen Effektstärken, darauf hin, dass Störungen der Blut-Liquor-Schranke bei einem nennenswerten Anteil der Menschen mit Erstmanifestation mit einer Häufung der männlichen Betroffenen aus dem schizophrenen Formenkreis zu finden sind und diese gleichzeitig eine ausgeprägtere klinische Symptomatik aufweisen [2]. Eine wesentliche Stärke unserer Studie ist einerseits die große Stichprobengröße, die notwendig ist, um auch Assoziationen mit geringen Effektgrößen erforschen zu können [2]. Andererseits ermöglichte unser gründliches methodisches Vorgehen die Minimierung von Störfaktoren, unter anderem durch eine Berücksichtigung von Kovariaten, strikte Ein- und Ausschlusskriterien und die Auswahl einer Kohorte von Menschen mit Schizophrenie-Spektrum-Ersterkrankungen (Vorteile unter anderem durch kürzere Krankheitsdauer, reduzierte Exposition gegenüber Antipsychotika etc.) [2]. Limitationen bestanden mitunter durch mögliche, nicht beeinflussbare Störfaktoren im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns, die auch zu einer Beeinflussung der neurokognitiven Testergebnisse geführt und Ergebnisse maskiert haben könnten [2]. Dazu zählen zum Beispiel Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte, die Einnahme psychotroper Medikamente, fehlende Aussagen zur Symptomschwere etc. [2, 49]. Diese ergänzenden Informationen sollten zukünftig in Form von Kovariaten miteinbezogen und bewertet werden [2]. Insbesondere auch deshalb, weil die Behandlung mit Antipsychotika möglicherweise auch mit anti-inflammatorischen Effekten einhergehen kann [85] und dadurch zu einem Fehlen möglicher detektierbarer Zusammenhänge in unserer Studie geführt haben könnte [2]. Während bisher nur eine begrenzte Auswahl an kognitiven Testverfahren auf Basis bisheriger Empfehlungen verwendet wurde, empfehlen wir ergänzend spezifischere neuropsychologische Testverfahren [2], z.B. in Form der Schizophrenie-spezifischen neurokognitiven Testbatterie: „MATRICS“ [2, 86]. Nachuntersuchungen könnten statt eines retrospektiven Studiendesigns insbesondere auch für die Verlaufsbeurteilung von Zusammenhängen zwischen Blut-Liquor-Schrankenstörungen und kognitiven Beeinträchtigungen sinnvoll sein [2]. Interessante Ergebnisse lieferte beispielsweise die Studie von Zhang, Chen et al. Quelle aus dem Jahr 2024, die mithilfe von 1-Jahres-Follow-up-Untersuchungen Zusammenhänge zwischen Zytokinen, Kognition und dem Übergang eines Hoch-Risiko-Stadiums in eine manifeste Psychose erforschte [87].

Zusätzlich böte die Anwendung zusätzlicher „in vivo-Techniken“ anstelle der bisherigen Betrachtung indirekter Liquorparameter, die aktuell den Goldstandard darstellen, die Möglichkeit, die Funktion der Blut-Liquor-Schranke zu prüfen und bereits minimale, eventuelle Leckagen zu detektieren [2]. Ein Beispiel hierfür wäre die dynamische kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie [88], die die Sensitivität deutlich steigern könnte [2]. Zuletzt sollte der Umstand beachtet werden, dass das Durchschnittsalter unserer Stichprobe im Vergleich zum typischen Alter bei Krankheitsbeginn etwas erhöht war [2]. Daten aus Zwillingsstudien [89] weisen nämlich auf eine erhöhte genetische Anfälligkeit bei Personen mit einem früheren Erkrankungsbeginn hin, ebenso wie metanalytische Ergebnisse [90] in diesem Zusammenhang eine höhere Symptomlast sehen [2, 90].

5.3 Fazit

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die im Rahmen dieses Forschungsprojekts aufgestellte Hypothese nur teilweise bestätigt werden konnte. Durch die Ergebnisse der ersten Publikation (vgl. Publikation I in Kapitel 9 [1] und Abschnitt 4.1.1.1) konnten anhand einer großen Fallzahl konkrete Aussagen zur Prävalenz von Liquorpathologien bei Personen mit Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis formuliert werden. Die detektierten Häufigkeiten sprechen auch für die Relevanz unserer Analysen, was die eingangs betonte Bedeutung der Liquordiagnostik bei Erstmanifestationen aus dem Psychose-Spektrum unterstreicht. Unsere Ergebnisse können daneben zur Erweiterung des bisherigen Wissenstandes sowie zur Diskussion einer inflammatorisch vermittelten Ätiologie bei einem Teil der an einer Schizophrenie-Spektrum-Störung Erkrankten beitragen [1].

Die Ergebnisse von Publikation II (vgl. Kapitel 10 [2] sowie Abschnitt 4.1.1.2) konnten aktuell keine signifikante Assoziation zwischen den ausgewählten neurokognitiven Domänen und Indikatoren einer Blut-Liquor-Schrankenstörung nachweisen. Direkte Auswirkungen von Blut-Liquor-Schrankenstörungen auf die kognitive Performanz konnten mit den bisherigen Methoden somit nicht bestätigt werden, sodass ein unabhängiges Auftreten im Rahmen unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen denkbar ist. Allerdings erscheint ein Zusammenhang in der Zusammenschau und mit Blick auf genannte nachfolgende Studien naheliegend. Daher halten wir eine weitergehende Erforschung mittels standardisierter und longitudinaler Bewertung kognitiver Funktio-

nen sowie des Krankheitsverlaufs für notwendig. Dabei sollten insbesondere die genannten innovativen Testverfahren angewendet werden [2]. Auch die konsequente Durchführung und Weiterentwicklung der Liquordiagnostik bleibt in diesem Zusammenhang von Bedeutung.

6. Ausblick

Wissenschaftliche Methoden und Untersuchungen werden stetig weiterentwickelt. Während beide Studien bereits einen spannenden Einblick in das Themengebiet und die aktuelle Forschungslage geben, bieten diese ersten Erkenntnisse den Einstieg in ein Forschungsfeld, das noch weit mehr Potenzial bereithält. In der Theorie könnte Forschung in diesem Bereich, wie bereits angedeutet, im Rahmen von individueller Risikostratifizierung zu einer maßgeblich verbesserten Prävention und Weiterentwicklung von Therapien beitragen. Ziele könnten dabei neben einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs auch daraus resultierende positive sozioökonomische Aspekte sein. Insbesondere weiterführende prospektive Studiendesigns mit ähnlich großen Stichproben scheinen hierfür geeignet.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Unser Ziel war es, die Prävalenz von Liquorpathologien bei Menschen mit Erstmanifestation einer Schizophrenie-Spektrum-Störung zu ermitteln und zu untersuchen, ob Blut-Liquor-Schrankenstörungen in dieser Kohorte einen signifikanten Einfluss auf neurokognitive Fähigkeiten ausüben.

