

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

**Thema der Dissertation:**

**Assoziation lymphozytärer Oberflächenmoleküle  
mit Blut-Hirn-Schrankenstörungen**

**Dissertation**

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Martin Breckner

aus

München

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. N. Müller
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Künzle
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. R. Gruber, Dr. med. M. Riedel
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	18.03.2004

## Gliederung

1.	Einleitung	5
1.1.	Einführung	5
1.2.	Psychoneuroimmunologie	5
1.3.	Die Blut-Hirn-Schranke	13
1.4.	Adhäsionsmoleküle auf Lymphozyten	19
1.5.	Weitere Lymphozytensubpopulationen	24
2.	Material und Methoden	29
2.1.	Durchflusszytometer	29
2.2.	Fluoreszenzfärbung	33
2.3.	Patientendaten	39
2.4.	Statistische Analyse	42
3.	Ergebnisse	45
3.1.	CD4+/CD45RO+ Zellen	45
3.2.	CD8+/CD45RO+ Zellen	47
3.3.	CD3+/4+ und CD3+/8+ Zellen	51
3.4.	CD4+/CD11a+ Zellen	51
3.5.	CD8+/CD11a+ Zellen	51
3.6.	CD4+/CD49d+ Zellen	56
3.7.	CD8+/CD49d+ Zellen	57
3.8.	Ergebnisse weiterer Lymphozytensubpopulationen	61
4.	Diskussion	62
5.	Zusammenfassung	74
6.	Literaturverzeichnis	75
	Anhang	ab 92
	Danksagung	
	Lebenslauf	

### Abkürzungsverzeichnis:

Albuminquotient	Liquor/Serum Albuminquotient
ANA	antinukleäre Antikörper
APC	antigenpräsentierende Zellen
AQ	Liquor/Serum Albuminquotient
BDV	Borna disease Virus
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CMV	Zytomegalie-Virus
ConA	Concanavalin A
CSF	colony stimulating factors (kolonie-stimulierende Faktoren)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELAM	endotheliales Leukozyten- Adhäsionsmolekül
G-CSF	colony stimulating factor für Granulozyten
GM-CSF	colony stimulating factor für Granulozyten und Makro- phagen
HLA	human leucocyte antigen
HSV	Herpes simplex Virus
ICAM	interzelluläres Adhäsionsmolekül
IgG-Q	Liquor/Serum IgG-Quotient
IgG-Quotient	Liquor/Serum IgG-Quotient
Il	Interleukin
Il-1RA	Interleukin-1 Rezeptor Ant- agonist
INF	Interferon
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PBMC	peripheral blood mononuclear cells
PHA	Phytohämagglutinin
PWM	Pokeweed mitogen
sIl-2R	soluble interleucine-2 receptor (lösl. Interleukin-2 Rezeptor)
Th-1, -2	Typ-1, -2 Helferzellen
TNF $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor $\alpha$
VB	Vertrauensbereich = Konfidenzintervall von 95%
VCAM	vascular cell adhesion molecule

## **1. Einleitung:**

### **1.1. Einführung:**

Die Psychoneuroimmunologie versucht wechselseitige Interaktionen zwischen Nervensystem und Immunsystem aufzudecken und ihre Auswirkungen auf Verhalten und körperliches Wohlbefinden darzustellen. Dabei reicht die Bandbreite durchgeführter Untersuchungen von in-vitro Studien mit Nervengewebe und Lymphozyten, über Untersuchungen zu den Auswirkungen von Stress und Stressverarbeitung bis zu Einflüssen charakterlicher Eigenarten auf das Immunsystem. Auch die Analyse psychologischer Faktoren im Verlauf von Tumorerkrankungen gehören zum breiten Spektrum der Psychoneuroimmunologie. Zuletzt führte die Möglichkeit bestimmte Oberflächenmarker auf Lymphozyten zu identifizieren dazu, Veränderungen des zellulären Immunsystems mit psychiatrischen Erkrankungen in Zusammenhang zu bringen. Insbesondere bei schizophrenen Patienten und bei affektiven Psychosen wurden solche Untersuchungen durchgeführt. Bei schizophrenen Patienten deutete sich ein Zusammenhang zwischen erhöhter Expression von Adhäsionsmolekülen mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke an. Das Ziel dieser Arbeit war es dieses Ergebnis an einer größeren Gruppe von Patienten verschiedener Diagnosen zu untersuchen und zu überprüfen, ob diese Assoziation spezifisch für die Schizophrenie ist, oder auch auf andere Patientengruppen zutrifft.

### **1.2. Psychoneuroimmunologie:**

#### **1.2.1. Virus- und Autoimmunhypothese der Schizophrenie:**

Studien an Patienten, die bei viralen Erkrankungen des Gehirns wie z.B. Herpes simplex Enzephalitiden oder Varizella zoster Enzephalitis unter psychiatrischen Symptomen litten, führten zur Virushypothese der Schizophrenie. (Ullmann et al., 1988; Duncalf et al., 1989;

Schlitt et al., 1985) Epidemiologische Daten stützen diese Hypothese: Eine Korrelation der Erkrankungsfälle zu wintergeborenen Patienten (Torrey et al., 1977), zur Abstammung aus bestimmten geographischen Regionen (Torrey et al., 1987) und zu Kindern von Müttern, die während ihrer Schwangerschaft eine Grippe durchmachten (A2 Influenza Epidemie 1957) (O'Callaghan et al. 1991), wurden gefunden.

Erhöhte Antikörpertiter bestimmter Viren (wie Herpes simplex (Bartova et al., 1987), EBV, CMV (Torrey et al., 1982), Varizellen (De Lisi et al., 1986)) ließen sich im Serum Schizophrener nachweisen. Des Weiteren fand sich eine vermehrte lokale Antikörperproduktion im Gehirn/Liquorraum dieser Patienten. (Torrey et al., 1978; Albrecht et al., 1980; Bechter et al., 1989; Gottlieb-Stematsky et al., 1981; Stevens et al., 1984). Viele andere konnten das nicht bestätigen. Z.B. fand Fukuda et al. 1999 keine Veränderungen bei HSV, CMV, Varizellen, EBV, Masern, Röteln, Mumps, Influenza und Japan Enzephalitis Viren Antikörpertitern im akuten psychotischen Schub und nach 8 Wochen Therapie.

Neuere Studien konzentrierten sich auf das Borna disease Virus (BDV). Chen et al. (1999) und Yamageschi et al. (1999) fanden gehäuft erhöhte BDV-Antikörpertiter im Serum schizophrener Patienten. Dagegen fand Richt et al. (1997) überhaupt keine BDV-Antikörper im Serum psychotischer Patienten.

Weitere Studien berichten über Serum-Antikörper gegen Hippocampus (Yang et al., 1994), Septum, Gyrus cingulatus, Amygdala und den frontalen Cortex (Henneberg et al., 1994). Daneben konnten bei Schizophrenie erhöhte Anti-Cardiolipin-Antikörper (Kolyashina et al., 1999), erhöhte antinukleäre Antikörper (ANA) (Zorilla et al., 1998) und erhöhte Anti-dsDNA-Antikörper (Kolyaskina et al., 1999) gefunden werden.

(Review: Rothermundt et al., 2001)

### **1.2.2. Immunologische Veränderungen bei der Schizophrenie:**

Grundsätzlich sind die Ergebnisse in der Literatur uneinheitlich. Die meisten Autoren sahen aber ein vermehrtes Auftreten von CD4+ Lymphozyten bei schizophrenen Patienten (Sperner-Unterweger et al., 1999; Müller et al., 1991b; Müller et al., 1993b; De Lisi et al., 1982; Henneberg et al., 1990; Rabin et al., 1988). Zusätzlich zeigte sich eine erhöhte Zahl an CD3+ Lymphozyten (Müller et al., 1991; DeLisi et al., 1982) und ebenso ein Anstieg CD5+ B-Lymphozyten (McAllister et al., 1989; Printz et al., 1999). Weiterhin waren bei unmedizierten schizophrenen Patienten die CD8+  $\gamma\delta$ -Zellen erhöht (Müller et al., 1997).

Die Untersuchung von Interleukin-2 (Il-2) ergab in der Literatur folgende Ergebnisse: Ähnlich wie bei Autoimmunerkrankungen (Caruso et al., 1993; Bresnham et al., 1977; Hodgson et al., 1978) fanden die meisten Studien bei Schizophrenie eine verminderte Fähigkeit Il-2 zu bilden (Rothermundt et al., 2000; Arolt et al., 2000). Das deutet auf eine verminderte Th-1 (Type 1 helper cells) Reaktion und ein Überwiegen der Th-2 (Type 2 helper cells) Antwort hin. Cazzullo et al. fanden 1998 bei Schizophrenie eine erhöhte Produktion des Th-2 Interleukins Il-10. Im Liquor fand sich ein vermehrtes Auftreten von Il-2 (Licinio et al., 1993). Lösliche Il-2 Rezeptoren (sIl-2R) sind – nach den meisten Studien - im Serum erhöht (Ganguli et al., 1989; Rapaport et al., 1989; Rapaport et al., 1994; Gaughran et al., 1998; Akiyama et al., 1999). Einige Studien sahen das nicht (z.B. Naudin et al., 1997; Haack et al., 1999). Andere Quellen sahen erhöhte Werte des Il-2 Rezeptors als Medikamentenartefakte an (Maes et al., 1996; Müller et al., 1997c). Krankheiten, die mit erhöhter Immunstimulation einhergehen -wie z.B. Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen- zeigten ein ähnliches Verhalten (Rubin et al., 1990). Il-6 (Interleukin-6) war ebenfalls im Serum schizophrener Patienten erhöht (Maes et al., 1994; Ganguli et al., 1994; Akiyama et al., 1999). Auch hier sind manche Autoren anderer Meinung (z.B. Haack et al., 1999). Lin et al. fanden 1998 erhöhte, Maes et al. 1994 erniedrigte Werte des Il-6 Rezeptors. Müller et al. sahen keine

Veränderung (Müller et al., 1997 c,d). Widersprüchliche Ergebnisse zeigten Untersuchungen bei Il-1 (erhöht: Z.B. Sirota et al., 1995; normal: Z.B. Kim et al., 1998) und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) (erhöht: Z.B. Monteleone et al., 1997; normal: Z.B. Naudin et al., 1996). Il-2 als auch Il-6 können zu Blut-Hirn-Schrankenstörungen führen (Elison et al., 1990; Watts et al., 1989; Muraguchi et al., 1988). Ca. 1/3 aller Schizophrenen weisen Blut-Hirn-Schrankenstörungen auf (Müller et al., 1995). Zusätzlich zeigte Müller et al. 1999 eine Assoziation zwischen der Vermehrung CD4+VLA-4+ und CD4+LFA-1+ Zellen und Blut-Hirn-Schrankenstörungen bei schizophrenen Patienten (Müller et al., 1999). Dies ist ein erster Anhaltspunkt für einen Zusammenhang zwischen Veränderungen im peripheren Immunsystem im Sinne einer Aktivierung und Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke. Die gleiche Untersuchung zeigte ein prozentuales Anwachsen der CD4+VLA-4+ und der CD8+VLA-4+ Zellen während neuroleptischer Therapie. Es gibt also Hinweise, dass bei der Schizophrenie eine Immunaktivierung und Blut-Hirn-Schrankenstörungen vermehrt vorkommen. (Review: Rothermundt et al., 2001)

### **1.2.3. Immunologische Veränderungen bei der Depression:**

Die Ergebnisse bezüglich einer Immunaktivierung sind z.T. widersprüchlich. Insgesamt herrschen folgende Ergebnisse in der Literatur vor:

Die Gesamtzahl von Leukozyten im peripheren Blut ist vermehrt. V.a. die erhöhte Zahl an neutrophilen Granulozyten ist hierfür verantwortlich. Die Gesamtlymphozyten sind bei Depression vermindert (Herbert & Cohen, 1993; Zorrilla et al., 1998; Schleifer et al., 1996, 1999). Absolute Anzahl und prozentualer Anteil an Lymphozyten von B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen sind bei Depression vermindert (z. B. Herbert & Cohen, 1993). Schleifer et al. (1996, 1999) sehen hier keine Veränderung. Das Verhältnis CD4/CD8-Zellen ist bei Depression erhöht (Zorrilla 2001). Auch die



CD4+CD45RO+ Zellen sind bei depressiven Patienten im peripheren Blut erhöht (Maes 1995). NK-Zellen sehen Schleifer et al. (1996, 1999) in Anzahl und Funktion vermindert. Hier konnten Zorrilla et al. (1998) keine Veränderung bei Depressiven sehen. Ob Monozyten bei depressiven Patienten verändert sind ist umstritten (Anstieg: Maes et al., 1992; keine Veränderung bzw. Verminderung: Irwin et al., 1987; Irwin et al., 1990a, b). Die Mitogen-induzierte Lymphozyten-Proliferation sehen viele Studien bei Depression als vermindert an (z.B. Birmaher et al., 1994). Schleifer et al. (1996) sieht hier keinen Unterschied zwischen depressiven Patienten und Gesunden, wenn die Mitogene ConA und PWM angewendet werden, aber eine verstärkte Lymphozytenproliferation bei Depressiven nach Stimulation mit PHA. HLA-DR+ und CD25+ Zellen sind bei depressiven Patienten erhöht (Maes et al., 1992). Maes et al. sahen 1992 auch erhöhte Werte von Il-6 und löslichem Il-2 Rezeptor. Hier fanden Rapaport und Irwin (1996) keine Veränderung.

(Reviews: Irwin 1999; Zorrilla et al. 2001)

#### **1.2.4. Immunologische Effekte antipsychotischer Medikation:**

Insgesamt befassen sich die vorhandenen Studien v.a. mit den Einflüssen antipsychotischer Medikation auf Zytokine. Studien, die sich mit den Auswirkungen dieser Medikamente auf Lymphozyten-Subpopulationen beschäftigen, sind nur selten zu finden.

##### *Einfluss antipsychotischer Medikation auf Lymphozyten-subpopulationen:*

Müller et al. fanden 1997 und 1999 (1997c; 1999) ein Ansteigen von VLA-4 auf CD4+ und CD8+ Zellen. Eine andere Studie sah CD8+CD45RO+ bei unmedizierten Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht und ein Ansteigen der CD4+CD45RO+ und CD4+HLADR+ Zellen während Neuroleptikatherapie (Gruber et al., 1997). Eine Untersuchung einzelner antipsychotischer Medikamente fand in diesen Studien nicht statt.

### Chlorpromazin und andere Phenothiazine; Einfluss auf das Immunsystem:

Immunologische Effekte von Chlorpromazin sind schon seit langem bekannt. In den 50iger Jahren zeigten Studien, dass Chlorpromazin eine tuberkulostatische Wirkung beim Menschen hat (Geiger und Finkelstein, 1954; Fischer und Teller, 1959; Maccagnani, 1959). Von Chlorpromazin aber auch anderen Phenothiazinen ist bekannt, dass sie zu einer Agranulozytose (Pisciotta, 1969) und Thrombozytopenie (Zucker et al., 1990) führen können. Phenothiazine können einen systemischen Lupus Erythematoses induzieren (Dubios et al., 1972; Anath und Mimi, 1973). In vitro Studien zeigen einen Anstieg der Lymphozytenproliferation nach Mitogenstimulation bei Chlorpromazin-behandelten Patienten (Ferguson et al., 1978; Goldstein et al., 1980). Andere Autoren sahen eine reduzierte Proliferation der Lymphozyten bei mit Phenothiazinen behandelten Patienten (Knowels et al., 1970). Atypische Lymphozyten waren vermehrt bei Chlorpromazin therapierten Patienten (Fieve et al., 1966; Ferguson et al., 1978). Jedoch zeigten sich höhere Anteile von Lymphozyten mit Aktivierungszeichen in unmedizierten schizophrenen Patienten im Gegensatz zu therapierten (Hirata-Hibi et al., 1982; Müller et al., 1991). Dies wurde in diesen Studien als Antwort auf die Krankheitsaktivität, nicht auf die Therapie angesehen. Das Ansprechen auf antipsychotische Therapie war umso besser, je ausgeprägter die immunologischen Veränderungen waren.

### Phenothiazineffekte auf die Zytokinproduktion in Tieren:

Chlorpromazin hemmt die TNF- $\alpha$ -Freisetzung, wenn sie durch verschiedene Stimuli induziert wurde (z.B. endotoxin-induziert: bei Kälbern: Ohtsuka et al., 1997; bei Mäusen: Netea et al., 1995; ConA-induziert: Sheda et al., 1997; Erroi et al., 1995). Es vermindert die IL-1 $\beta$ -Freisetzung (Netea et al., 1995), die IL-2, INF- $\gamma$ , IL-4, GM-CSF Produktion (Tarazona et al., 1995) und erhöht die IL-10 Konzentration (Ikeda et al., 1997). Promethazin hat eine ähnliche Wirkung auf TNF- $\alpha$  wie Chlorpromazin (Molnar et al., 1992).

### Phenothiazineffekte auf die Zytokinproduktion beim Menschen:

Dazu liegen nur in vitro Untersuchungen an Blutzellen vor. 1997 untersuchten Bleeker et al. an gesunden Freiwilligen, die 3x25 mg Chlorpromazin für einen Tag erhalten hatten, den Effekt auf die TNF- $\alpha$  und die IL-1 $\beta$  Produktion in vitro. Bleeker sah keine Veränderung. In zwei weiteren Studien war die Produktion von IL-2, INF- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  durch menschliche immunkompetente Zellen im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert, nachdem in vitro hohe Konzentrationen Chlorpromazin zugegeben wurden (Schleuning et al., 1994; Zinetti et al., 1995).