Methoden: Es wurde eine umfassende Datenbank für die retrospektive Aktenanalyse stationär behandelter Patienten/Patientinnen konzipiert und erstellt, die zwischen Januar 2008 und August 2018 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland, mit einer F2x-Störung behandelt wurden (N = 2785). Wir analysierten anonymisierte klinische Routinedaten und führten nacheinander zwei monozentrische Kohortenstudien bei Menschen mit Erstmanifestation einer Psychose durch, die im Beobachtungszeitraum eine Lumbalpunktion (Studie 1: N = 314) beziehungsweise eine Lumbalpunktion und zusätzlich eine neurokognitive Testung (Studie 2: N = 121) erhalten hatten. Die erste Kohorte wurde hinsichtlich der Häufigkeit von Liquorpathologien unter Berücksichtigung sowohl serologischer als auch bildgebender Befunde untersucht. Die zweite Kohorte wurde bezüglich möglicher Auswirkungen von Blut-Liquor-Schrankenstörungen auf besonders beeinträchtigte kognitive Funktionsbereiche bei F2x-Störungen (Arbeitsgedächtnis, Arbeitsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit) mithilfe verfügbarer neurokognitiver Testverfahren („RBANS“, „TAP 2.1“, „WIE“) untersucht. Für die Auswertungen wurden unterschiedliche statistische Analysen verwendet.

Ergebnisse: Obwohl das Durchschnittsalter unserer Kohorte mit 35,1 Jahren über dem typischen Ersterkrankungsalter lag, konnten wir bedeutende Aussagen zur Prävalenz von Liquorveränderungen treffen. Anders als erwartet fanden wir jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten Liquorparametern, die auf eine Blut-Liquor-Schrankenstörung hinweisen, und den ausgewählten neurokognitiven Variablen. In Studie 1 wurden pathologische Liquorveränderungen bei 42,7% und periphere CRP-Veränderungen bei 41,4% der Kohorte nachgewiesen, eine signifikante Assoziation zwischen beiden Parametern wurde nicht festgestellt. Auffällig war die erhöhte Prävalenz oligoklonaler Banden vom Typ 2 und 3 (12,4%) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Besonders bei Personen mit Cannabiskonsum war das Auftreten mehr als doppelt so hoch (27,8%) im Vergleich zu Menschen ohne Substanz-

missbrauch (13,1%) bzw. zur Gesamtstichprobe (12,4%). Es zeigte sich kein signifikanter Hinweis auf eine Störung der Blut-Liquor-Schranke bei Cannabiskonsum, so dass keine Aussage bezüglich der Kausalität der Liquorpathologien getroffen werden kann. Bei Menschen mit Substanzkonsum traten Liquorveränderungen generell signifikant häufiger auf (52,4%) als bei Personen ohne Substanzmissbrauch (39,6%). Studie 2 bestätigte geschlechtsspezifische Unterschiede von Blut-Liquor-Schrankenstörungen aus früheren Studien. 15,7% der Fälle zeigten abnorme Albumin-Quotienten, wovon Männer mit höherer Wahrscheinlichkeit betroffen waren als Frauen und im Vergleich auch signifikant höhere IgG-Quotienten aufwiesen.

Schlussfolgerungen: Obwohl die Ergebnisse explorativ sind, leisten die Studien einen Beitrag zur Diskussion pathophysiologischer Zusammenhänge. Durch die große Fallzahl ermöglichen sie Aussagen zur Prävalenz von Liquorveränderungen bei Menschen mit einer Erstmanifestation aus dem Schizophrenie-Spektrum und stützen die Annahme, dass möglicherweise eine Untergruppe von Personen mit einer inflammatorischen Ätiologie existiert. Auch wenn der vermutete Zusammenhang zwischen Blut-Liquor-Schrankenstörungen und neurokognitiven Fähigkeiten derzeit nicht bestätigt wurde, deutet die hohe Prävalenz von Blut-Liquor-Schrankenstörungen auf die Relevanz der Ergebnisse sowie die Notwendigkeit eines weiteren Forschungsbedarfs hin. Zukünftige Studien sollten standardisierte Verfahren sowie longitudinale Bewertungen kognitiver Funktionen und des Krankheitsverlaufs einbeziehen, mit dem Ziel, Risikostratifizierung, Prävention, Therapieoptimierung und positive sozioökonomische Auswirkungen zu fördern. [1, 2]

8. Abstract (English):

Background: Our aim was to determine the prevalence of cerebrospinal fluid pathologies in individuals with a first episode of a schizophrenia spectrum disorder and to investigate whether blood-brain barrier dysfunctions in this cohort have a significant impact on neurocognitive abilities.

Methods: A comprehensive database was designed and created for the retrospective chart review of inpatients who were treated for an F2x disorder between January 2008 and August 2018 at the Department of Psychiatry and Psychotherapy of the University Hospital of the Ludwig Maximilian University of Munich, Germany (N = 2785). We analyzed anonymized clinical routine data and subsequently conducted two monocentric cohort studies on individuals with first-episode psychosis (FEP) who had undergone a lumbar puncture (study 1: N = 314) or a lumbar puncture along with an additional neurocognitive assessment (study 2: N = 121) during the observation period. The first cohort was examined for the frequency of cerebrospinal fluid pathologies, taking into account serological and imaging findings. The second cohort was examined regarding the potential effects of blood-brain barrier dysfunctions on particularly impaired cognitive domains in F2x disorders (working memory, processing speed, and attention) using available neurocognitive test procedures ("RBANS," "TAP 2.1," "WIE"). Various statistical analyses were applied for the evaluations.

Results: Although the average age of our cohort was 35.1 years, which is higher than the typical age of first illness onset, we were able to make significant statements regarding the prevalence of cerebrospinal fluid alterations. However, contrary to expectations, we did not find a significant association between the examined CSF parameters, indicative of blood-brain barrier dysfunction, and the selected neurocognitive variables. In study 1, pathological CSF alterations were detected in 42.7% and peripheral CRP changes in 41.4% of the cohort (N = 314), with no significant association between these parameters. Notably, the prevalence of oligoclonal bands of type 2 and 3 (12.4%) was increased compared to the general population. The occurrence was particularly elevated in individuals with cannabis use, being more than twice as high (27.8%) compared to those without substance abuse (13.1%) and the overall sample (12.4%). There was no significant indication of blood-brain barrier dysfunction in cannabis users, so no conclusions can be drawn regarding the causality of the CSF pathologies. In

individuals with substance use, CSF abnormalities occurred significantly more frequently (52.4%) compared to those without substance abuse (39,6%). Study 2 confirmed previously reported gender-specific differences in blood-brain barrier dysfunctions, with 15.7% of cases showing abnormal albumin quotients. Men were more likely to be affected than women and also exhibited significantly higher IgG quotients.

Conclusions: Although the results are exploratory, the studies contribute to the discussion of pathophysiological relationships. Due to the large sample size, they allow conclusions about the prevalence of CSF alterations in individuals with first-episode schizophrenia spectrum disorder and support the assumption that there may be a subgroup of individuals with an inflammatory etiology. Even though the suspected association between blood-brain barrier dysfunctions and neurocognitive abilities was not confirmed at this time, the high prevalence of blood-brain barrier dysfunctions indicates the relevance of the findings as well as the need for further research. Future studies should incorporate standardized methods and longitudinal assessments of cognitive functions and disease progression, with the aim of promoting risk stratification, prevention, therapy optimization, and positive socioeconomic impacts. [1, 2]

9. Publikation I

M. Campana, J. Strauß, S. Münz, T. Oviedo-Salcedo, P. Fernando, P. Eichhorn, P. Falkai, A. Hasan und E. Wagner, "Cerebrospinal Fluid Pathologies in Schizophrenia-Spectrum Disorder-A Retrospective Chart Review" (eng), Schizophrenia Bulletin, Jg. 48, Nr. 1, S. 47–55, 2022, doi: 10.1093/schbul/sbab105. PMID: 34480476. PMCID: PMC8781327.

Siehe: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab105>

10. Publikation II

I. Maurus, S. Wagner, M. Campana, L. Roell, J. Strauss, P. Fernando, S. Muenz, P. Eichhorn, A. Schmitt, S. Karch, O. Pogarell, R. R. Engel, P. Falkai, A. Hasan und E. Wagner, "The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis" (eng), BJPsych Open, Jg. 9, Nr. 3, e60, 1-6, 2023, doi: 10.1192/bjo.2023.22. PMID: 37038760. PMCID: PMC10134348.

Siehe: <https://doi.org/10.1192/bjo.2023.22>

11. Literatur

- [1] M. Campana, J. Strauß, S. Münz, T. Oviedo-Salcedo, P. Fernando, P. Eichhorn, P. Falkai, A. Hasan und E. Wagner, "Cerebrospinal Fluid Pathologies in Schizophrenia-Spectrum Disorder-A Retrospective Chart Review" (eng), *Schizophrenia Bulletin*, Jg. 48, Nr. 1, S. 47–55, 2022, doi: 10.1093/schbul/sbab105.
- [2] I. Maurus, S. Wagner, M. Campana, L. Roell, J. Strauss, P. Fernando, S. Muenz, P. Eichhorn, A. Schmitt, S. Karch, O. Pogarell, R. R. Engel, P. Falkai, A. Hasan und E. Wagner, "The relationship between blood-brain barrier dysfunction and neurocognitive impairments in first-episode psychosis: findings from a retrospective chart analysis" (eng), *BJPsych Open*, Jg. 9, Nr. 3, e60, 1-6, 2023, doi: 10.1192/bjo.2023.22.
- [3] M. Campana, L. Löhrs, J. Strauß, S. Münz, T. Oviedo-Salcedo, P. Fernando, I. Maurus, F. Raabe, J. Moussiopoulou, P. Eichhorn, P. Falkai, A. Hasan und E. Wagner, "Blood-brain barrier dysfunction and folate and vitamin B12 levels in first-episode schizophrenia-spectrum psychosis: a retrospective chart review" (eng), *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Jg. 273, Nr. 8, S. 1693–1701, 2023, doi: 10.1007/s00406-023-01572-3.
- [4] P. Fernando, J. Strauss, E. Wagner, L. Löhrs, M. Campana, P. Falkai, A. Hasan und I. Papazova, "Early Treatment-Resistance in First Episode Psychosis" (eng), *Pharmacopsychiatry*, 2024, doi: 10.1055/a-2421-2411.
- [5] M. K. Wium-Andersen, D. D. Ørsted und B. G. Nordestgaard, "Elevated C-reactive protein and late-onset bipolar disorder in 78 809 individuals from the general population" (eng), *British Journal of Psychiatry*, Jg. 208, Nr. 2, S. 138–145, 2016, doi: 10.1192/bjp.bp.114.150870.
- [6] A. E. Cullen, S. Holmes, T. A. Pollak, G. Blackman, D. W. Joyce, M. J. Kempton, R. M. Murray, P. McGuire und V. Mondelli, "Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis: A Meta-analysis" (eng), *Biological Psychiatry*, Jg. 85, Nr. 1, S. 35–48, 2019, doi: 10.1016/j.biopsych.2018.06.016.
- [7] M. E. Benros, B. L. Waltoft, M. Nordentoft, S. D. Ostergaard, W. W. Eaton, J. Krogh und P. B. Mortensen, "Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study" (eng), *JAMA Psychiatry*, Jg. 70, Nr. 8, S. 812–820, 2013, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1111.
- [8] W. W. Eaton, M. G. Pedersen, P. R. Nielsen und P. B. Mortensen, "Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis" (eng), *Bipolar Disorders*, Jg. 12, Nr. 6, S. 638–646, 2010, doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x.
- [9] H. Dilling, H.J. Freyberger, eds., *ICD-10-Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen nach dem englischsprachigen Pocket Guide von J.E. Cooper, 8. überarbeitete Auflage entsprechend ICD-10-GM*. Hogrefe Verlag, S. 91-118, 2016.
- [10] O. Benkert und H. Hippus, "Antipsychotika" in *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, O. Benkert und H. Hippus, Hg., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013, S. 193–340, doi: 10.1007/978-3-642-29810-3_3.
- [11] W. Gaebel und P. Falkai, "Schizophrenie, Schizotypie und wahnhaftige Störungen" in *SpringerMedizin, Psychiatrie und Psychotherapie*, M. Gastpar, Hg., 2. Aufl. Wien: Springer, 2003, S. 97–115, doi: 10.1007/978-3-7091-6068-8_6.