### Clozapin: Einfluss auf das Immunsystem:

Clozapin kann eine Agranulozytose induzieren (Alvir et al., 1993). Sperner-Unterweger et al. sehen als Ursache eine Hemmung der GM-CSF-Sekretion durch Clozapin an (Sperner-Unterweger et al., 1993). Der Mechanismus durch den die Agranulozytose entsteht ist aber letztlich noch nicht geklärt. 50% der Patienten, die mit Clozapin therapiert werden entwickeln transientes Fieber (Pollmächer et al., 1996). Metaboliten des Clozapin haben antiretrovirale Effekte (Jones-Brando et al., 1997). In einigen Fällen wurden Fälle von Pankreatitis (Bergemann et al., 1999; Cerulli, 1999), Parotitis (Southall und Fernando, 1999) und Myokarditis (Killian et al., 1999) auf Clozapintherapie zurückgeführt. Clozapin erhöht die Plasmakonzentration des löslichen IL-2 Rezeptors (sIL-2R) (Pollmächer et al., 1995), von TNF- $\alpha$  und der löslichen TNF-Rezeptoren (sTNF-R) (Pollmächer et al., 1996), von Leptin (Brömel et al., 1998; Kraus et al., 1999) und von G-CSF (Pollmächer et al., 1997). Durch Clozapin in Kombination mit Fluvoxamin wird der TNF- $\alpha$  Anstieg vermindert und der Anstieg von sIL-2R unterdrückt (Hinze-Selch et al., 2000a). Langzeitstudien ergaben einen Anstieg des IL-1 Rezeptorantagonisten (IL-1 RA) (Maes et al., 1997). Pollmächer et al. fanden hier 1996 keine Veränderung. Monteleone et al. fanden 1997 einen Abfall des TNF- $\alpha$  Spiegels nach 10 Wochen Clozapintherapie. In vitro Studien zur Beeinflussung der Zytokinsekretion von PBMC (peripheral blood mononuclear cells) durch Clozapin ergaben

eine verminderte GM-CSF Sekretion (Sperner-Unterweger et al., 1993). Hinze-Selch et al. sahen 1998 die Sekretionskapazität von PBMC für Il-6, Il-2, sIl-2R und TNF- $\alpha$  durch Clozapin nicht beeinträchtigt. Die spontane Sekretion von sIl-2R wurde jedoch als im Vergleich zur Negativkontrolle vermindert, die von Il-6 als vermehrt beschrieben. Song et al. fanden 2000 bei PBMC gesunder Spender einen Anstieg der Freisetzung von Il-1 RA (Il-1 Rezeptor Antagonist) durch Clozapin.

Andere antipsychotische Medikamente; Einfluss auf das Immunsystem:

Olanzapin zeigt ähnliche Effekte auf Leptin und die lösl. TNF- $\alpha$  Rezeptoren wie Clozapin. Keinen Effekt hat Olanzapin auf TNF- $\alpha$  und sIl-2R (Kraus et al., 1999; Schuld et al., 2000). Es gibt Studien, die sich mit dem Einfluss von Butyrophenonen (z.B. Lekin et al., 1997; Roudebush et al., 1991) und Thioxanthenen (z.B. Won et al., 1995; Baker et al., 1977) auf Zytokine befassen. Die Ergebnisse sind allerdings sehr widersprüchlich. Risperidon führt zu einem Anstieg von sIl-2R (Maes et al., 1996). Haloperidol führt in vitro bei PBMC gesunder Freiwilliger zu einer vermehrten Freisetzung von Il-1RA (Song et al., 2000). (Review: Pollmächer et al. 2000)

Immunologische Effekte von Antidepressiva:

Eine Studie zeigte ein verminderte Mitogen-induzierte Lymphozytenproliferation bei depressiven Patienten nach Therapie mit trizyklischen Antidepressiva (Albrecht 1985). Schleifer et al. sahen 1999 eine verminderte T-Zell Reaktion auf die Mitogene PHA und ConA bei Patienten, die mit Nortriptylin behandelt wurden (Schleifer et al., 1999). Miller (1986) et al. und Andus et al. (1982) sahen diesen Effekt bei Stimulation mit ConA und Therapie mit Desipramin. Irwin et al. fanden 1992 bei antidepressiver Therapie eine verminderte NK-Zell-Zytotoxizität (Irwin et al., 1992; Olf 1999). Miller sah 1986 in vitro eine reduzierte NK-Aktivität bei Desipraminbehandlung. Demgegenüber konnten Schleifer et al. 1999 keine Veränderungen der NK-Zahl und der NK-Aktivität unter Nortriptylin

nachweisen. In der gleichen Studie wurden unter Nortriptylin eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verminderte T-Zellzahl und reduzierte CD4+, CD29+ und CD45RA+ Zellen gesehen (Schleifer et al., 1999).

### **1.3. Die Blut-Hirn-Schranke (BHS):**

Schon 1887 demonstrierte Paul Ehrlich erstmals die Existenz einer Barriere zwischen Blut und Gehirn, indem er zeigte, dass injiziertes Trypanblau alle Organe mit Ausnahme des ZNS anfärbte. Das Nervensystem blieb ungefärbt, weil der Farbstoff durch die BHS zurückgehalten wurde. Erst 1967 zeigten Arbeiten von Reese, Karnovsky und Brightmann eine unterschiedliche Penetrationsfähigkeit verschiedener i.v. injizierter Substanzen abhängig von ihrem Molekulargewicht. Die Endothelzellen der Hirnkapillaren erwiesen sich als das verantwortliche Korrelat der BHS. Es handelt sich also nicht um eine unüberwindliche Barriere, vielmehr stellt die BHS eine selektiv durchlässige Schranke dar, die den Stoffaustausch zwischen Blut und Hirnsubstanz aktiv kontrolliert. Dabei muss sie einerseits ein stabiles Milieu im Gehirn aufrecht erhalten, denn bereits geringe Schwankungen von Hormonen, Aminosäuren und Kalium können Signalcharakter besitzen und die Signalübertragung im Hirn beeinträchtigen. Andererseits darf die BHS das Gehirn nicht völlig abschotten, da das Hirn beispielsweise seinen Nährstoffbedarf aus dem Blut zu decken hat oder Teile des Gehirns, wie z.B. der Hypothalamus, die an den hormonellen Regelkreisen des Körpers teilhaben, Schwankungen der Hormonspiegel registrieren können müssen. Die nötige Kontrolle des Stoffaustausches wird von der BHS als sehr spezialisierte Barriere wahrgenommen. Im Bereich der Plexus choroidei wird diese Aufgabe von der Blut-Liquor-Schranke (BLS) getragen, der bei der Zusammensetzung des Liquors eine wichtige Funktion zukommt.

### 1.3.1. Aufbau der Blut-Hirn-Schranke:

Das morphologische Korrelat der BHS stellen das Kapillarendothel und perivaskuläre Strukturen wie die Membrana limitans gliae perivascularis dar. In Abbildung 1 ist der Aufbau der BHS schematisch dargestellt. Die Endothelzellen werden durch sog. „tight junctions“ fest miteinander verbunden und sind für die Permeabilitätseigenschaften der BHS entscheidend.

Die Membrana limitans gliae perivascularis wird von den Astrozytenfortsätzen gebildet. Diese üben keine weitere Schrankenfunktion aus, beeinflussen aber den dort verlangsamt fließenden Liquor in seiner Zusammensetzung.

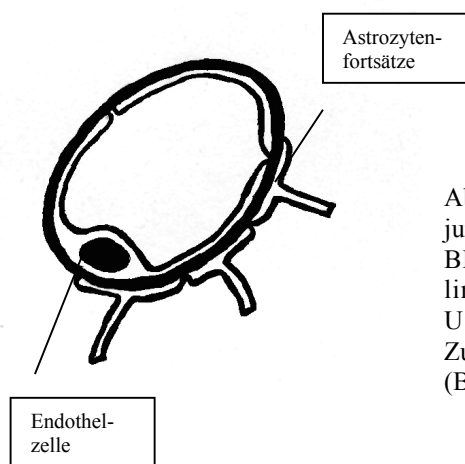


Abb. 1: Blut-Hirn-Schranke: Die Endothelzellen sind durch tight junctions verbunden. Sie sind für die Permeabilitätseigenschaften der BHS entscheidend. Astrozytenfortsätze bilden die Membrana limitans gliae perivascularis. Sie beeinflussen den in ihrer Umgebung verlangsamt fließenden Liquor in seiner Zusammensetzung.

(Bild: modifiziert nach Gloor et al., 2001)

Tight junctions, mehrschichtige dichte Interzellularkontakte zwischen den Endothelzellen sind für die Permeabilitätseigenschaften der BHS entscheidend. Sie verhindern den interendothelialen Stofftransport (Töndury, 1987). Eine Vielzahl von Mitochondrien in den Endothelzellen weisen auf zahlreiche energieintensive Transportmechanismen hin. (Review Huber et al., 2001)

Einen anderen Aufbau hat die Grenze zwischen Blut- und Liquormilieu in den neurohämalen Regionen der zirkumventrikulären Organe, der Neurohypophyse, der Epiphyse, der Area postrema, sowie der Plexus choroidei (Abb.2). Hier besteht aufgrund der Funktion dieser Organe eine Austauschmöglichkeit von Proteinen und anderen Substanzen. Die

Endothelzellen besitzen in diesen Gebieten eine Fensterung, die diese Austauschvorgänge ermöglicht.

Die Rolle einer Permeabilitätsbarriere in den Plexus choroidei übernehmen spezialisierte Ependymzellen, sog. Tanyzyten, die an ihren basalen Enden ebenfalls über tight junctions verfügen. Die funktionelle Bedeutung der BLS ist jedoch im Vergleich zur ca. 5000fach größeren Oberfläche der BHS bezüglich der Beeinflussung des Liquormilieus gering.

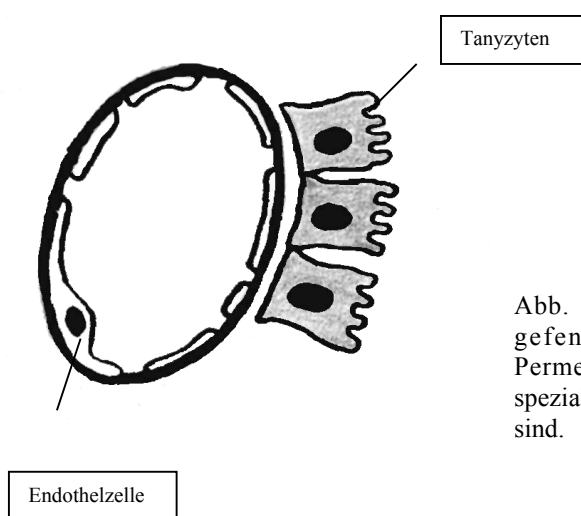


Abb. 2: Blut-Liquor-Schranke: Die Endothelzellen sind gefenestert. Das ermöglicht Stoffaustausch. Die Permeabilitätsbarriere übernehmen Tanyzyten. Das sind spezialisierte Ependymzellen, die mit tight junctions verbunden sind.

Aufgaben der Blut-Hirn-Schranke:

Als Aufgaben der BHS lassen sich nennen:

- a) Schutz des Gehirns vor einem Substratüberangebot,
- b) vor unkontrolliertem Flüssigkeits- und Ioneneinstrom,
- c) vor toxischen Stoffen
- d) vor Krankheitserregern.

Wasser und Atemgase können die BHS ungehindert passieren. Auch gut fettlösliche Substanzen wie Nikotin, Ethanol oder Pharmaka wie Diazepam überwinden die BHS ohne Schwierigkeiten. Andere Substanzen, die nicht fettlöslich sind wie Glucose oder Aminosäuren, benötigen ein Transportsystem, um zwischen Blut und Gehirn ausgetauscht werden zu können. Einige dieser Systeme arbeiten entlang eines Konzentrationsgefälles =

„erleichterte Diffusion“. Ein Beispiel hierfür ist der D-Glucose Transporter (Goldstein et al., 1986). Andere Transport (Carrier-) Systeme arbeiten gegen ein Konzentrationsgefälle an und verbrauchen dafür Stoffwechselenergie. Ein Beispiel hierfür ist die  $K^+-Na^+-ATPase$ . Ein anderer Mechanismus bedient sich der Umwandlung einer permeablen Ausgangssubstanz in ein impermeables Produkt, wie die Umwandlung des permeablen L-Dopas in Dopamin im Gehirn, welches die BHS nicht mehr zu überwinden vermag. (Review zu BHS: Gloor et al., 2001)

### **1.3.2. Liquorsyndrome:**

Pathologische Liquorbefunde sind bei einer Vielzahl von Erkrankungen des ZNS zu finden. Sie treten als Störungen des Liquorzell- und Eiweißbildes in Erscheinung.

#### Pathologische Liquorzellbefunde:

Eine Erhöhung der Zellzahl auf bis zu 100/3 Zellen ist ein eher unspezifischer Befund. Bis 3000/3 Zellen, bei wasserklarem Liquor und einem vorherrschend lymphozytärem Zellbild, weisen auf eine abakterielle oder eine tuberkulöse Entzündung des ZNS hin. Ein trübes Aussehen des Liquor mit oft mehr als 10.000/3 Zellen und granulozytärem Bild ist ein Indikator für eine bakterielle Meningitis. Die zytologische Differenzierung der Liquorzellen im Sediment lässt weitere differentialdiagnostische Schlüsse zu. So sprechen das Vorherrschen von eosinophilen Granulozyten für eine Parasitose des Gehirns, hämosiderinbeladene Makrophagen für eine stattgehabte Blutung und ein lymphoplasmazytärer Zellbefund für eine neuroallergische Entzündung des Gehirns. Tumorzellen im Liquor lassen oft die Artdiagnose einer Neoplasie des ZNS zu. Unterschiedliches Zusammentreffen verschiedener Liquorzell- und Eiweißbefunde führt zu Liquorsyndromen mit klinisch-diagnostischer Relevanz. Das *exsudative Liquorsyndrom* zeigt eine erhebliche



granulozytäre Pleozytose bei kaum vermehrtem Proteingehalt des Liquors. Akut entzündliche Prozesse, wie frühe Meningoenzephalitiden oder tumoröse Prozesse kommen hierfür ursächlich in Betracht.

Das *transsudative Liquorsyndrom* zeichnet sich durch ein unauffälliges Zellbild, jedoch auch durch eine Vermehrung des Totalproteins und eine Präsenz großmolekularer Serumproteine im Liquor aus. Das ist eine Folge einer gestörten Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke durch verschiedene Krankheitsprozesse entzündlicher und nicht entzündlicher Natur. Insbesondere beim Guillain-Barré-Syndrom tritt ein derartiges Liquorbild auf, das als *Dissociation proteino-cytologique* bezeichnet wird, was auf die starke Liquorproteinerhöhung bei ausbleibender oder nur geringer Pleozytose anspielt. In späteren Krankheitsphasen tritt zusätzlich oft eine vermehrte autochthone IgG-Produktion hinzu. Exzessive Proteinvermehrung ohne Pleozytose ist auch unterhalb einer Blockade der Liquorpassage durch tumoröse Prozesse anzutreffen und wird als *Sperrliquorsyndrom* bezeichnet.

Eine mäßige lympho-plasmozytäre Pleozytose bei Vermehrung der  $\gamma$ -Globuline v.a. des IgG kennzeichnet das *immunaktive Liquorsyndrom*. Dabei kann der Grund der IgG-Vermehrung in einem vermehrtem Übertritt von Serum IgG aus dem Blut in den Liquor oder in autochthoner Produktion liegen. (Delank, 1994)

### **1.3.3. Abwehrmechanismen des ZNS:**

Lange Zeit hielt man das Zentralnervensystem für einen immunologisch "blinden" Fleck. Denn die BHS galt als impermeabel und das ZNS verfügt über kein lymphatisches System. Auch bietet die BHS den nötigen Schutz vor dem Eindringen pathogener Mikroorganismen. Gelingt es Keimen dennoch die BHS zu überwinden, kommt es -wie z.B. bei einer akuten bakteriellen Meningitis- zu einer rasanten Keimvermehrung.

Mittlerweile ist jedoch bekannt: Das ZNS ist kein immunologisches Niemandsland. Aktivierte T-Zellen können in postkapillären Venolen die BHS durchdringen. Transendotheliale Migration auch anderer Leukozyten findet statt, ohne die Barrierefunktion der BHS zu beeinträchtigen (Springer et al., 1995). Außerdem gibt es auch im ZNS immunkompetente Zellen. Astrozyten fungieren neben der Bildung der typischen Hirnkapillarmorphologie als antigenpräsentierende Zellen (APC). Mikrogliazellen, die den gleichen Ursprung wie die Blutmakrophagen haben, erfüllen die Funktion des mononukleären phagozytierenden Systems (Aloisi et al., 2000).

Bei einer akuten Entzündung kommt es über einen BHS-Schaden und nach Freisetzung chemotaktischer Faktoren zur Diapedese von Leukozyten, die die weitere Bekämpfung eingedrungener Erreger besorgen (Bolton et al., 1998). (Review: Gloor et al., 2001)

#### **1.3.4. Mögliche Rolle der Adhäsionsmoleküle bei der Entstehung eines Blut-Hirn-Schrankenschadens:**

Die sog. Adhäsionskaskade läuft in Gehirnkapillaren ähnlich wie in anderen Stromgebieten ab. Im Folgenden sei sie beispielhaft erläutert. Zytokine induzieren verschiedene Leukozyten-Adhäsionsmoleküle auf Gefäßendothelien. E-Selektin (andere Bezeichnung: "endotheliales Leukozyten-Adhäsionsmolekül-1" oder ELAM-1) wird durch TNF nach 1-2 Stunden induziert. Es vermittelt das initiale Anhaften von neutrophilen Granulozyten. Die Wechselbeziehung von E-Selektin mit Neutrophilen bewirkt das "rolling", d.h. das langsame Abrollen der Zellen auf der Gefäßinnenwand. Nach 4-6 Stunden wird das "vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) induziert. VCAM-1 vermittelt das initiale Anhaften von Gedächtnis T-Lymphozyten und weiterer Leukozyten, die an ihrer Oberfläche das VLA-4 Molekül aufweisen (Archelos et al., 1999). Etwa gleichzeitig mit VCAM-1 erscheint das interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1). ICAM-1 ist bestimmend für den Durchtritt von

Leukozyten durch die Gefäßwand (Staykova et al., 2000). T-Lymphozyten reagieren mit ICAM-1 über LFA-1, neutrophile Granulozyten über Mac-1. Es folgt die Auswanderung der Leukozyten in den Liquor und eine lokale Produktion bzw. Freisetzung vasoaktiver Substanzen (z.B. PAF, Leukotriene, Prostaglandine) und/oder von Sauerstoffradikalen. Beide schädigen die BHS, öffnen die interzellulären tight junctions und ermöglichen den Durchtritt von Albumin (Quagliariello et al., 1992). (Reviews Huber et al., 2001; Brown et al., 2002)

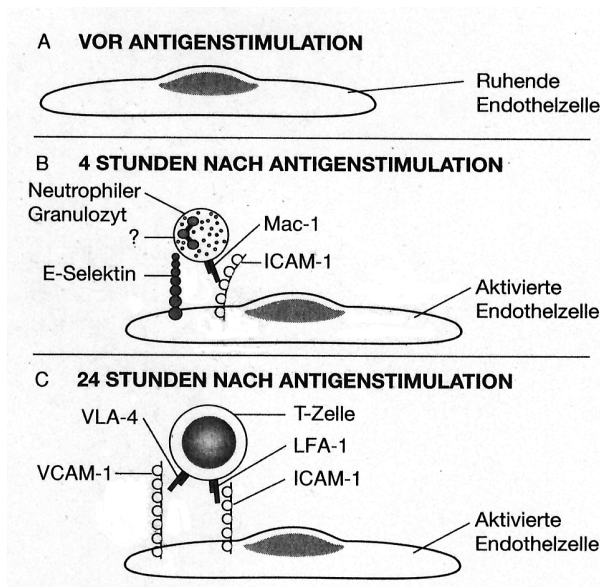


Abb. 3: Adhäsionskaskade bei der Entstehung eines BHS-Schadens: Nach 4 Stunden reagieren E-Selektin und ICAM-1 mit neutrophilen Granulozyten. Nach 24 Stunden interagieren T-Lymphozyten über VLA-4 mit VCAM-1 und über LFA-1 mit ICAM-1. (Bild: Abbas, 1996)

#### 1.4. Adhäsionsmoleküle auf Lymphozyten:

Nur ein geringer Teil der Lymphozyten zirkuliert im Blutkreislauf. Der weitaus größte Teil der Lymphozyten verweilt im Gewebe. Dabei entscheidet die Ausstattung der Leukozyten ebenso wie die der Endothelzellen mit Adhäsionsmolekülen über mobiles oder sessiles

Verhalten der Blutleukozyten. Zelluläre Adhäsionsmoleküle befinden sich auf der Zelloberfläche und regulieren und realisieren interzelluläre Kontakte. Zellen kommunizieren über sie miteinander. Weiterhin zeigen Zellen ein spezifisches Adhärenzverhalten an biologischen Matrices wie Kollagen, Fibrin oder Hyaluron. Erst Ende der 80iger, Anfang der 90iger Jahre gelang die weitestgehende Aufklärung der molekularen Prozesse zellulärer Adhäsion (Springer, 1990). Die Art und die Dichte von Adhäsionsmolekülen auf einer Zelle ist entscheidend für deren Adhäsionsfähigkeit. Die Expression von zellulären Adhäsionsmolekülen und die Bildung von Matrices leitet zirkulierende Leukozyten aus der Blutbahn in extravaskuläre Kompartimente z.B. zu Entzündungsherden.

Die meisten Adhäsionsmoleküle lassen sich in drei Gruppen einteilen: die Immunglobulin-Superfamilie (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1), die Superfamilie der Integrine (LFA-1, VLA-4) und die Selektine (GMP-140, ELAM-1). Sie lassen sich sowohl auf Endothelzellen als auch auf Leukozytenpopulationen oder nur einer der beiden Zelltypen finden. Außerdem lassen sich die sog. konstitutiven (z.B. LFA-1, PECAM, ICAM-2) von den aktivierbaren Adhäsionsmolekülen unterscheiden. Zu letzterer Gruppe gehören auch diejenigen konstitutiven Moleküle, die in geringer Dichte auf der Zelloberfläche vorkommen und nach Aktivierung verstärkt exprimiert werden. Ein Beispiele hierfür ist ICAM-1 (Brevilacqua 1993). Die Expression von Adhäsionsmolekülen wird von einer Vielzahl endogener und exogener Aktivatoren verursacht. So induziert das Bakterienprotein LPS beispielsweise ICAM-1 (endotheliales Leukozyten-Adhäsionsmolekül-1). Zu den endogenen Aktivatoren von Adhäsionsmolekülen gehören z.B.  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\gamma$ -Interferon oder Il-1 (Brevilacqua et al., 1993). Ebenso können auch Komplementproteine oder Leukotriene, die bei Zelledestruktion auftreten, Adhäsionsmoleküle induzieren (Radi et al., 2001). Die Synthese und Präsentation von Adhäsionsmolekülen auf der Zelloberfläche ist ein zeitlich abgestimmter Mechanismus. Moleküle der Selektin-Familie wirken in der frühen Phase eines Entzündungsgeschehens. Sie bewirken das Rollen der Leukozyten. ICAM-1/LFA-1 und VCAM-1/VLA-4

Wechselwirkungen regulieren die Adhäsion und Extravasation der Leukozyten. (Review: Yusuf-Makagiansar et al., 2002). Die Art und Menge der exprimierten und potentiell verfügbaren Adhäsionsmoleküle, welche ihrerseits von verschiedenen Regulationsmechanismen kontrolliert werden, ist für den Funktionszustand immunkompetenter Zellen wichtig. Da in dieser Arbeit speziell die Integrine VLA-4 (CD49dCD29) und LFA-1 (CD11aCD18) untersucht wurden, beschränkt sich die folgende Darstellung auf eine kurze Übersicht über die Integrin-Superfamilie der Adhäsionsproteine und eine genauere Darstellung von LFA-1 und VLA-4. (Review: Radi et al., 2001)

#### **1.4.1. Integrine:**

Die Integrin-Superfamilie umfasst ca. 30 struktur-homologe Proteine, die Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen unterstützen. Die Tabelle „Integrine“ (folgt diesem Abschnitt) gibt eine Übersicht über die Integrin-Superfamilie. Integrine sind Heterodimere bestehend aus zwei Polypeptidketten. Einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Kette, die nicht kovalent gebunden sind. Integrine lassen sich in verschiedene Subfamilien aufteilen, wobei sich die namensgebende  $\beta$ -Untereinheit mit einer oder mit mehreren Arten  $\alpha$ -Ketten verbinden kann. Die  $\beta 1$ -Integrine werden auch als VLA-Moleküle ("very-late-activation") bezeichnet, da  $\alpha 1\beta 1$  und  $\alpha 2\beta 1$  zuerst auf T-Zellen 2 bis 4 Wochen nach wiederholter Stimulation in vitro nachgewiesen wurden. Andere VLA-Integrine werden allerdings konstitutiv exprimiert oder sind leicht induzierbar. Als weitere Bezeichnung der  $\beta 1$ -Integrine werden diese in der CD-Nomenklatur folgendermaßen genannt: CD49a-fCD29; CD49a-f bezieht sich auf die verschiedenen  $\alpha$ -Untereinheiten  $\alpha 1$ -6; CD29 auf die gemeinsame  $\beta 1$ -Untereinheit.  $\beta 1$ -Integrine finden sich auf Leukozyten und nicht hämatologischen Zellen; sie vermitteln das Anhaften die extrazelluläre Matrix und am Gefäßendothel von Entzündungsherden. VLA-4 ( $\alpha 4\beta 1$ ; CD49dCD29) findet

sich nur auf Leukozyten. Es befähigt diese Zellen durch Interaktionen mit seinem Liganden VCAM-1 an Endothelien zu haften. VLA-4 wird als einer der wichtigsten "homing"-Rezeptoren angesehen, der das zielgerichtete Haften von Lymphozyten am Gefäßendothel in Entzündungsherden vermittelt. Zusätzlich bewirkt die Bindung an VLA-4 ein kostimulatorisches Signal an die T-Zelle. Die  $\beta$ 2-Integrine werden auch LFA-1-Familie genannt ("Leukozytenfunktion-assoziiertes-Antigen"). Die CD-Nomenklatur nennt sie CD11a-cCD18. Dabei beschreibt CD11a-c die  $\alpha$ -Ketten L-X und CD18 die gemeinsame  $\beta$ 2-Kette. LFA-1 heißt auch CD11aCD18, CD11bCD18 wird als Mac-1 oder CR3, CD11cCD18 als p150,95 oder CR4 bezeichnet. CR3 und CR4 vermitteln das Anhaften von Leukozyten an Endothelzellen und die nachfolgende Leukozytenauswanderung. Mac-1 ist zudem ein Komplementrezeptor. LFA-1 vermittelt die Leukozytenadhäsion am Endothel und die Adhäsion an antigenpräsentierende Zellen. Zusätzlich wird der Bindung an LFA-1 ein kostimulatorischer Effekt auf die T-Zellen zugeschrieben. Beide sowohl VLA-4 als auch LFA-1 werden nach der T-Zell-Aktivierung vermehrt exprimiert und ihre Affinität gegenüber spezifischen Liganden steigt. Die Interaktionen von VLA-4 und LFA-1 mit ihren Liganden, VCAM-1 für VLA-4 und ICAM-1 für LFA-1, regulieren die Wanderung der Lymphozyten von den Blutgefäßen zu den Entzündungsorten im Körper. (Review: Van der Flier et al., 2001)

Tabelle 1:

## Zusammenstellung der bekannten Integrine:

Untereinheit		Bezeichnung	Liganden/ Gegenrezeptoren	Funktionen	
$\beta$ -Kette	$\alpha$ -Kette				
$\beta 1$	$\alpha 1$	VLA-1 (CD49aCD29)	Kollagene, Laminin	Zell-Matrix-Adhäsion	
	$\alpha 2$	VLA-2 (CD49bCD29)	Kollagene, Laminin	Zell-Matrix-Adhäsion	
	$\alpha 3$	VLA-3 (CD49cCD29)	Fibronektin, Kollagene, Laminin	Zell-Matrix-Adhäsion	
	$\alpha 4$	VLA-4 (CD49dCD29)	Fibronektin, VCAM-1	Zell-Matrix-Adhäsion, T-Zell-"homing", T-Zell- Kostimulation	
	$\alpha 5$	VLA-5 (CD49eCD29)	Fibronektin	Zell-Matrix-Adhäsion	
	$\alpha 6$	VLA-6 (CD49fCD29)	Laminin	Zell-Matrix-Adhäsion	
	$\alpha 7$	CD49gCD29	Laminin	Zell-Matrix-Adhäsion	
	$\alpha 8$	CD49hCD29			
	$\alpha v$		Vitronektin, Fibronektin	Zell-Matrix-Adhäsion	
	$\beta 2$	$\alpha L$	CD11aCD18 (LFA-1)	ICAM-1, -2 und -3	Leukozytenadhäsion an Endothel; T-Zell- APZ-Adhäsion; T- Zell-Kostimulation
		$\alpha M$	CD11bCD18 (MAC-1, CR3)	iC3b, Fibrinogen, Faktor X, ICAM-1	Zell-Matrix-Adhäsion, Leukozytenadhäsion und Phagozytose
$\alpha X$		CD11cCD18 (p150,95; CR4)	iC3b, Fibrinogen	Zell-Matrix-Adhäsion, Leukozytenadhäsion und Phagozytose	
$\beta 3$	$\alpha iib$		Fibrinogen, Fibronektin, von Willebrand-Faktor, Vitronektin, Thrombospondin	Plättchenadhäsion und -aggregation	
	$\alpha v$	Vitronektin-Rezeptor (CD51CD61)	Vitronektin, von Fibrinogen, von Willebrand-Faktor, Thrombospondin, Fibronektin, Osteopontin, Kollagen	Zell-Matrix-Adhäsion	
$\beta 4$	$\alpha 6$		Laminin		
$\beta 5$	$\alpha v$		Vitronektin	Zell-Matrix-Adhäsion	
$\beta 6$	$\alpha v$		Fibronektin	Zell-Matrix-Adhäsion	
$\beta 7$	$\alpha 4$		Fibronektin, VCAM- 1, mukosales Adressin		
	$\alpha HML$				
$\beta 8$	$\alpha v$				

Abbas, Cellular and Molecular Immunology, 2000, W.B. Saunders Co

## **1.5. Weitere Lymphozytensubpopulationen:**

### **1.5.1. CD4+ bzw. CD8+ Memory Zellen (CD 45RO+):**

CD4+ bzw. CD8+ /CD 45RO+ Zellen heißen auch T-Gedächtniszellen (Memory Zellen). CD45RO-Expression spricht für eine Aktivierung der Zelle. Während des Aktivierungsprozesses verstärken T-Zellen die Expression verschiedener Oberflächenproteine, die ihnen die Adhäsion an andere Zellen und an Moleküle der extrazellulären Matrix vermitteln. Hierzu gehören z.B. LFA-1 (CD11a, CD18) und VLA-4 (CD49d, CD29). Zusätzlich steigern diese Adhäsionsmoleküle ihre Affinität für ihre Liganden (Hynes et al., 1992; Brown et al., 2001). Diese aktivierten CD45RO+ T-Zellen zieht es an den Ort der Entzündungsreaktion, oft identisch mit dem Antigeneintrittsort. Die exprimierten Adhäsionsmoleküle vermitteln die Bindung an das periphere Endothel des Entzündungsortes und den Übertritt ins Gewebe (Dutton et al., 1998). Ein Zusammenhang zwischen CD45RO+ Zellen und Veränderungen im Liquor wurde in der Literatur noch nicht beschrieben. Einzig 1999 sahen Katsetos et al. bei Kindern mit AIDS perivaskuläre Zellinfiltrate, die neben Monozyten und Makrophagen v.a. CD3+CD8+CD45RO+ Zellen beinhalteten. Diese infiltrierenden CD3+ T-Zellen wurden für die HIV-assoziierte ZNS-Vaskulitis und Vaskulopathie und für die gestörte Blut-Hirn-Schranke der betroffenen Kinder verantwortlich gemacht (Katsetos et al., 1999). Die häufigsten Zellen, die ZNS Läsionen infiltrieren sind Memory-T-Lymphozyten (Review: Brown et al., 2001; Mackay et al., 1991; Svenningsson et al., 1993). Das und die bekannte hohe transendotheliale Migrationskapazität CD4+ bzw. CD8+ Zellen (Pietschmann et al., 1992; Cush et al., 1992; Stohlawetz et al., 1996) führten dazu, dass die Häufigkeit der Memory Zellen im Zusammenhang mit BHS-Störungen in dieser Arbeit untersucht wurde.



### **1.5.2. NK-Zellen (CD16/56):**

Die NK-Zellen gehören zu den Lymphozyten. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Frühphase der Immunantwort gegen bestimmte Viren, Parasiten und mikrobielle Pathogene. Das erreichen sie durch ihre zytotoxische Wirkung und indem sie eine Vielzahl von Zytokinen sezernieren können. NK-Zellen zirkulieren hauptsächlich im peripheren Blut. Auch in Milz, Leber, Lunge und Darm sind sie in großer Zahl zu finden. Virale Infektionen, Tumore und Entzündungsvorgänge rufen sie vom Blut ins periphere Gewebe (Trichinieri, 1989; Scott and Trichinieri, 1995; Biron, 1997; Yokoyama and Plougastel, 2003). LFA-1 (CD11a) und VLA-4 (CD49d) vermitteln wie bei T-Lymphozyten auch bei NK-Zellen Adhäsion und Migration ins Gewebe (Allavena et al., 1991; Bianchi et al., 1993; Timonen et al., 1997). NK-Zellen können laut Allavena et al. (1996) 2-3 mal effektiver wandern als T-Zellen. Zytokine wie Il-2 wirken dabei chemotaktisch auf NK-Zellen (Polentarutti et al., 1997; Imai et al., 1997; Salazar-Mather et al., 1998; Inngjerdingen et al., 2001; Gismondi et al., 2003). (Reviews: Gismondi et al., 2003; Yokoyama and Plougastel, 2003) Wegen der Migrationsfähigkeit der NK-Zellen wurde in dieser Arbeit auch untersucht, ob ein Zusammenhang mit Blut-Hirn-Schrankenstörungen bestehen könnte. Spezifische Literatur dazu gibt es keine. Identifiziert wurden die NK-Zellen durch Nachweis von CD16 und CD56.

### **1.5.3. CD57:**

CD57 wird auch HNK-1 oder Leu-7 genannt. Es ist auf NK-Zellen, T-Zell-Subpopulationen und im neuronalen Gewebe beheimatet. Die Funktion von CD57 ist noch nicht ausreichend geklärt. CD8<sup>+</sup>/CD57<sup>+</sup> Zellen sind an der Zytotoxizität von T-Zellen beteiligt und bei Patienten mit bestimmten viralen Infektionen wie HIV und CMV erhöht (Sadat-Sowti et al., 1990; Ymashita et al., 1993). CD57 ist an Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsionen beteiligt. CD57 spielt bei der Laminin-1-Adhäsion kleiner cerebellarer Neurone in einer frühen postnatalen Phase von Mäusen eine Rolle (Hall et al., 1997; Hall et al., 1995). Das HNK-1

Epitop wurde an Glykoproteinen wie dem Zelladhäsionsmolekül L1 (Faissner et al., 1985; Schachner, 1989) und NCAM (Edelman, 1983; Goridis et al., 1983) gefunden. Strohlawitz et al. (1996) sahen in einem in vitro Model der T-Zell Migration bei CD8<sup>+</sup>/CD57<sup>+</sup> Zellen eine erhöhte Kapazität zur transendothelialen Migration. Aufgrund der hohen Migrationsfähigkeit dieser Zellpopulation erschien es lohnend, nach einem Zusammenhang dieser Zellen mit Blut-Hirn-Schrankenstörungen zu suchen. Untersucht wurde die CD8<sup>+</sup>/CD57<sup>+</sup> Subpopulation. Spezifische Literatur dazu gibt es noch keine.