- [12] T. Nickl-Jockschat und F. Schneider, "Schizophrene Störungen (F2)" in *Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*, S. Weber und F. Schneider, Hg., 2 Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015, S. 339–363, doi: 10.1007/978-3-642-54571-9_12.
- [13] J. Sun, J. Y. Yee, Y. M. See, C. Tang, S. Zheng, B. T. Ng und J. Lee, "Association between treatment resistance and cognitive function in schizophrenia" (eng), *Singapore medical journal*, Jg. 65, Nr. 10, S. 552–557, 2024, doi: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2024-143.
- [14] P. Eichhammer, B. Langguth, M. Zowe, T. Kleinjung, P. Jacob, P. Sand und G. Hajak, "GABA-B-assoziierte neuropsychiatrische Erkrankungen" (ger), *Psychiatr Prax*, 31 Suppl 1, S 1, S44-6, 2004, doi: 10.1055/s-2004-828429.
- [15] T. A. Pollak, S. Drndarski, J. M. Stone, A. S. David, P. McGuire und N. J. Abbott, "The blood-brain barrier in psychosis" (eng), *The Lancet Psychiatry*, Jg. 5, Nr. 1, S. 79–92, 2018, doi: 10.1016/S2215-0366(17)30293-6.
- [16] C. Hammer, B. Stepniak, A. Schneider, S. Papiol, M. Tantra, M. Begemann, A.-L. Sirén, L. A. Pardo, S. Sperling, S. Mohd Jofrry, A. Gurvich, N. Jensen, K. Ostmeier, F. Lühder, C. Probst, H. Martens, M. Gillis, G. Saher, F. Assogna, G. Spalletta, W. Stöcker, T. F. Schulz, K.-A. Nave und H. Ehrenreich, "Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity" (eng), *Mol Psychiatry*, Jg. 19, Nr. 10, S. 1143–1149, 2014, doi: 10.1038/mp.2013.110.
- [17] T. Enokida, N. Yoshida, M. Tatsumi, S. Hidese, Y.-I. Goto, M. Hoshino, H. Kunugi und K. Hattori, "Neuronal autoantibodies in the cerebrospinal fluid of 148 patients with schizophrenia and 151 healthy controls" (eng), *Heliyon*, Jg. 10, Nr. 10, e30695, 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30695.
- [18] J. Lopes, M. J. Malaquias, J. Freitas, R. Valido, P. Carneiro, E. Neves, A. M. Moreira, R. Samões, E. Santos und A. P. Correia, "Blood and CSF anti-neuronal antibodies testing in psychotic syndromes: a retrospective analysis from a tertiary psychiatric hospital" (eng), *Immunologic research*, Jg. 72, Nr. 4, S. 626–635, 2024, doi: 10.1007/s12026-024-09457-w.
- [19] S. Najjar, S. Pahlajani, V. de Sanctis, J. N. H. Stern, A. Najjar und D. Chong, "Neurovascular Unit Dysfunction and Blood-Brain Barrier Hyperpermeability Contribute to Schizophrenia Neurobiology: A Theoretical Integration of Clinical and Experimental Evidence" (eng), *Frontiers in Psychiatry*, Jg. 8, S. 83, 2017, doi: 10.3389/fpsy.2017.00083.
- [20] Y. Liu, H. Ren, Y. Zhang, W. Deng, X. Ma, L. Zhao, X. Li, P. Sham, Q. Wang und T. Li, "Temporal changes in brain morphology related to inflammation and schizophrenia: an omnigenic Mendelian randomization study" (eng), *Psychological Medicine*, Jg. 54, Nr. 9, S. 2054–2062, 2024, doi: 10.1017/S003329172400014X.
- [21] C. M. Eklund, "Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation" (eng), *Advances in clinical chemistry*, Jg. 48, S. 111–136, 2009, doi: 10.1016/s0065-2423(09)48005-3.
- [22] B. S. Fernandes, J. Steiner, H.-G. Bernstein, S. Dodd, J. A. Pasco, O. M. Dean, P. Nardin, C.-A. Gonçalves und M. Berk, "C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications" (eng), *Mol Psychiatry*, Jg. 21, Nr. 4, S. 554–564, 2016, doi: 10.1038/mp.2015.87.
- [23] J. Steiner, T. Frodl, K. Schiltz, H. Dobrowolny, R. Jacobs, B. S. Fernandes, P. C. Guest, G. Meyer-Lotz, K. Borucki, S. Bahn, B. Bogerts, P. Falkai und H.-G. Bernstein, "Innate Immune Cells and C-Reactive Protein in Acute First-Episode Psychosis and Schizophrenia: Relationship