#### **1.5.4. $\gamma\delta$ -T-Zellen:**

"Gammadelta T cells remain an enigma" (Carding and Egan, 2002). Obwohl schon lange bekannt ist die genaue Funktion der  $\gamma\delta$ -T-Zellen nicht geklärt. Der  $\gamma\delta$ -T-Zell Rezeptor (TCR) ist neben dem  $\alpha\beta$ -TCR die zweite Art eines T-Zell Rezeptors. Beide sind mit CD3 verknüpft. Der  $\gamma\delta$ -T-Zell Rezeptor kommt auf weniger als 5% der T-Zellen vor. Diese T-Zellen sind  $\alpha\beta$  negativ. Auch auf unreifen Thymozyten erscheint der  $\gamma\delta$ -T-Zell Rezeptor. Untersuchungen über die T-Zell Entwicklung bei Mäusen ergaben, dass  $\gamma\delta$ -T-Zellen von einer anderen Zelllinie als  $\alpha\beta$ -T-Zellen abstammen. Bei gewissen Spezies kommen die  $\gamma\delta$ -T-Zellen bevorzugt in verschiedenen epithelialen Geweben vor. Zum Beispiel exprimieren mehr als 50% der Lymphozyten in der Darmmukosa bei Mäusen und Hühnern  $\gamma\delta$ -Rezeptoren. In der Epidermis der Maus existiert eine Population von intraepidermalen T-Zellen, von denen die meisten ebenfalls den  $\gamma\delta$ -T-Zell Rezeptor tragen. Diese Populationen sind beim Menschen nicht so häufig. Nur 10% der menschlichen intestinalen T-Zellen besitzen den  $\gamma\delta$ -T-Zell Rezeptor und weniger als 5% der Blut T-Zellen. Neben CD3 besitzen  $\gamma\delta$ -T-Zellen und  $\alpha\beta$ -T-Zellen die gleichen Zelloberflächenmoleküle. CD4 und CD8 sind zwei wichtige Ausnahmen. Beide kommen auf  $\gamma\delta$ -T-Zellen selten vor.  $\gamma\delta$ -T-Zellen wurden eine Reihe von Effektorfunktionen zugeschrieben, die sich aber z.T. sogar gegenseitig ausschlossen. Im

Großen und Ganzen ist die Funktion der  $\gamma\delta$ -T-Zellen aber unklar. Sie erkennen v.a. Antigene, die an Epithel-Grenzen zwischen Wirt und äußerer Umgebung vorkommen. Ihre Aufgaben sind je nach ihrer Verteilung im Gewebe und lokalen Besonderheiten unterschiedlich. (Review: Carding and Egan, 2002)

Untersuchungen am ZNS-Gewebe Schizophrener warfen die Frage auf, ob  $\gamma\delta$ -T-Zellen bei dieser Krankheit eine Rolle spielen (Frenzel et al., 1995; Müller and Ackenheil, 1995). Die Daten einer Veröffentlichung von Müller et al. (1998) zeigten, dass CD8+  $\gamma\delta$ -T-Zellen bei Schizophrenen erhöht waren. Ebenso wurde ein Zusammenhang zu BHS-Störungen gesehen. Deshalb wurden die  $\gamma\delta$ -T-Zellen in die Untersuchung aufgenommen.

#### **1.5.5. B-Lymphozyten (CD19):**

Die B-Lymphozyten wurden mit CD19 identifiziert. Sie sind die antikörperproduzierenden Zellen des Körpers (Osmond, 1993). Literatur, die B-Lymphozyten in Zusammenhang mit BHS-Störungen bringt, existiert nicht. Die Aufnahme in die Arbeit erfolgte, um alle großen Lymphozytenklassen erfassen zu können.

#### **1.5.6. T-Helferzellen (CD3+/4+) und zytotoxische T-Zellen (CD3+/8+):**

T-Helferzellen (CD3+, CD4+, CD8-), zytotoxische T-Zellen (CD3+, CD4-, CD8+):

T-Helferzellen wurden durch das Auftreten von CD3 und CD4 ohne CD8 identifiziert. Zytotoxischen T-Zellen wurden durch das Vorhandensein von CD3 und CD8 ohne CD4 erkannt. Die wichtigste Aufgabe der T-Helferzellen ist, nach Antigenstimulation Zytokine zu produzieren. Die Zytokine führen zu Proliferation und Differenzierung von T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen. Zytokine rekrutieren und aktivieren Entzündungszellen wie Makrophagen und Granulozyten. Zytotoxische T-Lymphozyten lysieren Zellen, die fremde Antigene produzieren. Das sind z.B. Zellen, die von Viren oder anderen intrazellulären Mikroorganismen befallen sind. Literatur, die sich mit Adhäsion und Extravasation von

Lymphozyten befasst, untersucht die Subpopulationen der T-Helferzellen bzw. zytotoxischen T-Zellen im Hinblick auf ihre Expression von Adhäsionsmolekülen oder anderen Oberflächenmolekülen wie CD45RO. Deshalb sei hier auf die entsprechenden Kapitel dieser Arbeit verwiesen.

## **2. Material und Methoden:**

### **2.1. Das Durchflusszytometer:**

Ein Durchflusszytometer ist ein optisches Messgerät, welches Streulicht- und Fluoreszenzsignale von in einem Flüssigkeitsstrom fokussierten Partikeln analysiert. Mehrere physikalische und biochemische Parameter einer einzelnen Zelle können dabei untersucht werden. Das Gerät erlaubt die rasche multiparametrische Analyse heterogener Zellsysteme; z.B. Lymphozytensubpopulationen mit Hilfe markierter monoklonaler Antikörper in einer Blutprobe. Die Zellen, die sich in einer Suspension befinden werden im "Gänsemarsch" an einer Lichtquelle vorbeigeführt. Die Fluoreszenz der an Antikörper gekoppelten Fluoreszenzfarbstoffe wird durch das optische Detektionssystem und die Elektronik quantifiziert und jeder einzelnen Zelle zugeordnet. In dem für diese Arbeit verwendeten Gerät befindet sich ein Argonlaser, der mit einer Wellenlänge von 488nm Fluoreszenzfarbstoffe anregt, deren Emissionslicht gemessen werden kann. In anderen Geräten verwendete Lichtquellen sind andere Lasertypen (z.B. Helium-Neon- oder Krypton- usw. Laser) oder Quecksilberhochdruck und Xenonlampen. Erstere haben den Nachteil eines auf bestimmte Wellenlängen beschränkten Emissionsspektrums. Letztere besitzen zwar ein breiteres Emissionsspektrum, haben aber den Nachteil einer geringen Strahlungsintensität in dem für die Anregung vieler Fluoreszenzfarbstoffe wichtigen Bereich um 490 nm.

#### *Fluoreszenz:*

Fluoreszenz ist eine Form der Lumineszenz; bestimmte Stoffe besitzen die Eigenschaft, nach Bestrahlung mit Licht, UV-, Röntgen- oder Elektronenstrahlung die absorbierte Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung größerer Wellenlänge wieder abzugeben. Charakteristisch ist dabei -in Abgrenzung zum Nachleuchten bei Phosphoreszenz- das

unmittelbare Abklingen der Lichtemission nach Bestrahlungsende, definitionsgemäß innerhalb von  $10^{-18}$  s. Dabei werden durch die absorbierte Lichtenergie Elektronen auf ein höheres Energieniveau gehoben. Der Rücksprung auf das Ausgangsniveau führt zur Emission eines Photons. Fluorochrome (= fluoreszierende Verbindungen) lassen sich durch Energie bestimmter Wellenlänge anregen. Die Rückkehr zum Grundniveau führt zur Freisetzung von Licht, das im Vergleich zum Anregungsspektrum langwelliger und demzufolge energieärmer ist (Emissionsspektrum). In dieser Arbeit wurden drei Fluorochrome verwendet, die mit 488 nm anregbar sind. Die unterschiedlichen Emissionswellenlängen ermöglichen die gleichzeitige Messung aller drei Farben.

Tabelle 2:

<b>Fluorochrom</b>	<b>Max. Exzitation</b>	<b>Max. Emission</b>	<b>Farbe</b>
<b>Fluorescein (FITC)</b>	488nm	520nm	grün
<b>Phycoerythrin (PE)</b>	488nm	575nm	rot-orange
<b>Tricolor® (TC)</b>	488nm	667nm	dunkelrot

Fluorescein (FITC) ist ein grüner Farbstoff, der vielseitig eingesetzt wird; u.a. zur Diagnostik in der Augenheilkunde und zur Markierung von Antikörpern in der Durchflusszytometrie. R-Phycoerythrin (PE) gehört zu den Phycobiliproteinen, die Bestandteil des Photosyntheseapparates der Rot- und Blaualgen sind. Tricolor® ist ein Tandemfarbstoff aus PE und Cyan5. Die Besonderheit eines Tandemfarbstoffes ist, dass der Wellenlängenbereich der anregenden Lichtquelle im Absorptionsspektrum (vorzugsweise in der Nähe des Absorptionsmaximums) eines der beiden Farbstoffe liegt. Das Absorptionsmaximum des zweiten Farbstoffes liegt im Emissionsspektrum des Ersten. Einer der beiden Farbstoffe wird also durch die Lichtquelle angeregt und regt seinerseits Farbstoff zwei an, der dann sein charakteristisches Emissionsspektrum freisetzt.

### Streulicht:

Licht, das auf eine Zelle trifft, wird aufgrund der physikalischen Eigenschaften der Zelle wie z.B. Querschnittsfläche, Refraktionsindex, Membranstruktur und Gehalt an intrazellulären Bestandteilen (Granula, Vakuolen) gestreut. Die Streuung ist am größten im Kleinwinkelbereich ( $0^{\circ}$ - $10^{\circ}$ ) (Vorwärtsstreulicht, Forward Angle Light Scatter {FSC}), ein geringerer Teil der Streuung erfolgt seitwärts ( $90^{\circ}$ ) (Seitwärtsstreulicht, Side Scatter {SSC}). Vorwärtsstreulicht gibt Auskunft über die Zellgröße, Seitwärtsstreulicht über Granularität, Membranfaltung und äußere Form. Die Lichtstreuparameter ermöglichen die Unterscheidung der wichtigsten Leukozytengruppen wie Lymphozyten, Monozyten und neutrophilen Granulozyten. Dadurch ist die getrennte Betrachtung z.B. von Lymphozyten durch Eingrenzung ("Gating") möglich. Dies lässt bei der Auswertung eine Vorauswahl der zu analysierenden Zellen zu. (Abb. 4)

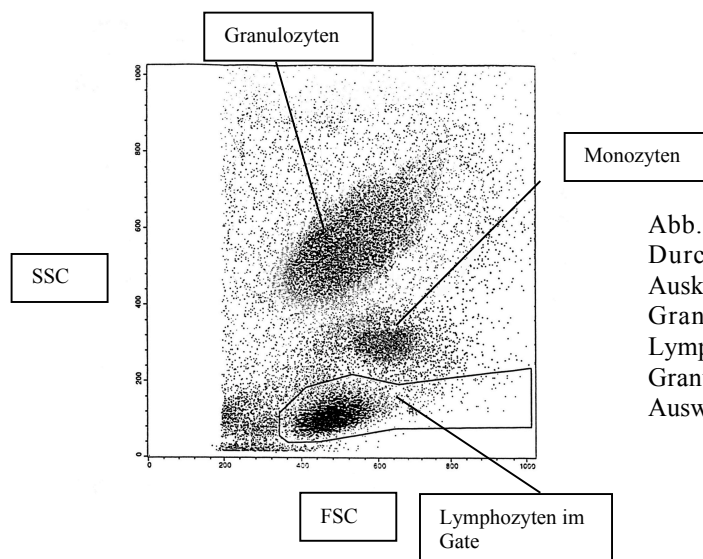


Abb. 4: Darstellung einer Dot-Plot Analyse am Durchflusszytometer: Vorwärtsstreulicht gibt Auskunft über die Zellgröße, Seitwärtsstreulicht über Granularität. Durch diese Parameter können Lymphozyten von Monozyten und von neutrophilen Granulozyten unterschieden werden. Die getrennte Auswertung der Zellen durch "gating" wird möglich.

### *Aufbau eines Durchflusszytometers:*

Ein Durchflusszytometer besteht aus drei Grundelementen; dem Flüssigkeitssystem, der optischen Einheit und der Einheit zur Datenauswertung. Im Flüssigkeitssystem wird die zu messende Zellsuspension mittels Überdruck in die Messkammer transportiert. Das Ende der zuführenden Stahlkapillare ist auf das Zentrum der Messkammer gerichtet. Unmittelbar nach Verlassen der Kapillare erfasst die Trägerflüssigkeit die Zellsuspension. Der Probenstrom verengt sich auf das Küvettenzentrum und erfährt eine Beschleunigung auf ca. 7m/s. In der Folge reihen sich die Einzelzellen wie Perlen einer Perlenkette auf und passieren den fokussierten Lichtstrahl. Dieser Vorgang wird als hydrodynamische Fokussierung bezeichnet. Gemessen werden die Lichtstreuung und die Fluoreszenz, die von den einzelnen fokussierten Partikeln ausgeht. (Abb. 5)

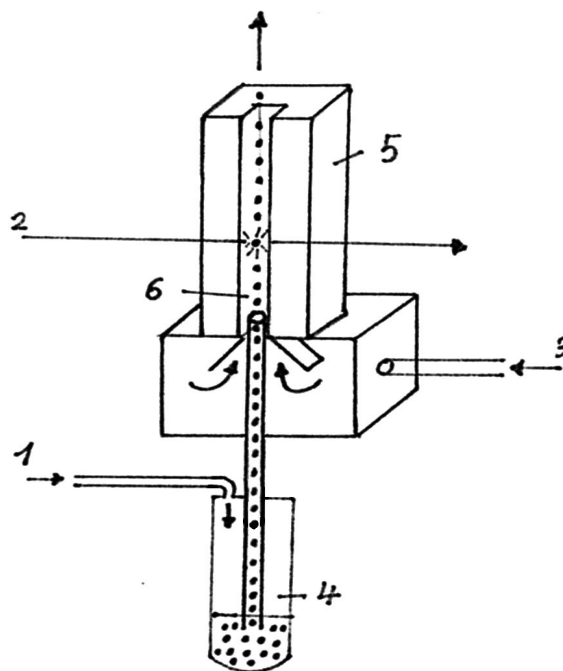


Abb. 5: Darstellung des Flüssigkeitssystems des Durchflusszytometers: Überdruck transportiert Zellen in die Messkammer. Nach Verlassen der Kapillare erfasst Trägerflüssigkeit die Zellen. Sie werden auf ca. 7m/s beschleunigt. Die Zellen reihen sich einzeln nacheinander auf und passieren einzeln den Laserstrahl. Dieser Vorgang heißt hydrodynamische Fokussierung.

1. Druckluft
2. Laserstrahl
3. Trägerflüssigkeit
4. Probenröhrchen
5. Messküvette
6. hydrodynamische Fokussierung



Das optische System besteht aus zwei Teilen. Dem Anregungs- und dem Detektionsteil. Der Anregungsteil dient der "Strahlformung" mittels Linsen und prismatischen Strahlenexpandern. Der Detektionsteil besteht aus einem Teil zur Messung des Vorwärtsstreulichtes (axial zum anregenden Laserstrahl); der zweite Teil zur Messung des Seitwärtsstreulichtes und der Fluoreszenz, nachdem sie in die verschiedenen Farbbereiche getrennt wurde (orthogonal zum Laserstrahl). Zur Signalverarbeitung wandeln Photomultiplier und Photodioden die optischen Signale in elektrische Impulse um. Nach einer Signalverstärkung erfolgt die Zuordnung der Signale zur entsprechenden Zelle und die Registrierung der Signale, die einen bestimmten Schwellenwert (Threshold) überschreiten. Schließlich wird das Analogsignal einer von 1024 Klassen zugeordnet und in digitaler Form gespeichert. Jeder Zelle werden so eine Reihe unabhängiger Werte zugeordnet, die einer späteren Auswertung zur Verfügung stehen. Pro Messung werden ca. 10000 Zellen aufgenommen.

## **2.2. Fluoreszenzfärbung:**

Vorbereitung und Färbung der Zellen erfolgte nach einem standardisierten Verfahren, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Zur Optimierung der Färbung wurden die Antikörper einzeln austitriert. Ziel war eine Antikörperkonzentration, die nur hochaffine Antigen-Antikörper-Bindungen, nicht jedoch niedrigaffine Kreuzreaktionen, bei möglichst intensiver Färbung ermöglichte. Zu niedrige Konzentrationen führen zu schlechter Unterscheidbarkeit zwischen positiven und negativen Zellen. Zu hohe Konzentrationen haben eine unspezifische Anfärbung negativer Zellen zur Folge. Beides würde zu Fehlinterpretationen führen und die Auswertung erschweren. Die ermittelten Endverdünnungen finden sich in der Tabelle: "Antikörperkombinationen" (siehe Tab. 5). Die Färbung erfolgte mit direkt fluoreszenz-

gekoppelten Antikörpern. Als Ausgangsmaterial fungierte EDTA-Blut. Die Verarbeitung des EDTA-Blutes erfolgte am Abnahmetag. Die Antikörpermischungen wurden so gewählt, dass sich bei Zugabe von 10µl Antikörperlösung zu 90µl Blut die in der Tabelle vermerkten Endverdünnungen ergaben. Die Färbezeit betrug bei Raumtemperatur 10min. Die Antikörperkombinationen wurden bereits vor der Färbung in 1%igem Magermilchpulver/PBS mit 0,02% Natriumazid angesetzt und bei 4°C im Kühlschrank aufbewahrt. Nach der Inkubationszeit wurden die Blutproben in einem automatisierten Lysiergerät (Q-Prep, Fa. Coulter, Deutschland) lysiert. Pro untersuchter Probe wurden von Lösung A 600µl, Lösung B 265µl und Lösung C 100µl verwendet.

Tabelle 4:

Coulter Lysereagenzien für das Q-Prep:

Lösung A	120µl Ameisensäure in 100ml Aqua dest.
Lösung B	6,0g Natriumcarbonat 14,5g Natriumchlorid 31,3g Natriumsulfat in 1000ml Aqua dest.
Lösung C	10g Paraformaldehyd in 1000ml PBS

Zur besseren Differenzierung der Zellen im FACS wurden im Anschluss an die Lyse noch 200µl Aqua dest. dazupipettiert. Die fertigen Immunfluoreszenzen konnten entweder sofort gemessen werden oder über Nacht bei 4°C im Kühlschrank bis zur Messung aufbewahrt werden.

Tabelle 5:

Verwendete Antikörperkombinationen:

<i>Probe</i>	<i>Antigen</i>	<i>Färbung</i>	<i>Isotyp</i>	<i>Endverdünnung</i>	<i>Hersteller</i>
1	CD3	Fitc	IgG2a	1:50	Immunotech
	CD4	PE	IgG1	1:100	B&D
	CD8	Tricolor	IgG2a	1:200	Medac
2	CD11a	Fitc	IgG1	1:30	Caltag
	CD4	PE	IgG1	1:100	B&D
	CD8	Tricolor	IgG2a	1:200	Medac
3	CD4	Fitc	IgG2a	1:100	Medac
	CD49d	PE	IgG1	1:15	Labgen
	CD8	Tricolor	IgG2a	1:200	Medac
4	CD3	Fitc	IgG1	1:50	Immunotech
	CD56	PE	IgG1	1:100	B&D
	CD16	PE	IgG1	1:16	B&D
	CD19	Tricolor	IgG1	1:100	Medac
5	CD45RO	Fitc	IgG2a	1:50	DAKO
	CD4	PE	IgG1	1:100	B&D
	CD8	Tricolor	IgG2a	1:200	Medac
6	TCR-gd	Fitc	IgG1	1:25	B&D
	CD56	PE	IgG1	1:100	B&D
	CD16	PE	IgG1	1:16	B&D
	CD3	Tricolor	IgG2a	1:200	Medac
7	CD57	Fitc		1:50	B&D
	TCR-gd	PE		1:30	B&D
	CD8	Tricolor	IgG2a	1:200	Medac
10	Isotyp	Fitc	IgG1	1:30	B&D
11	Isotyp	PE	IgG1	1:50	B&D

Folgende Lymphozyten Subpopulationen wurden untersucht:

CD3+/4+ (T-Helferzellen), CD3+/8+ (zytotoxische/T-Suppressorzellen), CD3+ (T-Zellen [insgesamt]), CD16+/56+ (NK-Zellen), CD19+ (B-Lymphozyten). Die Expression von LFA-1 (=CD11aCD18), VLA-4 (=CD49dCD29) und CD45RO (=aktivierte T-Zellen/Memory-Zellen) jeweils auf CD4+ und CD8+ Zellen.

Die Analyse der Lymphozyten subpopulationen und der Expression von Adhäsionsmolekülen erfolgte durch spezifische monoklonale Antikörper im EDTA-Blut, gefolgt von einer "Drei-Farben-Fluoreszenz-Analyse" im Durchflusszytometer. Vorwärts- und Seitstreulicht wurden

benutzt, um die Lymphozyten durch Eingrenzung "Gating" (Abb. 4) von den übrigen Leukozyten zu unterscheiden und dadurch eine Vorauswahl der zu analysierenden Zellen zu treffen. Die Zellzahlen wurden als Prozentzahlen aller peripheren Blutlymphozyten angegeben, oder als Anteil an den CD4+ oder CD8+ Lymphozyten.

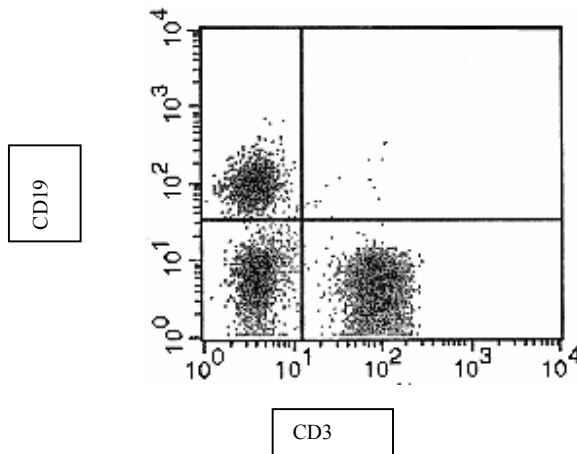


Abb. 6: Darstellung der T- und B-Lymphozyten in einem Dot-Plot: Die Position eines Punktes im Dot-Plot bestimmt die Fluoreszenzintensität der Zelle, von der die Daten stammen. Diese wird durch Menge und Art der gebundenen Antikörper bestimmt, die in unterschiedlichen Farben fluoreszieren. Quadranten trennen die Zellpopulationen voneinander, je nachdem ob die Zellen z.B. das CD3-Antigen (T-Lymphozyten) oder das CD19-Antigen (B-Lymphozyten) exprimieren. Es werden die Prozentzahlen der einzelnen Subpopulationen ermittelt und der weiteren statistischen Analyse zugeführt.

Die Ergebnisse wurden als Dot-Plot dargestellt und statistisch durch Quadrantenanalyse ausgewertet. Das jeweilige Analysefenster wurde in Quadranten unterteilt, die positive und negative Zellpopulationen voneinander trennten. Die ermittelten Prozentzahlen von Lymphozyten wurden der weiteren statistischen Auswertung zugeführt. Auch wurden für weitere Bestimmungen Gates für CD4+CD45RO+/-, CD8+CD45RO+/-, CD4+/CD11a+/-, CD8+CD11a+/-, CD4+CD49d+/-, CD8+CD49d+/-,  $\gamma\delta$ +CD8+/- Zellen festgelegt und die Verteilung der interessierenden CD-Moleküle auf den CD4+ und CD8+ Zellen gesondert betrachtet.

Um die Grenze zwischen positiven und negativen Zellen festzulegen, wurde die Isotypkontrolle des entsprechenden Immunglobulins verwendet. Die graphische Darstellung als Contourplot (auf dem Koordinatenkreuz werden Gebiete unterschiedlicher Zelldichte durch Linien abgegrenzt) oder Histogramm half in unklaren Fällen bei der Trennung von Zellpopulationen. (Abb. 7, Abb. 8)

Die mittlere Fluoreszenzintensität der Proben erwies sich als unbrauchbar, da sie trotz konstanten Rahmenbedingungen des Färbe- und Messverfahrens im Verlauf der Untersuchung über mehrere Monate zu stark variierte. Letztlich ließen sich aber in dieser Untersuchung alle gemessenen Populationen auch mittels Quadrantenanalyse in eine positive und eine negative Fraktion trennen. Als rechnerische Qualitätskontrolle wurden die erhaltenen Ergebnisse folgendermaßen überprüft:

$$\text{Lymphozytensumme: \%T-Zellen (CD3+)} + \%B\text{-Zellen (CD19+)} + \%NK\text{-Zellen (CD16+/56+/3-)} = 100 \pm 5\%$$

T-Zellen / Gate: Gleiche Prozentzahl von T-Zellen im Gate in den verschiedenen Ansätzen beim gleichen Patienten.

$$CD4+/CD8+: \% (CD3+/4+) + \% (CD3+/8+) = \% (CD3+) \pm 5\%$$

Die erhaltenen Prozentwerte wurden für Patienten mit und ohne Schrankenstörung in Excel-Tabellen eingegeben, Mittelwerte und Standardabweichung berechnet.

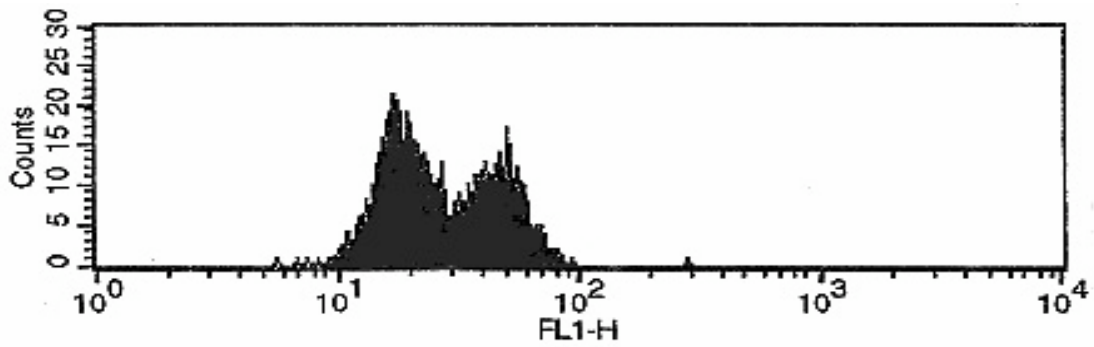


Abb. 7: Histogramm-Plot: Die Zellzahl (Counts) wird gegen die Fluoreszenzintensität (mit logarithmischer Skalierung) aufgetragen. Zwei deutliche Häufigkeitsgipfel ermöglichen es, zwei Subpopulationen zu unterscheiden.

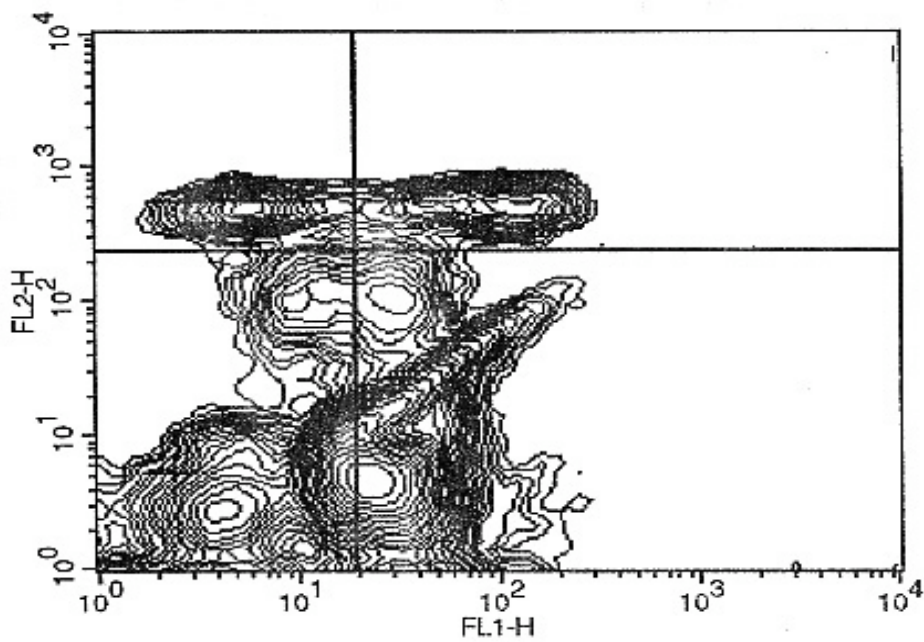


Abb. 8: Contourplot: Die Linien trennen Gebiete unterschiedlicher Zelldichte. Die interessierende Zellpopulation kann auch hier in zwei Subpopulationen aufgeteilt werden.

### **2.3. Patientendaten:**

Es handelte sich um ambulante und stationäre Patienten mit psychiatrischen und neurologischen Krankheitsbildern. Die Patienten waren mit der Teilnahme an der Untersuchung einverstanden. Die Liquorpunktion erfolgte bei klinischer Indikation.

Die psychiatrischen Patienten kamen aus der psychiatrischen Klinik im Klinikum Innenstadt der Universität München. Die neurologischen Patienten kamen aus der neurologischen Klinik im Klinikum Großhadern.

Parallel zu einer Liquorpunktion wurde diesen Patienten Blut entnommen und mit Hilfe eines Durchflusszytometers die zuvor erwähnten Oberflächenmoleküle auf ihren Lymphozyten untersucht. Die daraus gewonnenen Ergebnisse wurden in Beziehung zu den Resultaten der Liquoruntersuchung gesetzt.

Die Diagnosen der Patienten, der Anteil der Patienten mit Blut-Hirn-Schrankenstörung, die Anzahl der Patienten mit neuroleptischer und/oder antidepressiver Therapie und die Altersverteilung sind im Anhang aufgeführt.

Geschlechterverteilung: In der Gesamtpopulation von 134 Patienten hatten 108 keine Schrankenstörung; von diesen Patienten waren 57 männlichen Geschlechtes, 51 weiblich. 26 Patienten der Gesamtpopulation hatten eine Blut-Hirn-Schrankenstörung. Von diesen Patienten waren 22 männlichen Geschlechtes, 4 weiblich. In der Gesamtpopulation waren 46 neurologische Patienten. Davon hatten 40 Patienten keine Schrankenstörung, 6 Patienten hatten eine Schrankenstörung. Von den neurologischen Patienten ohne Schrankenstörung waren 18 männlich, 22 weiblich. Von den neurologischen Patienten mit Schrankenstörung waren 5 Patienten männlich, 1 weiblich. In der Gesamtpopulation waren 88 psychiatrische Patienten. Davon hatten 68 Patienten keine Schrankenstörung, 20 Patienten hatten eine Schrankenstörung. Von den psychiatrischen Patienten ohne Schrankenstörung waren 39 männlich, 29 weiblich. Von den psychiatrischen Patienten mit Schrankenstörung waren 17

Patienten männlich, 3 weiblich. Von den 31 schizophrenen Patienten wiesen 24 keine Blut-Hirn-Schrankenstörung auf. 13 dieser Patienten waren männlichen Geschlechtes, 11 weiblich. 7 der schizophrenen Patienten weisen eine Blut-Hirn-Schrankenstörung auf. Davon waren 7 männlich. Alle schizophrenen Patienten kamen aus der psychiatrischen Klinik. 19 der 27 depressiven Patienten hatten keine Blut-Hirn-Schrankenstörung. Von diesen Patienten waren 9 männlich, 10 weiblich. 8 der depressiven Patienten wiesen eine Blut-Hirn-Schrankenstörung auf. 5 davon waren männlichen Geschlechtes, 3 weiblich.

Tabelle 6: Übersicht: Geschlechterverteilung; häufigste Diagnosen; BHS-Störung

	Gesamtzahl	männlich		weiblich	
		BHS-Störung ja	BHS-Störung nein	BHS-Störung ja	BHS-Störung nein
Gesamtpopulation	134	22	57	4	51
schizophrene Pat.	31	7	13	0	11
depressive Pat.	27	5	9	3	10

Tabelle 7: Übersicht: Neuroleptika/Antidepressiva-Medikation

	Gesamtzahl	BHS-Störung nein		BHS-Störung ja	
		Neuroleptika	Antidepressiva	Neuroleptika	Antidepressiva
Gesamtpopulation	134	20 (18,5%)	17 (15,6%)	6 (23,1%)	5 (19,2%)
schizophrene Pat.	31	10 (41,7%)	6 (25%)	3 (42,9%)	0 (0%)
depressive Pat.	27	5 (26,3%)	7 (36,8%)	2 (25%)	4 (50%)

vor Klammern absolute Zahlen, Prozentzahlen in Klammern beziehen sich auf die Zahl der Patienten, die in der jeweiligen Diagnosegruppe eine bzw. keine BHS-Störung hatten.

Tabelle 8: Altersverteilung:

	Gesamtzahl	BHS-Störung ja	BHS-Störung nein
Gesamtpopulation	134	47,5 (17-68)	43,3 (16-77)
schizophrene Pat.	31	38,0 (19-61)	36,5 (17-54)
depressive Pat.	27	53,8 (18-77)	54,4 (37-68)

vor Klammern Mittelwert, in Klammern kleinster und größter Wert



Eine Liquorpunktion wurde bei den Patienten durchgeführt, wenn sich die klinische Indikation dazu stellte im Zusammenhang mit einer gründlichen körperlichen Untersuchung. Parallel erfolgte eine Blutentnahme. Beides erfolgte zwischen ca. 9:00 und 11:00 morgens. Im Liquor wurden analysiert: Das Gesamteiweiß, Zellzahl, Liquoralbumin, Liquor-IgG, Liquor/Serum Albuminquotient (später "Albuminquotient" oder "AQ" genannt) und der Liquor/Serum IgG Quotient (später "IgG-Quotient" oder "IgG-Q" genannt). Die Entscheidung, ob eine Blut-Hirn-Schrankenstörung vorlag, wurde mittels eines Normogramms getroffen, das Liquor/Serum IgG Quotient, Liquor/Serum Albuminquotient und das Alter des Patienten berücksichtigt. Altersverteilung siehe Tabelle 8. Liquor Referenzwerte wurden nach folgender Literatur ausgewählt: Reiber H., Felgenhauer K. Clin. Chem. Acta 1987; 163: 319-328.

## 2.4. Statistische Analyse:

Die statistische Analyse der Daten wurde mit Hilfe von Excel 5.0, Microsoft Corporation, durchgeführt. Als statistischer Test zum Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten ohne und der mit Schrankenstörung wurde der zweiseitige Student t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Grundsätzlich ist der t-Test ein sehr robuster Test. Er reagiert im Allgemeinen unempfindlich auf eine Verletzung seiner Testvoraussetzungen (Sawilowski und Blair, 1992). Insbesondere bei gleichgroßen Stichproben ist das der Fall. Bei ungleichen Stichproben wird die Präzision des t-Testes nicht beeinträchtigt, solange die Varianzen gleich sind. Bei heterogenen Varianzen entscheidet ein t-Test eher zugunsten von  $H_1$ , wenn die Varianz in der kleineren Gruppe größer ist, eher für  $H_0$ , wenn die Varianz in der größeren Gruppe größer ist.  $H_1$  ist die sog. Alternativhypothese. Sie ist die Behauptung, die der Forscher bestätigen will. In unserem Fall wäre  $H_1$  die Behauptung: "Es gibt einen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Blut-Hirn-Schrankenstörung".  $H_0$  ist die sog. Nullhypothese. Sie behauptet, dass die These, die der Forscher in  $H_1$  aufgestellt hat, nicht zutrifft. In unserem Fall wäre dies: "Es gibt keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Blut-Hirn-Schrankenstörung". Ziel der Statistik ist es  $H_0$  zu widerlegen. Eine Voraussetzung für die Durchführung eines t-Testes ist, dass die Daten normalverteilt sind. Bei kleineren Stichproben müssen die Grundgesamtheiten, aus denen die Stichproben entnommen wurden, normalverteilt sein. Tests auf Normalverteilung wie z.B. der Kolmogorov-Smirnov-Test sind bei kleinen Fallzahlen kritisch, denn die Wahrscheinlichkeit, dass der Test fälschlich für eine Normalverteilung der Daten spricht ist sehr groß. Bei größeren Fallzahlen ( $n > 30$ ) aber geht nach dem zentralen Grenzwerttheorem die Verteilung von Mittelwerten aus Stichproben, des Umfanges  $n$ , die sämtlich derselben Grundgesamtheit entnommen wurden, mit wachsendem Umfang in eine Normalverteilung über (Schmetterer, 1968; Kendall und Stuart, 1969). Eine Mittelwertverteilung ist ab  $n > 30$

hinreichend normalverteilt (Bortz, 1999). Eine weitere Voraussetzung, um einen t-Test durchführen zu können ist die Varianzgleichheit. Um die Varianzgleichheit zu prüfen wurde ein F-Test durchgeführt. Allein beim prozentualen Anteil CD49d+ Zellen an den CD4+ Zellen liegt im Gesamtkollektiv ein signifikantes t-Testergebnis bei heterogenen Varianzen vor. In diesem Falle wurden die Freiheitsgrade nach angegebener Formel korrigiert:

$$df_{\text{corr}} = 1 / [(c^2/n_1 - 1) + \{(1-c)^2/n_2 - 1\}]$$

$df_{\text{corr}}$  = korrigierte Freiheitsgrade  
 mit  $c = \text{sem}_1^2 / (\text{sem}_1^2 + \text{sem}_2^2)$   
 $\text{sem}$  = Standardfehler der Varianz  
 $n$  = Anzahl  
 (Clauss und Ebner, 1971)

Zusätzlich wurden noch Korrelationen zwischen Lymphozytensubpopulationen und Liquorparametern untersucht. Die Korrelationen wurden mit der Produkt-Moment-Formel, auch Pearson Korrelation genannt, bestimmt.