- to Psychopathology and Treatment" (eng), *Schizophrenia Bulletin*, Jg. 46, Nr. 2, S. 363–373, 2020, doi: 10.1093/schbul/sbz068.
- [24] R. M. Ransohoff, "How neuroinflammation contributes to neurodegeneration" (eng), *Science*, Jg. 353, Nr. 6301, S. 777–783, 2016, doi: 10.1126/science.aag2590.
- [25] J. C. Wilson, K. Y. Liu, K. Jones, J. Mahmood, U. Arya und R. Howard, "Biomarkers of neurodegeneration in schizophrenia: systematic review and meta-analysis" (eng), *BMJ mental health*, Jg. 27, Nr. 1, 2024, doi: 10.1136/bmjment-2024-301017.
- [26] M. S. Keshavan und S. H. Song, "Neuroscience in Pictures: 3. Schizophrenia" (eng), *Asian journal of psychiatry*, Jg. 102, S. 104278, 2024, doi: 10.1016/j.ajp.2024.104278.
- [27] T. A. Pollak und B. R. Lennox, "Time for a change of practice: the real-world value of testing for neuronal autoantibodies in acute first-episode psychosis" (eng), *BJPsych Open*, Jg. 4, Nr. 4, S. 262–264, 2018, doi: 10.1192/bjo.2018.27.
- [28] A. Hasan, P. Falkai, I. Lehmann und W. Gaebel, "Schizophrenia" (eng), *Deutsches Arzteblatt international*, Jg. 117, Nr. 24, S. 412–419, 2020, doi: 10.3238/arztebl.2020.0412.
- [29] H. B. Maier, J. Stadler, S. Deest-Gaubatz, F. Borlak, S. N. Türker, F. F. Konen, J. Seifert, C. Kesen, H. Frieling, S. Bleich, D. Lüdecke, J. Gallinat, N. Hansen, J. Wiltfang, T. Skripuletz und A. Neyazi, "The significance of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of 564 psychiatric patients: Multiple sclerosis is more common than autoimmune-encephalitis" (eng), *Psychiatry Research*, Jg. 333, S. 115725, 2024, doi: 10.1016/j.psychres.2024.115725.
- [30] S. Hidese, "Search for cerebrospinal fluid biomarkers in patients with major psychiatric disorders: Multiplex immunoassay findings and proximity extension assay prospects" (eng), *Neuropsychopharmacology reports*, Jg. 44, Nr. 2, S. 314–320, 2024, doi: 10.1002/npr2.12439.
- [31] S. Orlovska-Waast, O. Köhler-Forsberg, S. W. Brix, M. Nordentoft, D. Kondziella, J. Krogh und M. E. Benros, "Cerebrospinal fluid markers of inflammation and infections in schizophrenia and affective disorders: a systematic review and meta-analysis" (eng), *Molecular Psychiatry*, Jg. 24, Nr. 6, S. 869–887, 2019, doi: 10.1038/s41380-018-0220-4.
- [32] J. Wenzel und M. Schwaninger, "Die Blut-Hirn-Schranke und ihre Regulation durch NF- κ B-Signalwege", *e-Neuroforum*, Jg. 22, Nr. 2, S. 33–44, 2016, doi: 10.1515/s12269-016-0038-4.
- [33] "2 Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schrankenfunktion" in *RNN - Referenz-Reihe Neurologie Methoden, Neurologische Labordiagnostik*, B. Wildemann und J. Brettschneider, Hg., Stuttgart: Thieme, 2006, doi: 10.1055/b-0034-24929.
- [34] A. Montagne, S. R. Barnes, M. D. Sweeney, M. R. Halliday, A. P. Sagare, Z. Zhao, A. W. Toga, R. E. Jacobs, C. Y. Liu, L. Amezcua, M. G. Harrington, H. C. Chui, M. Law und B. V. Zlokovic, "Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus" (eng), *Neuron*, Jg. 85, Nr. 2, S. 296–302, 2015, doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.032.
- [35] B. Obermeier, R. Daneman und R. M. Ransohoff, "Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier" (eng), *Nat Med*, Jg. 19, Nr. 12, S. 1584–1596, 2013, doi: 10.1038/nm.3407.
- [36] B. Diamond, P. T. Huerta, P. Mina-Osorio, C. Kowal und B. T. Volpe, "Losing your nerves? Maybe it's the antibodies" (eng), *Nature Reviews Immunology*, Jg. 9, Nr. 6, S. 449–456, 2009, doi: 10.1038/nri2529.

- [37] J. Futtrup, R. Margolinsky, M. E. Benros, T. Moos, L. J. Routhe, J. Rungby und J. Krogh, "Blood-brain barrier pathology in patients with severe mental disorders: a systematic review and meta-analysis of biomarkers in case-control studies" (eng), *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, Jg. 6, S. 100102, 2020, doi: 10.1016/j.bbih.2020.100102.
- [38] H. Renz und B. Gierten, "Immunglobulin G" in *Springer Reference Medizin, Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, A. M. Gressner und T. Arndt, Hg., Berlin, Heidelberg: Springer, 2019, S. 1214–1215, doi: 10.1007/978-3-662-48986-4_1532.
- [39] D. G. Kirch, R. C. Alexander, R. L. Suddath, N. M. Papadopoulos, C. A. Kaufmann, D. G. Daniel und R. J. Wyatt, "Blood-CSF barrier permeability and central nervous system immunoglobulin G in schizophrenia" (eng), *Journal of neural transmission. General section*, Jg. 89, Nr. 3, S. 219–232, 1992, doi: 10.1007/BF01250674.
- [40] T. O. Kleine, "Liquor-Banden, oligoklonale" (de), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, S. 1485–1486, 2019, doi: 10.1007/978-3-662-48986-4_1907.
- [41] M. D. Willis, K. L. Kreft und B. Dancey, "Oligoclonal bands" (eng), *Practical Neurology*, Jg. 24, Nr. 5, S. 400–406, 2024, doi: 10.1136/pn-2023-003814.
- [42] S. Jarius, P. Eichhorn, D. Franciotta, H. F. Petereit, G. Akman-Demir, M. Wick und B. Wildemann, "The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature" (eng), *J Neurol*, Jg. 264, Nr. 3, S. 453–466, 2017, doi: 10.1007/s00415-016-8360-4.
- [43] D. Endres, D. Huzly, R. Dersch, O. Stich, B. Berger, F. Schuchardt, E. Perlov, N. Venhoff, S. Hellwig, B. L. Fiebich, D. Erny, T. Hottenrott und L. van Tebartz Elst, "Do patients with schizophreniform and bipolar disorders show an intrathecal, polyspecific, antiviral immune response? A pilot study" (eng), *Fluids and Barriers of the CNS*, Jg. 14, Nr. 1, S. 34, 2017, doi: 10.1186/s12987-017-0082-1.
- [44] M. L. de Mélo Silva Júnior, P. R. B. Diniz, M. V. de Souza Vilanova, G. P. T. Basto und M. M. Valença, "Brain ventricles, CSF and cognition: a narrative review" (eng), *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, Jg. 22, Nr. 4, S. 544–552, 2022, doi: 10.1111/psyg.12839.
- [45] D. A. Nation, M. D. Sweeney, A. Montagne, A. P. Sagare, L. M. D'Orazio, M. Pachicano, F. Sepehrband, A. R. Nelson, D. P. Buennagel, M. G. Harrington, T. L. S. Benzinger, A. M. Fagan, J. M. Ringman, L. S. Schneider, J. C. Morris, H. C. Chui, M. Law, A. W. Toga und B. V. Zlokovic, "Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction" (eng), *Nature Medicine*, Jg. 25, Nr. 2, S. 270–276, 2019, doi: 10.1038/s41591-018-0297-y.
- [46] T. F. Halverson, M. Orleans-Pobee, C. Merritt, P. Sheeran, A.-K. Fett und D. L. Penn, "Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors" (eng), *Neuroscience and biobehavioral reviews*, Jg. 105, S. 212–219, 2019, doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.07.020.
- [47] T. Takeda, H. Umehara, Y. Matsumoto, T. Yoshida, M. Nakataki und S. Numata, "Schizophrenia and cognitive dysfunction" (eng), *The journal of medical investigation : JMI*, Jg. 71, Nr. 3.4, S. 205–209, 2024, doi: 10.2152/jmi.71.205.
- [48] M. F. Green, W. P. Horan und J. Lee, "Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions" (eng), *World Psychiatry*, Jg. 18, Nr. 2, S. 146–161, 2019, doi: 10.1002/wps.20624.