Wenn eine "globale" Hypothese (z.B. Zusammenhang zwischen einzelnen Liquorparametern/Blut-Hirn-Schranken Störung und Veränderungen von Lymphozytensubpopulationen im peripheren Blut) anhand mehrerer Signifikanztests überprüft wird, kommt es zur  $\alpha$ -Fehler-Kumulierung. Es wurden 78 Korrelationen und 13 t-Tests also insgesamt 91 Signifikanztests durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit, dass in mindestens einem der Tests die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen wird, ist nach folgender Formel 0,99:

$$\pi = 1 - (1 - \alpha)^m$$

$m$  = Anzahl der Tests  
 $\alpha$  = Irrtumswahrscheinlichkeit

D.h. zu 99% wird in mindestens einem Test die Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt. Um die globale Nullhypothese mit  $\alpha = 0,05$  verwerfen zu können, muss mindestens ein Test folgende Irrtumswahrscheinlichkeit unterschreiten:  $\alpha' = 1 - (1 - \alpha)^m = 1 - (1 - 0,05)^{1/91} = 0,000564$ . Einfacher lässt sich  $\alpha'$  mit der Bonferoni-Korrektur approximieren:  $\alpha' = \alpha/m$  (0,000549 in diesem Fall). Diese Signifikanz wird in dieser Arbeit nie erreicht. Zu beachten ist aber, dass die  $\alpha$ -Fehler Korrektur und die Bonferoni-Korrektur der Tendenz nach eher

konservativ ausfallen. Die  $\alpha$ -Fehler Korrektur geht ferner davon aus, dass alle Tests voneinander unabhängig sind. Bei einer perfekten Abhängigkeit der Testvariablen voneinander würde ein einzelner Test genügen, um  $H_0$  abzulehnen, da alle übrigen Tests zum gleichen Ergebnis führen würden. Eine  $\alpha$ -Fehler Korrektur wäre nicht erforderlich. Bei der Beurteilung des  $\alpha$ -Fehlers müssen also wechselseitig Abhängigkeiten der Testvariablen untereinander berücksichtigt werden. Z.B. sind die einzelnen Liquorparameter sehr stark untereinander korreliert und entsprechend die Entscheidung, ob eine Blut-Hirn-Schrankenstörung vorliegt oder nicht, von diesen Werten abhängig. Auch sind die prozentualen Anteile der einzelnen Lymphozytensubpopulationen wie T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen und entsprechend die T-Zellsubpopulationen voneinander abhängig.

VB ist in der folgenden Ergebnisdarstellung der Vertrauensbereich bzw das Konfidenzintervall von 95%.

### **3. Ergebnisse:**

Neben dem Gesamtkollektiv wurden die Ergebnisse der zwei größeren Untergruppen betrachtet; nämlich der Schizophrenen und der Depressiven. Weitere Untergruppen wurden nicht gebildet. Diese wären zu klein für aussagekräftige Ergebnisse geworden. Signifikante Ergebnisse fanden sich bei den CD45RO+, CD11a+ und CD49d+ Zellen. Die Lymphozytensubpopulationen wurden dargestellt als 1.) prozentualer Anteil an allen Lymphozyten und 2.) als prozentualer Anteil an den CD4+ bzw. CD8+ Lymphozyten. In beiden Fällen wurden mittels T-Test Patienten mit und ohne Schrankenstörung verglichen. Dann wurden die Lymphozytensubpopulationen mit den Liquorparametern Gesamteiweiß, Zellzahl, Liquor-Albumin, Liquor-Serum Albuminquotient, Liquor-IgG und Liquor-Serum IgG-Quotient korreliert.

#### **3.1. CD4+/CD45RO+ Zellen:**

Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Anteils der CD45RO+ Zellen an den CD4+ Zellen bei Patienten mit Schrankenstörung gegenüber solchen ohne ( $t = 1,88$ ;  $p < 0,05$ ) (Abb.9). Der erhöhte Anteil CD4+/45RO+ Zellen an allen CD4+ Zellen korrelierte dabei mit dem Liquor Gesamteiweiß ( $r = 0,17$ ;  $p < 0,05$ ) und dem Liquor-Serum IgG-Quotient ( $r = 0,17$ ;  $p < 0,05$ ) (Abb.10). Bei schizophrenen Patienten war der Anteil CD45RO+ Zellen an CD4+ Zellen zwar deutlich, aber im Gegensatz zum Gesamtkollektiv nicht signifikant erhöht. Es ergaben sich dort keine signifikanten Korrelationen.

Depressive Patienten zeigten im T-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Schrankenstörung. Signifikante Korrelationen existierten keine.

Abb. 9:

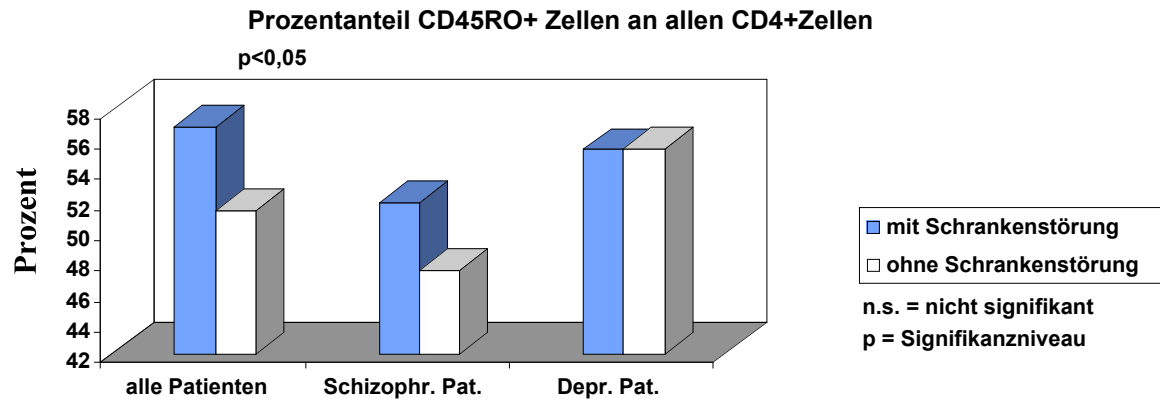


Abb. 9:Prozentanteil CD45RO+ Zellen an allen CD4+ Zellen: Der Anteil CD45RO+ Zellen an den CD4+ Zellen ist bei Patienten mit Schrankenstörung deutlich erhöht.

Legende zu Abb. 9:

Prozentualer Anteil CD45RO+ Zellen an CD4+ Zellen	Gesamtkollektiv n = 134		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 27	
	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p
<b>mit Schrankenstörung</b>	56,72 ± 5,21 n = 26	p < 0,05	51,86 ± 8 n = 7	n.s.	55,33 ± 9,57 n = 8	n.s.
<b>ohne Schrankenstörung</b>	51,34 ± 2,51 n = 108		47,13 ± 4,48 n = 24		55,38 ± 7,08 n = 19	

Abb. 10:

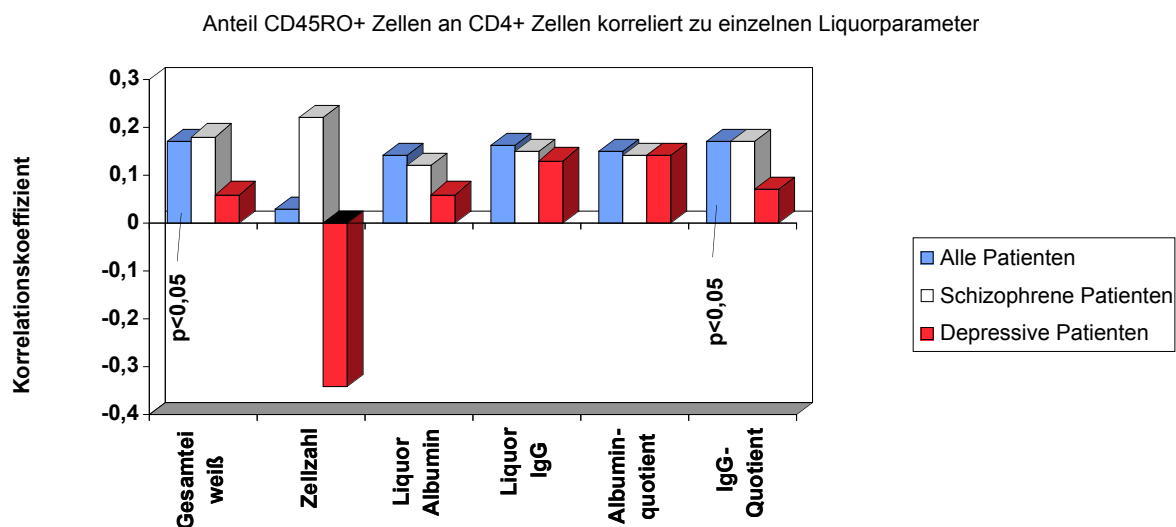


Abb. 10: Anteil CD45RO+ Zellen an CD4+ Zellen korreliert zu einzelnen Liquorparametern: Die CD45RO+ Zellen unter den CD4+ Zellen korrelieren signifikant positiv mit dem Liquorgesamteiweiß und dem IgG-Quotient in der Gesamtpatientenpopulation. Die Korrelationen mit Liquoralbumin, Liquor IgG und Albuminquotient verfehlen ein signifikantes Ergebnis nur knapp.

Legende zu Abb. 10:

Prozentualer Anteil CD45RO+ Zellen an CD4+ Zellen	Gesamtkollektiv n = 134		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 27	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
<b>Gesamteiweiß</b>	0,17	p<0,05	0,18	n.s.	0,06	n.s.
<b>Zellzahl</b>	0,03	n.s.	0,22	n.s.	-0,34	n.s. (p<0,1)
<b>Liquoralbumin</b>	0,14	n.s. (p<0,1)	0,12	n.s.	0,06	n.s.
<b>Liquor IgG</b>	0,16	n.s. (p<0,1)	0,15	n.s.	0,13	n.s.
<b>Albuminquotient</b>	0,15	n.s. (p<0,1)	0,14	n.s.	0,14	n.s.
<b>IgG-Quotient</b>	0,17	p<0,05	0,17	n.s.	0,07	n.s.

### 3.2. CD8+/CD45RO+ Zellen:

Die CD8+/45RO+ Zellen von allen Lymphozyten korrelierten im Gesamtkollektiv positiv mit Liquoralbumin (p<0,05) (Abb.13). Bei schizophrenen Patienten war der Anteil CD8+/45RO+

Zellen an allen Lymphozyten in der Gruppe mit BHS-Störung gegenüber der Gruppe ohne Schrankenstörung signifikant ( $t = 1,86$ ;  $p < 0,05$ ) erhöht (Abb.12). Die übrigen CD8+/45RO+ Zellen erreichten bei schizophrenen Patienten keine signifikanten Korrelationen.

Bei depressiven Patienten mit Schrankenstörung waren die CD8+/45RO+ an CD8+ Lymphozyten höher als bei Patienten ohne Schrankenstörung ( $t = 1,97$ ;  $p < 0,05$ ) (Abb.11).

Abb.11:

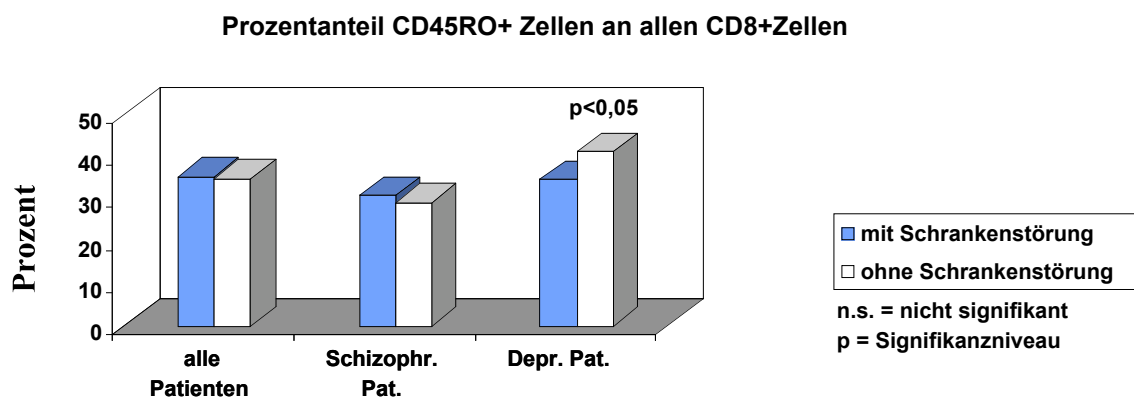


Abb. 11: Prozentanteil CD45RO+ Zellen an allen CD8+ Zellen: Bei depressiven Patienten mit Schrankenstörung sind die CD45RO+ Zellen der CD8+ Zellen signifikant vermindert gegenüber depressiven ohne Schrankenstörung.

Legende zu Abb.11:

Prozentualer Anteil CD45RO+ Zellen an CD8+ Zellen	Gesamtkollektiv n = 134		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 27	
	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p
<b>mit Schrankenstörung</b>	35,28 ± 4,1 n = 26	n.s.	30,99 ± 7,91 n = 7	n.s.	34,53 ± 5,87 n = 8	p < 0,05
<b>ohne Schrankenstörung</b>	34,86 ± 2,52 n = 108		29,71 ± 3,36 n = 24		41,21 ± 3,64 n = 19	



Abb.12:

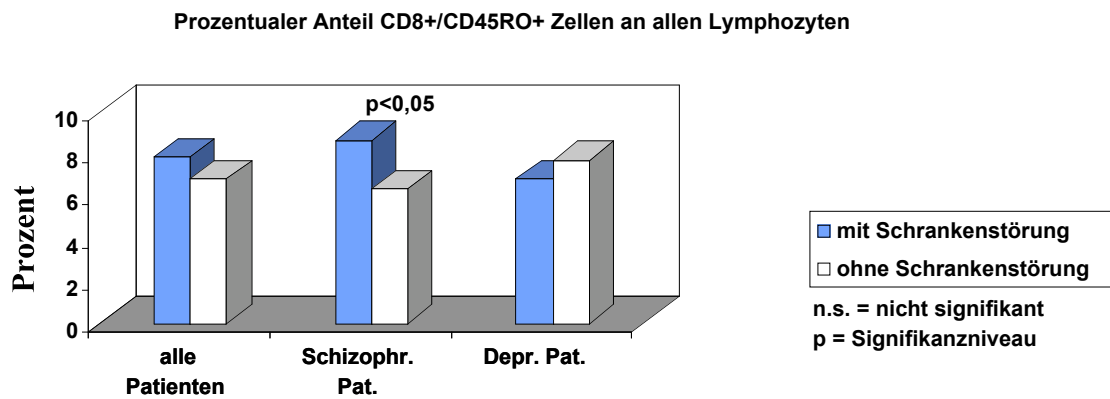


Abb. 12: Prozentualer Anteil CD8+/CD45RO+ Zellen an allen Lymphozyten: Schizophrene Patienten mit Schrankenstörung weisen signifikant erhöhte CD8+/CD45RO+ Zellen im Vergleich zu Patienten ohne Schrankenstörung auf. Das gleiche zeigt sich im Gesamtkollektiv. Ein signifikantes Ergebnis wird allerdings verfehlt.

Legende zu Abb.12:

Prozentualer Anteil CD8+/CD45RO+ Zellen an allen Lymphozyten	Gesamtkollektiv n = 134		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 27	
	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p
<b>mit Schrankenstörung</b>	7,88 ± 1,38 n = 26	n.s. (p<0,1)	8,69 ± 2,32 n = 7	p < 0,05	6,81 ± 1,59 n = 8	n.s.
<b>ohne Schrankenstörung</b>	6,86 ± 0,69 n = 108		6,35 ± 1,19 n = 24		7,73 ± 1,45 n = 19	

Abb.13:

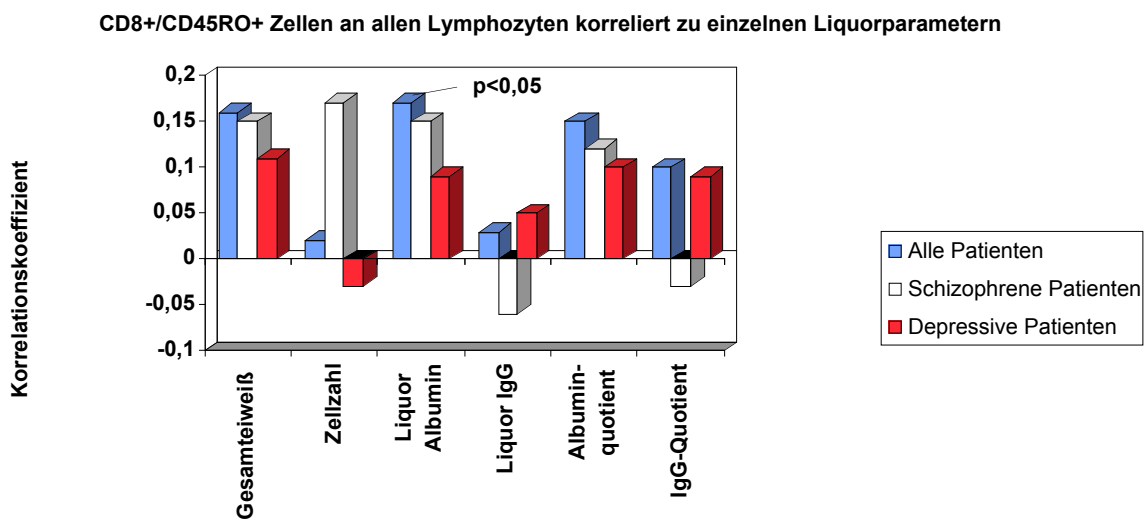


Abb. 13: CD8+/CD45RO+ Zellen an allen Lymphozyten korreliert zu einzelnen Liquorparametern: Die CD8+/CD45RO+ Zellen korrelieren signifikant mit Liquoralbumin. Signifikante Korrelationen mit Gesamteiweiß und Albuminquotient werden knapp verfehlt.

Legende zu Abb.13:

Anteil CD8+/CD45RO+ Zellen an Lymphozyten	Gesamtkollektiv n = 134		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 27	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
<b>Gesamteiweiß</b>	0,16	n.s. (p<0,1)	0,15	n.s.	0,11	n.s.
<b>Zellzahl</b>	0,02	n.s.	0,17	n.s.	-0,03	n.s.
<b>Liquoralbumin</b>	0,17	(p<0,05)	0,15	n.s.	0,09	n.s.
<b>Liquor IgG</b>	0,03	n.s.	-0,06	n.s.	0,05	n.s.
<b>Albuminquotient</b>	0,15	n.s. (p<0,1)	0,12	n.s.	0,1	n.s.
<b>IgG-Quotient</b>	0,1	n.s.	-0,03	n.s.	0,09	n.s.

### **3.3. CD3+/4+ und CD3+/8+ Zellen:**

Bei Patienten mit Schrankenstörung kam es zu einer geringen Abnahme der CD4+ und zu einer Zunahme der CD8+ Zellen. Signifikant korrelierten nur die CD3+/4+ Zellen negativ mit Liquor Albumin ( $r = -0,17$ ,  $p < 0,05$ ), und die CD3+/8+ Zellen positiv mit Liquor Albumin ( $r = 0,17$ ;  $p < 0,05$ ). Nachdem im Vergleich der Mittelwerte zwischen Patienten mit und ohne Schrankenstörung nur ein  $p < 0,1$  erreicht wird, kann nur von einem Trend zu weniger CD4+ und zu mehr CD8+ Zellen bei Personen mit Schrankenstörung gesprochen werden.

### **3.4. CD4+/CD11a+ Zellen:**

CD4+/CD11a+ Zellen waren nicht signifikant verändert. Diese Zellen korrelierten bei Schizophrenen signifikant negativ mit Liquoralbumin ( $p < 0,05$ ). Sonst ergaben sich keine Signifikanzen.

### **3.5. CD8+/CD11a+ Zellen:**

Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine signifikante Erhöhung der CD8+/11a+ Zellen an allen Lymphozyten bei Probanden mit Schrankenstörung ( $t = 2,21$ ;  $p < 0,025$ ) (Abb.16). Sie korrelierten signifikant zum Liquor Gesamteiweiß ( $r = 0,20$ ;  $p < 0,05$ ), Liquor Albumin ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,01$ ), Albuminquotienten ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,01$ ) [Korrelation mit IgG-Quotient  $p < 0,1$ ] (Abb.17).

Der Anteil der CD11a+ Zellen an allen CD8+ Zellen war bei Patienten mit Schrankenstörung im Vergleich zu Patienten ohne signifikant höher ( $t = 2,23$ ;  $p < 0,025$ ) (Abb.14). Signifikante Korrelationen zeigten sich hier zu Gesamteiweiß ( $r = 0,19$ ;  $p < 0,05$ ), Albumin ( $r = 0,2$ ;  $p < 0,05$ ), Liquor-Serum Albuminquotient ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,01$ ) und IgG Quotient ( $r = 0,19$ ;  $p < 0,05$ ) (Abb.15).

Die Ergebnisse schizophrener und depressiver Patienten folgten im Trend denen des Gesamtkollektivs. Bei schizophrenen Patienten gab es aber keine signifikanten Befunde (Gesamteiweiß: Korrelationskoeffizient  $r = 0,3497$ ; Korrelationskoeffizient, um signifikanten p-Wert zu erhalten, wäre:  $r = 0,3550$ ). Bei depressiven Patienten korrelierten die CD8+/11a+ Zellen signifikant mit Liquor-Gesamteiweiß ( $p < 0,01$ ), Liquoralbumin und Albuminquotient (jeweils  $p < 0,05$ ) (Abb.17).

Abb.14:

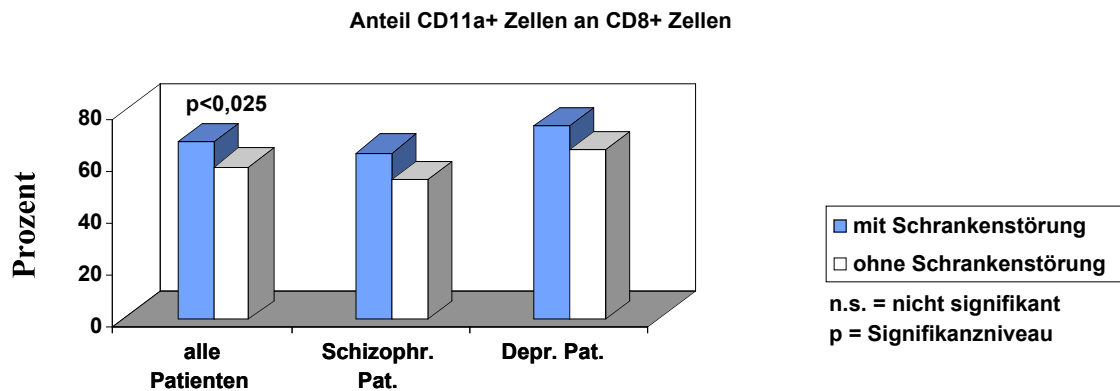


Abb. 14: Anteil CD11a+ Zellen an CD8+ Zellen: Der Anteil CD11a+ Zellen an den CD8+ Zellen ist im Gesamtkollektiv bei Patienten mit Schrankenstörung signifikant höher als bei Patienten ohne Schrankenstörung.

Legende zu Abb.14:

Prozentualer Anteil CD11a+ Zellen an CD8+ Zellen	Gesamtkollektiv n = 119		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 22	
	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p
<b>mit Schrankenstörung</b>	67,93 ± 7,08 n = 24	p < 0,025	63,74 ± 15,07 n = 7	n.s.	73,86 ± 10,63 n = 7	n.s. (p < 0,1)
<b>ohne Schrankenstörung</b>	58,47 ± 3,93 n = 95		53,65 ± 7,67 n = 24		64,89 ± 7,84 n = 15	

Abb.15:

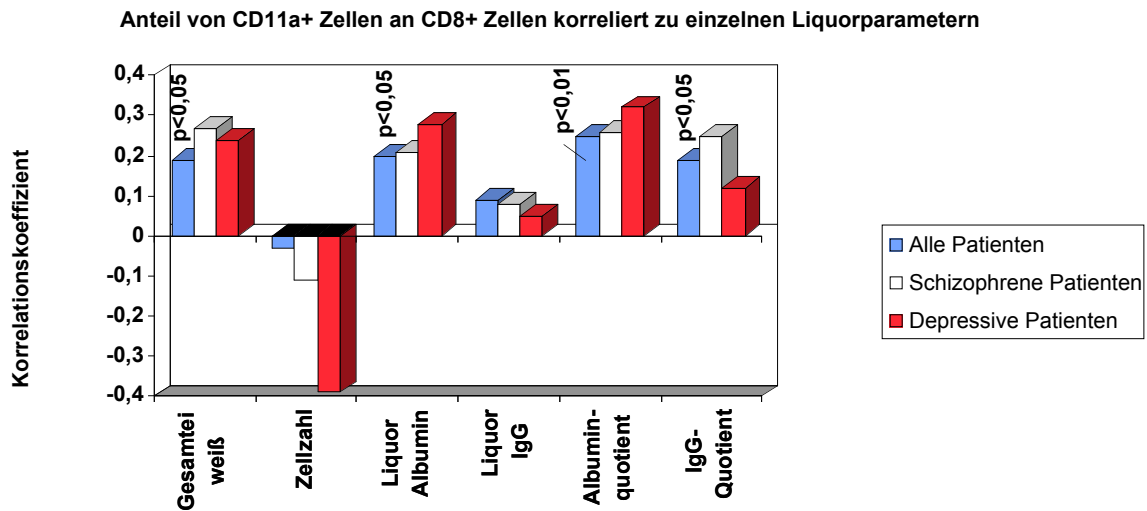


Abb. 15: Anteil von CD11a+ Zellen an CD8+ Zellen korreliert zu einzelnen Liquorparametern: Die CD11a+ Zellen unter den CD8+ Zellen korrelieren signifikant positiv mit Liquor-Gesamteiweiß, Liquoralbumin, Albuminquotient und IgG-Quotient.

Legende zu Abb.15:

Anteil CD11a+ Zellen an CD8+ Lymphozyten	Gesamtkollektiv n = 119		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 22	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
Gesamteiweiß	0,19	p<0,05	0,27	n.s.	0,24	n.s.
Zellzahl	-0,03	n.s.	-0,11	n.s.	-0,39	n.s. (p<0,1)
Liquoralbumin	0,2	p<0,05	0,21	n.s.	0,28	n.s.
Liquor IgG	0,09	n.s.	0,08	n.s.	0,05	n.s.
Albuminquotient	0,25	p<0,01	0,26	n.s.	0,32	n.s.
IgG-Quotient	0,19	p<0,05	0,25	n.s.	0,12	n.s.

Abb.16:

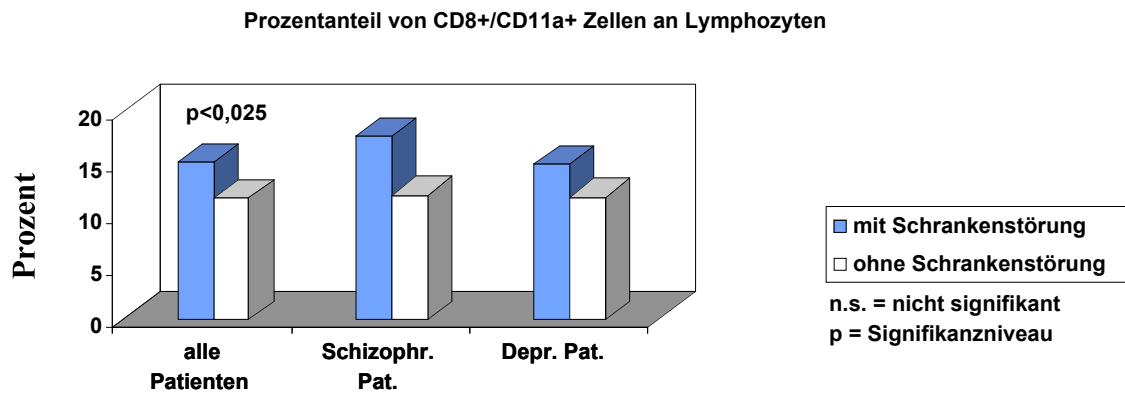


Abb. 16: Prozentanteil von CD8+/CD11a+ Zellen an Lymphozyten: Im Gesamtkollektiv sind die CD8+/CD11a+ Zellen bezogen auf alle Lymphozyten bei Patienten mit Blut-Hirn-Schrankenstörung signifikant erhöht.

Legende zu Abb. 16:

Prozentualer Anteil CD8+/CD11a+ Zellen an allen Lymphozyten	Gesamtkollektiv n = 119		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 22	
	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p
<b>mit Schrankenstörung</b>	15,01 ± 2,94 n = 24	p < 0,025	17,63 ± 6,04 n = 7	n.s. (p < 0,1)	14,95 ± 5,5 n = 7	n.s.
<b>ohne Schrankenstörung</b>	11,64 ± 1,34 n = 95		11,92 ± 3,37 n = 24		11,72 ± 2,45 n = 15	

Abb.17:

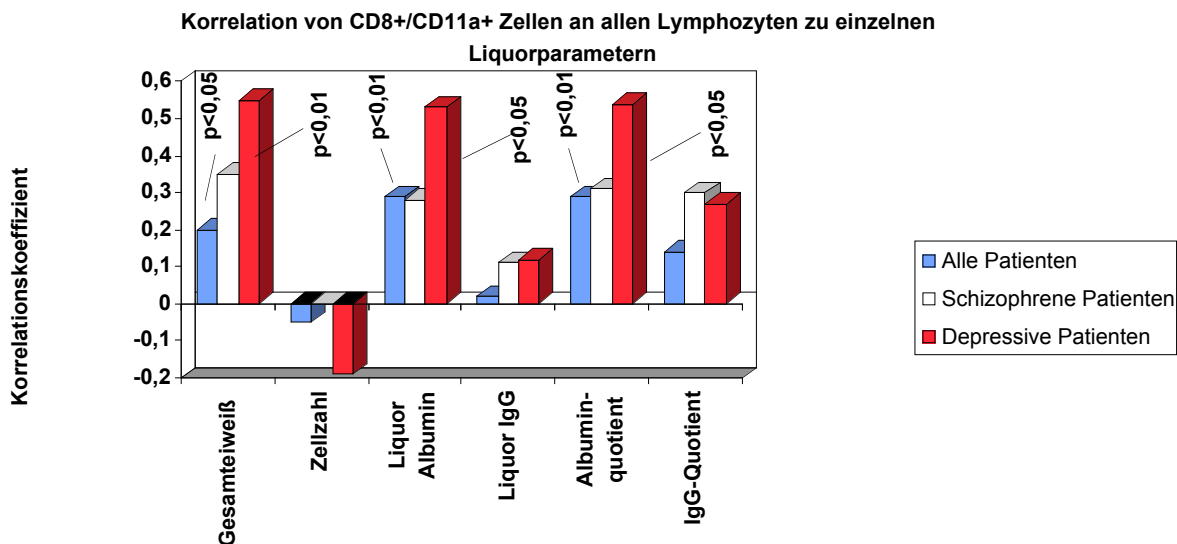


Abb. 17: Korrelation von CD8+/CD11a+ Zellen zu einzelnen Liquorparametern: Im Gesamtkollektiv korrelieren die CD8+/CD11a+ Zellen signifikant mit Gesamteiweiß, Liquoralbumin und Albuminquotient. Bei depressiven Patienten zeigt sich das gleiche Ergebnis.

Legende zu Abb.17:

Anteil CD8+/CD11a+ Zellen an Lymphozyten	Gesamtkollektiv n = 119		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 22	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
<b>Gesamteiweiß</b>	0,2	p<0,05	0,35	n.s. (p<0,1)	0,55	p<0,01
<b>Zellzahl</b>	-0,05	n.s.	0	n.s.	-0,19	n.s.
<b>Liquoralbumin</b>	0,29	p<0,01	0,28	n.s.	0,53	p<0,05
<b>Liquor IgG</b>	0,02	n.s.	0,11	n.s.	0,12	n.s.
<b>Albuminquotient</b>	0,29	p<0,01	0,31	n.s. (p<0,1)	0,54	p<0,05
<b>IgG-Quotient</b>	0,14	n.s. (p<0,1)	0,3	n.s.	0,27	n.s.

### 3.6. CD4+/CD49d+ Zellen:

Der Anteil CD4+/CD49d+ Zellen an allen CD4+ Zellen war im Mittelwertvergleich im Gesamtkollektiv in der Gruppe der Patienten mit Schrankenstörung signifikant höher ( $p < 0,05$ ) (Abb.18). Signifikante Korrelationen mit Gesamteiweiß ( $p < 0,05$ ) und Liquoralbumin ( $p < 0,05$ ) bestätigten diesen Befund [Korrelation mit Albuminquotient  $p < 0,1$   $r = 0,1682$ ; Signifikanzgrenze:  $r = 0,1723$ ] (Abb.19).

Abb.18:

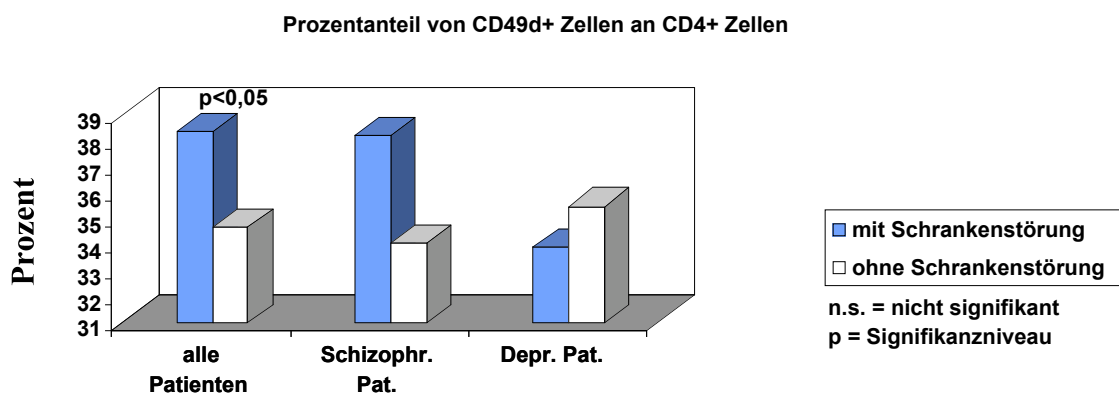


Abb. 18: Prozentanteil von CD49d+ Zellen an CD4+ Zellen: Im Gesamtkollektiv sind die CD49d+ Zellen unter den CD4+ Zellen signifikant höher bei Schrankenstörung.