- [49] R. I. Mesholam-Gately, A. J. Giuliano, K. P. Goff, S. V. Faraone und L. J. Seidman, "Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review" (eng), *Neuropsychology*, Jg. 23, Nr. 3, S. 315–336, 2009, doi: 10.1037/a0014708.
- [50] N. F. Forbes, L. A. Carrick, A. M. McIntosh und S. M. Lawrie, "Working memory in schizophrenia: a meta-analysis" (eng), *Psychological Medicine*, Jg. 39, Nr. 6, S. 889–905, 2009, doi: 10.1017/S0033291708004558.
- [51] E. Bora und R. M. Murray, "Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis?" (eng), *Schizophrenia Bulletin*, Jg. 40, Nr. 4, S. 744–755, 2014, doi: 10.1093/schbul/sbt085.
- [52] S. Whitson, B. O'Donoghue, R. Hester, L. Baldwin, S. Harrigan, S. Francey, J. Graham, B. Nelson, A. Ratheesh, M. Alvarez-Jimenez, A. Fornito, C. Pantelis, H. P. Yuen, A. Thompson, M. Kerr, M. Berk, S. J. Wood, P. McGorry und K. Allott, "Cognitive ability and metabolic physical health in first-episode psychosis" (eng), *Schizophrenia Research: Cognition*, Jg. 24, S. 100194, 2021, doi: 10.1016/j.scog.2021.100194.
- [53] D. Pavăl, N. Gherghel-Pavăl, O. O. Căpățînă, A. Stan, I. V. Micluția und E. Giné-Servén, "The Importance of Cerebrospinal Fluid Investigation in First-episode Psychosis" (eng), *The Yale journal of biology and medicine*, Jg. 96, Nr. 1, S. 125–126, 2023, doi: 10.59249/OAMT2710.
- [54] D. Endres, S. Meixensberger, R. Dersch, B. Feige, O. Stich, N. Venhoff, M. Matysik, S. J. Maier, M. Michel, K. Runge, K. Nickel, H. Urbach, K. Domschke, H. Prüss und L. van Tebartz Elst, "Cerebrospinal fluid, antineuronal autoantibody, EEG, and MRI findings from 992 patients with schizophreniform and affective psychosis" (eng), *Transl Psychiatry*, Jg. 10, Nr. 1, S. 279, 2020, doi: 10.1038/s41398-020-00967-3.
- [55] L. Kranaster, D. Koethe, C. Hoyer, A. Meyer-Lindenberg und F. M. Leweke, "Cerebrospinal fluid diagnostics in first-episode schizophrenia" (eng), *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Jg. 261, Nr. 7, S. 529–530, 2011, doi: 10.1007/s00406-011-0193-7.
- [56] T. Oviedo-Salcedo, E. Wagner, M. Campana, A. Gagsteiger, W. Strube, P. Eichhorn, M.-L. Louiset, J. Luykx, L. D. de Witte, R. S. Kahn, M. E. Benros, P. Falkai und A. Hasan, "Cerebrospinal fluid abnormalities in first- and multi-episode schizophrenia-spectrum disorders: impact of clinical and demographical variables" (eng), *Translational Psychiatry*, Jg. 11, Nr. 1, S. 621, 2021, doi: 10.1038/s41398-021-01751-7.
- [57] E. Giné-Servén, M. Martinez-Ramirez, E. Boix-Quintana, E. Davi-Loscos, N. Guanyabens, V. Casado, D. Muriana, C. Torres-Rivas, B. Crespo-Facorro und J. Labad, "Routine cerebrospinal fluid parameters as biomarkers in first-episode psychosis: A prospective observational study" (eng), *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, Jg. 112, S. 110424, 2022, doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110424.
- [58] T. Pillinger, E. F. Osimo, S. Brugger, V. Mondelli, R. A. McCutcheon und O. D. Howes, "A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis" (eng), *Schizophrenia Bulletin*, Jg. 45, Nr. 5, S. 1120–1133, 2019, doi: 10.1093/schbul/sby160.
- [59] Chr. Trendelenburg, "<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/labm.1994.18.12.545/xml>" (18), *LaboratoriumsMedizin / Journal of Laboratory Medicine*, Nr. 12, S. 545–551, 1994. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/labm.1994.18.12.545/html>

- [60] M. Andersson, J. Alvarez-Cermeño, G. Bernardi, I. Cogato, P. Fredman, J. Frederiksen, S. Fredrikson, P. Gallo, L. M. Grimaldi und M. Grønning, "Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report" (eng), *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Jg. 57, Nr. 8, S. 897–902, 1994, doi: 10.1136/jnnp.57.8.897.
- [61] M. S. Freedman, E. J. Thompson, F. Deisenhammer, G. Giovannoni, G. Grimsley, G. Keir, S. Ohman, M. K. Racke, M. Sharief, C. J. M. Sindic, F. Sellebjerg und W. W. Tourtellotte, "Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement" (eng), *Arch Neurol*, Jg. 62, Nr. 6, S. 865–870, 2005, doi: 10.1001/archneur.62.6.865.
- [62] E. Bernitsas, O. Khan, S. Razmjou, A. Tselis, F. Bao, C. Caon, S. Millis und N. Seraji-Bozorgzad, "Cerebrospinal fluid humoral immunity in the differential diagnosis of multiple sclerosis" (eng), *PLOS ONE*, Jg. 12, Nr. 7, e0181431, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0181431.
- [63] E. F. Osimo, L. J. Baxter, G. Lewis, P. B. Jones und G. M. Khandaker, "Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels" (eng), *Psychological Medicine*, Jg. 49, Nr. 12, S. 1958–1970, 2019, doi: 10.1017/s0033291719001454.
- [64] T.D. Coates, "Approach to the patient with neutrophilia", *Up To Date*, 2021.
- [65] J.L. Jameson, D. Kasper, eds., *Chapter 60: Disorders of Granulocytes and Monocytes. 20th ed. Harrison's principles of internal medicine*, 2018.
- [66] M. Aas, P. Dazzan, V. Mondelli, I. Melle, R. M. Murray und C. M. Pariante, "A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation" (eng), *Frontiers in Psychiatry*, Jg. 4, S. 182, 2014, doi: 10.3389/fpsy.2013.00182.
- [67] W. Zheng, W.-L. Jiang, X. Zhang, D.-B. Cai, J.-W. Sun, F. Yin, P.-C. Ren, M. Zhao, H.-W. Wu, Y.-Q. Xiang und W.-N. Liang, "Use of the RBANS to Evaluate Cognition in Patients with Schizophrenia and Metabolic Syndrome: a Meta-Analysis of Case-Control Studies" (eng), *Psychiatric Quarterly*, Jg. 93, Nr. 1, S. 137–149, 2022, doi: 10.1007/s11126-021-09889-9.
- [68] D. Wechsler, *Wechsler Intelligenztest fuer Erwachsene (WIE). Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler (2., korrigierte Auflage) [Wechsler Adult Intelligence Scale for Adults. German Adaption of the WAIS-III (2nd edition).] Pearson Assessment*, 2006.
- [69] P. Zimmermann und B. Fimm, *Testaufmerksamkeitsbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), [Test of Attentional Performance (TAP)]*. Psytest-Verlag, 1995.
- [70] C. Randolph, *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Manual. The Physiological Corporation*, 1998.
- [71] R. Ayesa-Arriola, J. M. Rodríguez-Sánchez, E. S. Suero, L. E. Reeves, R. Tabarés-Seisdedos und B. Crespo-Facorro, "Diagnosis and neurocognitive profiles in first-episode non-affective psychosis patients" (eng), *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Jg. 266, Nr. 7, S. 619–628, 2016, doi: 10.1007/s00406-015-0667-0.
- [72] B. Howard, *Test Scores & What they Mean*, 5. Aufl. Pearson, 1991.
- [73] T. W. Rattay, P. Martin, D. Vittore, H. Hengel, I. Cebi, J. Tünnerhoff, M.-I. Stefanou, J. F. Hoffmann, K. von der Ehe, J. Klaus, J. Vonderschmitt, M. L. Herrmann, P. Bombach, H. Al Barazi, L. Zeltner, J. Richter, K. Hesse, K. N. Eckstein, S. Klingberg und D. Wildgruber, "Cerebrospinal

- fluid findings in patients with psychotic symptoms-a retrospective analysis" (eng), *Sci Rep: Scientific Reports*, Jg. 11, Nr. 1, S. 7169, 2021, doi: 10.1038/s41598-021-86170-w.
- [74] K. Blennow, P. Fredman, A. Wallin, C. G. Gottfries, I. Skoog, C. Wikkelsö und L. Svennerholm, "Protein analysis in cerebrospinal fluid. III. Relation to blood-cerebrospinal fluid barrier function for formulas for quantitative determination of intrathecal IgG production" (eng), *Eur Neurol*, Jg. 33, Nr. 2, S. 134–142, 1993, doi: 10.1159/000116920.
- [75] S. Haghighi, O. Andersen, L. Rosengren, T. Bergström, J. Wahlström und S. Nilsson, "Incidence of CSF abnormalities in siblings of multiple sclerosis patients and unrelated controls" (eng), *J Neurol*, Jg. 247, Nr. 8, S. 616–622, 2000, doi: 10.1007/s004150070130.
- [76] A. Z. Zeman, G. Keir, R. Luxton und E. J. Thompson, "Serum oligoclonal IgG is a common and persistent finding in multiple sclerosis, and has a systemic source" (eng), *QJM: An International Journal of Medicine*, Jg. 89, Nr. 3, S. 187–193, 1996, doi: 10.1093/qjmed/89.3.187.
- [77] O. A. Andreassen, H. F. Harbo, Y. Wang, W. K. Thompson, A. J. Schork, M. Mattingsdal, V. Zuber, F. Bettella, S. Ripke, J. R. Kelsoe, K. S. Kendler, M. C. O'Donovan, P. Sklar, L. K. McEvoy, R. S. Desikan, B. A. Lie, S. Djurovic und A. M. Dale, "Genetic pleiotropy between multiple sclerosis and schizophrenia but not bipolar disorder: differential involvement of immune-related gene loci" (eng), *Mol Psychiatry*, Jg. 20, Nr. 2, S. 207–214, 2015, doi: 10.1038/mp.2013.195.
- [78] W. W. Eaton, M. Byrne, H. Ewald, O. Mors, C.-Y. Chen, E. Agerbo und P. B. Mortensen, "Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers" (eng), *The American journal of psychiatry*, Jg. 163, Nr. 3, S. 521–528, 2006, doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.521.
- [79] K. Bechter, H. Reiber, S. Herzog, D. Fuchs, H. Tumani und H. G. Maxeiner, "Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction" (eng), *Journal of Psychiatric Research*, Jg. 44, Nr. 5, S. 321–330, 2010, doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.08.008.
- [80] R. O. Hopkins, C. J. Beck, D. L. Burnett, L. K. Weaver, J. Victoroff und E. D. Bigler, "Prevalence of white matter hyperintensities in a young healthy population" (eng), *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, Jg. 16, Nr. 3, S. 243–251, 2006, doi: 10.1111/j.1552-6569.2006.00047.x.
- [81] R. Dantzer, J. C. O'Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson und K. W. Kelley, "From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain" (eng), *Nat Rev Neurosci: Nature Reviews Neuroscience*, Jg. 9, Nr. 1, S. 46–56, 2008, doi: 10.1038/nrn2297.
- [82] H. Haroon, A. M.-C. Ho, V. K. Gupta, S. Dasari, C. M. Sellgren, S. Cervenka, G. Engberg, F. Eren, S. Erhardt, J. Sung und D.-S. Choi, "Cerebrospinal fluid proteomic signatures are associated with symptom severity of first-episode psychosis" (eng), *Journal of Psychiatric Research*, Jg. 171, S. 306–315, 2024, doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.02.002.
- [83] K. Melkersson und S. Bensing, "Signs of impaired blood-brain barrier function and lower IgG synthesis within the central nervous system in patients with schizophrenia or related psychosis, compared to that in controls" (eng), *Neuro endocrinology letters*, Jg. 39, Nr. 1, S. 33–42, 2018. [Online]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803205/>
- [84] A. J. Rush, JR, M. B. First und D. Blacker, *Handbook of Psychiatric Measures*, 2. Aufl. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing, 2009.

- [85] V. Tourjman, É. Kouassi, M.-È. Koué, M. Rocchetti, S. Fortin-Fournier, P. Fusar-Poli und S. Potvin, "Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis" (eng), *Schizophrenia Research*, Jg. 151, 1-3, S. 43–47, 2013, doi: 10.1016/j.schres.2013.10.011.
- [86] K. H. Nuechterlein, M. F. Green, R. S. Kern, L. E. Baade, D. M. Barch, J. D. Cohen, S. Essock, W. S. Fenton, F. J. Frese, J. M. Gold, T. Goldberg, R. K. Heaton, R. S. E. Keefe, H. Kraemer, R. Mesholam-Gately, L. J. Seidman, E. Stover, D. R. Weinberger, A. S. Young, S. Zalcman und S. R. Marder, "The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity" (eng), *The American journal of psychiatry*, Jg. 165, Nr. 2, S. 203–213, 2008, doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010042.
- [87] T. H. Zhang, X. Chen, Y. Y. Wei, X. C. Tang, L. H. Xu, H. R. Cui, H. C. Liu, Z. X. Wang, T. Chen, C. B. Li und J. J. Wang, "Associations between cytokine levels and cognitive function among individuals at clinical high risk for psychosis" (eng), *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, Jg. 136, S. 111166, 2024, doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111166.
- [88] J. Kealy, C. Greene und M. Campbell, "Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders" (eng), *Neuroscience Letters*, Jg. 726, S. 133664, 2020, doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.033.
- [89] R. Hilker, D. Helenius, B. Fagerlund, A. Skytthe, K. Christensen, T. M. Werge, M. Nordentoft und B. Glenthøj, "Is an Early Age at Illness Onset in Schizophrenia Associated With Increased Genetic Susceptibility? Analysis of Data From the Nationwide Danish Twin Register" (eng), *EBio-Medicine*, Jg. 18, S. 320–326, 2017, doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.002.
- [90] J. Immonen, E. Jääskeläinen, H. Korpela und J. Miettunen, "Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis" (eng), *Early Intervention in Psychiatry*, Jg. 11, Nr. 6, S. 453–460, 2017, doi: 10.1111/eip.12412.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Personen, die mich während der Ausarbeitung meiner Doktorarbeit begleitet, freundlich unterstützt, beraten und angetrieben haben, bedanken: Danke für die großartige, geduldige sowie liebevolle Unterstützung und die fortwährende Motivation, die notwendig war, um diese Arbeit fertigzustellen.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. med. Alkomiet Hasan, dem Leiter der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik und Lehrstuhlinhaber für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Augsburg, der mich auch nach zwischenzeitlicher Pausierung während der Ausarbeitungsphase wieder freundlich empfangen und aufgenommen hat. Seine Bereitschaft, mir die Durchführung dieses Forschungsprojekts unter seiner Leitung zu ermöglichen und eine andauernde Betreuung zu garantieren, war entscheidend. Für die Inspiration hinsichtlich des Themengebiets bin ich ebenso dankbar wie für seine gute Erreichbarkeit, die Bereitstellung der technischen Mittel und Datensätze. Ein besonderer Dank gebührt auch Herrn Univ. Prof. Dr. med. Elias Wagner, der diese Arbeit in Form bereichernder Gespräche, kreativer Denkansätze und seiner Bereitschaft zur Diskussion strukturiert unterstützt und mitbetreut hat. Fr. Dr. Maurus möchte ich zusätzlich für die netten, ermunternden Gespräche zwischendurch danken, als sich die Datenakquisition schier endlos hinzuziehen schien. Ebenso möchte ich der gesamten Forschungsgruppe und allen Koautoren meinen großen Dank für die freundschaftliche, kollegiale Zusammenarbeit, die wertvollen Vorschläge und die kritische Reflexion danken, die nicht wenig zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben. Schließlich möchte ich meiner Familie sowie meinen engsten Vertrauten, Freunden und treuen Wegbegleitern meinen tiefsten Dank aussprechen. Ganz besonderer Dank gebührt an dieser Stelle meinen Eltern, Mama und Papa, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg unablässig unterstützt und mir während der langen Zeit der Promotion wie auch in Zeiten, als das Leben einige ernste Hürden für mich bereithielt, zur Seite gestanden und mich aufgerichtet haben. Danke für alles, was ihr mir ermöglicht und mit auf den Weg gegeben habt, aber vor allem auch Danke für den steten Rückhalt, die ermutigenden Worte und dass ihr den Glauben an mich selbst dann nicht verloren habt, als ich es beinahe selbst tat. Ohne eure wertvolle Unterstützung hätte ich es wohl kaum bis hierhin geschafft. Meinen Brüdern danke ich von Herzen für die unermüdliche Geduld in der Einweisung technischer Programme. Jakob, dein unablässigen Nachfragen und hartnäckiges Drängen auf mein Vorankommen, das in Phasen fehlenden Mutes dringend notwendig war, hat zudem maßgeblich

zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen. Gleicher und nicht weniger bedeutsamer Dank gebührt auch dir Marius, für die durchgehend beratende Unterstützung und die vorbildhafte Zielstrebigkeit, die mir ein großer Antrieb in der eigenen Ausarbeitung war. Dem lieben Florian möchte ich neben seiner Geduld und Nachsicht in den besonders arbeitsreichen Phasen ebenfalls für die vorzügliche kulinarische Versorgung in den stressreichen Momenten danken. Rita, deine gute Zusprache und die motivierenden Worte gegen Ende haben mir ebenfalls sehr geholfen. Ein ganz besonderer Dank gilt auch meinen tierischen Lieblingen, den Dackeln Caspar und Alfi, deren treue Gesellschaft und bedingungslose Zuneigung unermüdlich zur Aufrechterhaltung meiner Motivation und meines emotionalen Wohlbefindens beigetragen haben. Die ausgedehnten Spaziergänge halfen mir oft, den Kopf freizubekommen, mein Durchhaltevermögen zu stärken und neue Kraft für die Forschungsarbeit zu sammeln. Meinem ehemaligen „Fels in der Brandung“, meiner lieben Esmeralda, die mich viele Jahre treu begleitet und doch plötzlich und völlig unerwartet viel zu früh verlassen hat, sende ich von Herzen alles Liebe, meinen größten Dank für alles und die gemeinsam verbrachte Zeit. Du bleibst für mich unvergessen. Zu guter Letzt dürfen an dieser Stelle auch meine beiden Omis und Opas als frühere Inspirationsquelle nicht unerwähnt bleiben, da sie meinen Weg entscheidend mitgeprägt haben.



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Strauß, Johanna Maria

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Prävalenz von Liquorpathologien im Rahmen der klinischen Routinediagnostik bei Menschen mit
Erstmanifestation einer Schizophrenie-Spektrum-Störung und deren Zusammenhang mit
kognitiver Performanz — Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 14.10.2025

Ort, Datum

Johanna Maria Strauß

Unterschrift Johanna Maria Strauß