Legende zu Abb. 18:

Prozentualer Anteil CD49d+ Zellen an CD4+ Zellen	Gesamtkollektiv n = 130		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 25	
	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p
<b>mit Schrankenstörung</b>	38,34 ± 5,41 n = 26	p < 0,05	38,2 ± 7,51 n = 7	n.s.	33,87 ± 9,76 n = 8	n.s.
<b>ohne Schrankenstörung</b>	34,63 ± 1,84 n = 104		34,02 ± 3,83 n = 24		35,45 ± 3,99 n = 17	



Abb.19:

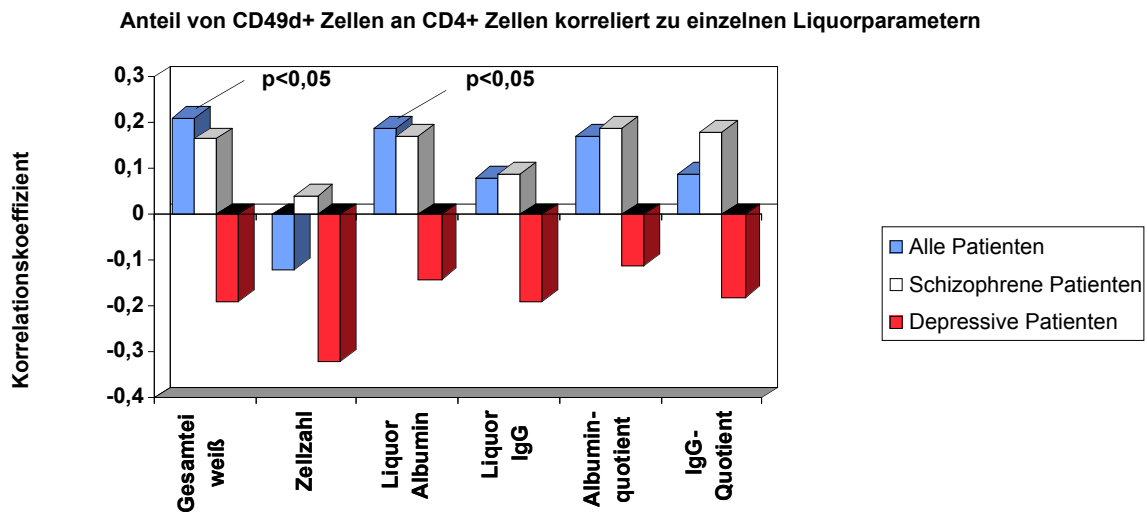


Abb. 19: Anteil von CD49d+ Zellen an CD4+ Zellen korreliert zu einzelnen Liquorparametern: Im Gesamtkollektiv korreliert der Anteil CD49d+ Zellen an den CD4+ Zellen signifikant mit Gesamteiweiß und Liquoralbumin.

Legende zu Abb.19:

Anteil CD49d+ Zellen an CD4+ Zellen	Gesamtkollektiv n = 130		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 25	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
Gesamteiweiß	0,21	p<0,05	0,16	n.s.	-0,19	n.s.
Zellzahl	-0,12	n.s.	0,22	n.s.	-0,31	n.s. (p<0,1)
Liquoralbumin	0,19	p<0,05	0,17	n.s.	-0,14	n.s.
Liquor IgG	0,08	n.s.	0,09	n.s.	-0,19	n.s.
Albuminquotient	0,17	n.s. (p<0,1)	0,19	n.s.	-0,11	n.s.
IgG-Quotient	0,09	n.s.	0,18	n.s.	-0,18	n.s.

### 3.7. CD8+/CD49d+ Zellen:

Die CD8+/CD49d+ Zellen waren im Gesamtkollektiv und den zwei Patientenuntergruppen bei Schrankenstörung erhöht. Ein signifikantes Ergebnis wurde nicht erreicht (im Gesamtkollektiv T-Test: p<0,1) (Abb.22). Jedoch korrelierten CD8+/CD49d+ Zellen im Gesamtkollektiv signifikant positiv mit Liquoralbumin, Albuminquotient (jeweils p<0,01)

und mit Liquor-Gesamteiweiß ( $p < 0,05$ ) und bei depressiven Patienten mit Liquorgesamteiweiß ( $p < 0,05$ ) [Korrelation mit Liquoralbumin und Albuminquotient jeweils:  $p < 0,1$ , bei letzterem Korrelationskoeffizient  $r = 0,4079$ ; notwendiger Korrelationskoeffizient, um signifikanten  $p$ -Wert zu erreichen:  $r = 0,4132$ ] (Abb.23). Bei schizophrenen Patienten gab es keine signifikanten Korrelationen.

Der Anteil CD8+/CD49d+ Zellen an den CD8+ Zellen war im Gesamtkollektiv und bei depressiven Patienten mit Schrankenstörung im T-Test erhöht; jedoch nur bei letzteren signifikant (Abb.20). Demgegenüber gab es im Gesamtkollektiv signifikante Korrelationen des Prozentanteils CD8+/CD49d+ Zellen an den CD8+ Zellen mit Liquoralbumin und Albuminquotient (jeweils  $p < 0,05$ ) [Korrelation mit Gesamteiweiß:  $p < 0,1$ ] (Abb.21). Bei Schizophrenen wurde ein signifikantes Ergebnis Liquor IgG und IgG-Quotient nur knapp verfehlt ( $r = 0,3584$  bzw.  $0,3592$ ; Signifikanzgrenze:  $r = 0,3610$ ).

Abb.20:

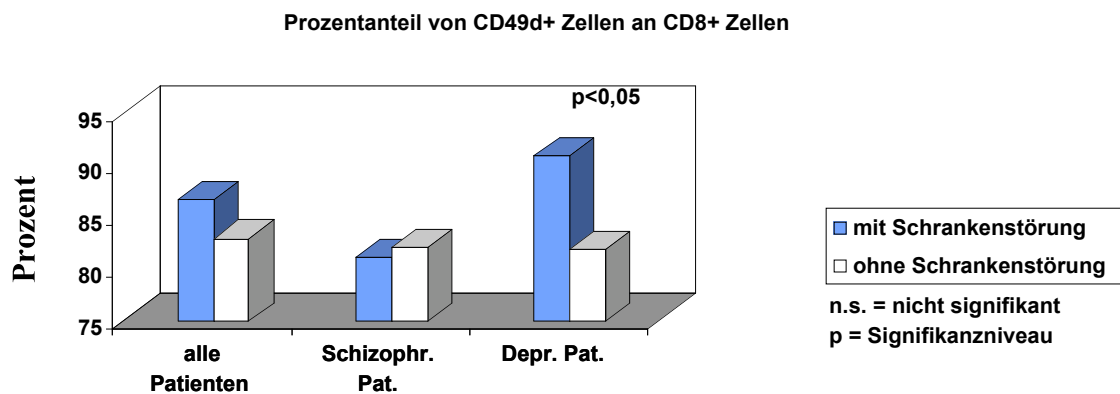


Abb. 20: Prozentanteil von CD49d+ Zellen an CD8+ Zellen: Der Prozentanteil CD49d+ Zellen unter CD8+ Zellen ist signifikant höher bei Depressiven mit Schrankenstörung als bei depressiven Patienten ohne Schrankenstörung.

Legende zu Abb.20:

Prozentualer Anteil CD49d+ Zellen an CD8+ Zellen	Gesamtkollektiv n = 130		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 25	
	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p
mit Schrankenstörung	86,61 ± 5,12 n = 26	n.s.	81,07 ± 18,13 n = 7	n.s.	90,84 ± 3,62 n = 8	p < 0,05
ohne Schrankenstörung	82,91 ± 2,91 n = 104		81,97 ± 4,83 n = 24		81,61 ± 6,29 n = 17	

Abb.21:

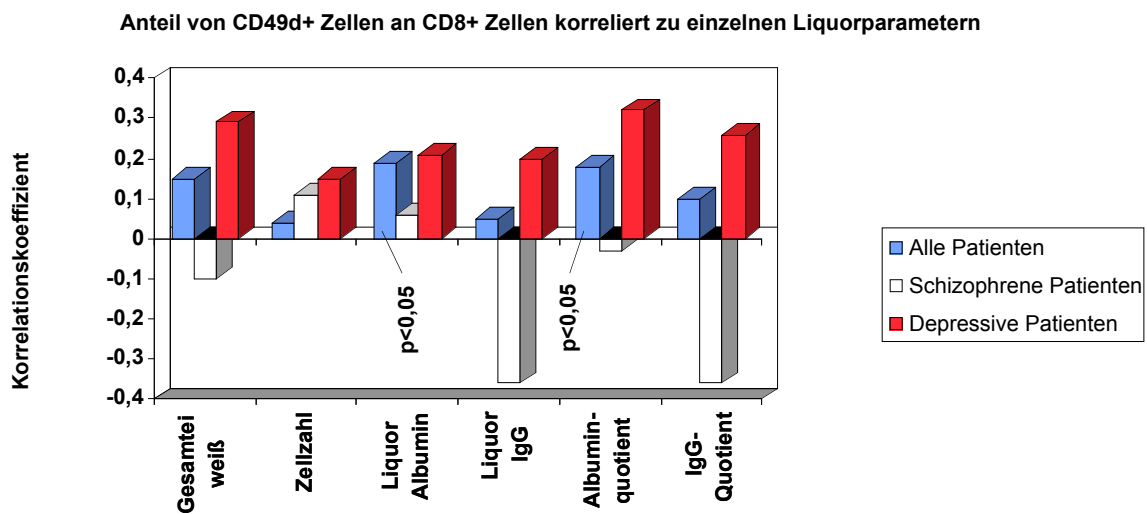


Abb. 21: Anteil von CD49d+ Zellen an CD8+ Zellen korreliert zu einzelnen Liquorparametern: Der Prozentanteil CD49d+ Zellen an CD8+ Zellen korreliert im Gesamtkollektiv signifikant mit Liquoralbumin und Albuminquotient.

Legende zu Abb.21:

Anteil CD49d+ Zellen an CD8+ Zellen	Gesamtkollektiv n = 130		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 25	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
Gesamteiweiß	0,15	n.s. (p<0,1)	-0,1	n.s.	0,29	n.s.
Zellzahl	0,04	n.s.	0,11	n.s.	0,15	n.s.
Liquoralbumin	0,19	p<0,05	0,06	n.s.	0,21	n.s.
Liquor IgG	0,05	n.s.	-0,36	n.s. (p<0,1)	0,2	n.s.
Albuminquotient	0,18	p<0,05	-0,03	n.s.	0,32	n.s.
IgG-Quotient	0,1	n.s.	-0,36	n.s. (p<0,1)	0,28	n.s.

Abb.22:

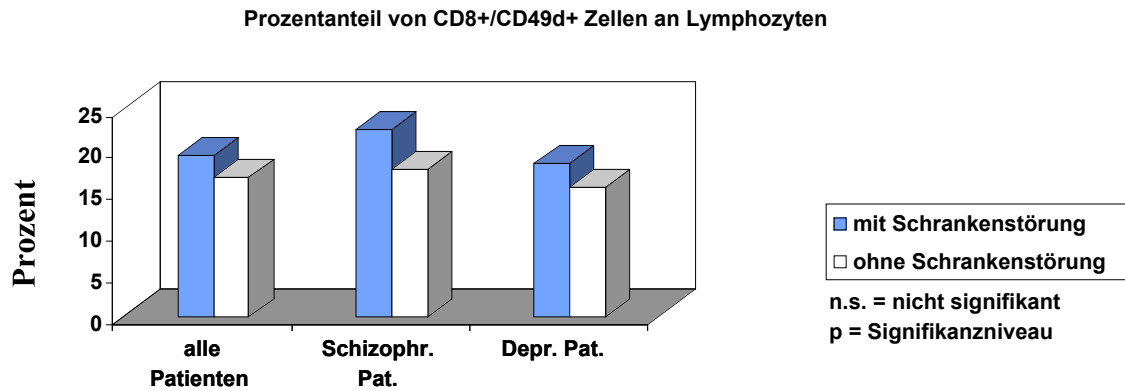


Abb. 22: Prozentanteil von CD8+/CD49d+ Zellen an Lymphozyten: In allen drei Gruppen sind die CD8+/CD49d+ Zellen bei Blut-Hirn-Schrankenstörung höher als ohne Schrankenstörung. Das Signifikanzniveau wird jedoch in allen drei Fällen verfehlt.

Legende zu Abb.22:

Prozentualer Anteil CD8+CD49d+ Zellen an allen Lymphozyten	Gesamtkollektiv n = 130		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n = 25	
	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p	Mittelwert ± VB	p
<b>mit Schrankenstörung</b>	19,30 ± 3,08 n = 26	n.s. (p<0,1)	22,47 ± 6,22 n = 7	n.s.	18,28 ± 4,41 n = 8	n.s.
<b>ohne Schrankenstörung</b>	16,64 ± 1,49 n = 104		17,59 ± 3,36 n = 24		15,52 ± 3 n = 17	

Abb.23:

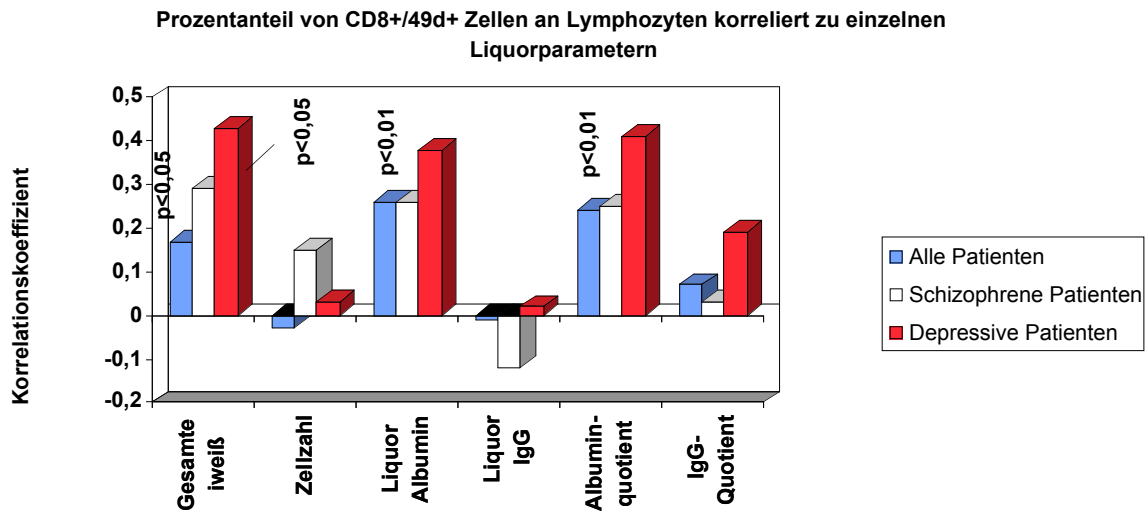


Abb. 23: Prozentanteil von CD8+/49d+ Zellen an Lymphozyten korreliert zu einzelnen Liquorparametern: Die CD8+/49d+ Zellen korrelieren im Gesamtkollektiv signifikant mit Liquor-Gesamteiweiß, Liquoralbumin und Albuminquotient, bei depressiven Patienten mit Liquor-Gesamteiweiß.

Legende zu Abb.23:

Anteil CD8+/CD49d+ Zellen an Lymphozyten	Gesamtkollektiv n = 130		Schizophrene Patienten n = 31		Depressive Patienten n =25	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
<b>Gesamteiweiß</b>	0,17	p<0,05	0,29	n.s.	0,43	p<0,05
<b>Zellzahl</b>	-0,03	n.s.	0,15	n.s.	0,03	n.s.
<b>Liquoralbumin</b>	0,26	p<0,01	0,26	n.s.	0,38	n.s. (p<0,1)
<b>Liquor IgG</b>	-0,01	n.s.	-0,12	n.s.	0,02	n.s.
<b>Albuminquotient</b>	0,24	p<0,01	0,25	n.s.	0,41	n.s. (p<0,1)
<b>IgG-Quotient</b>	0,07	n.s.	0,03	n.s.	0,19	n.s.

### 3.8. Ergebnisse weiterer Lymphozytensubpopulationen:

Bei  $\gamma\delta+$  oder CD57+ Zellen zeigte das Patientenkollektiv keinen signifikanten Ergebniszusammenhang. Die anderen immunologischen Grundpopulationen CD3+, CD16/56+, CD19+ zeigten kein signifikantes Ergebnis.

#### 4. Diskussion:

In der Literatur finden sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Blut-Hirn-Schrankenstörungen und peripheren Immunprozessen insbesondere Adhäsionsmolekülen im peripheren Blut (Review: Rothermundt et al., 2001). Müller und Ackenheil (1995) fanden erhöhte Gesamteiweißwerte, erhöhte intrathekale IgG-Produktion und ein gehäuftes Auftreten von BHS-Störungen bei Schizophrenen als Indiz für einen Immunprozess bei dieser Erkrankung (Müller und Ackenheil, 1995).

##### Die Adhäsionsmoleküle LFA-1 (CD11a) und VLA-4 (CD49d):

V.a. die Adhäsionsmoleküle stehen im Zentrum des Interesses, denn T-Zell Penetration durch die BHS wird als notwendig für die Kontrolle immun-aktiver Prozesse im ZNS erachtet (Reich et al., 1992; Shankar et al., 1992). Um die T-Zell Penetration zu vermitteln sind Adhäsionsmoleküle notwendig. Die Adhäsionsmoleküle VLA-4 (CD49d) und LFA-1 (CD11a) sind Oberflächenmarker, die auf Lymphozyten exprimiert werden. Sie können die Adhäsion und Penetration ins Gewebe z.B. auch ins ZNS vermitteln (Fabry et al., 1992, 1994; Oppenheimer-Marks et al., 1991).

Ein Zusammenhang zwischen Adhäsionsmolekülexpression auf Lymphozyten und Blut-Hirn-Schrankenstörungen bei Schizophrenen zeigte sich bereits in einer Arbeit von Müller et al. (Müller et al., 1999). Dort wurde ein signifikanter Anstieg von LFA-1+/CD4+ Zellen und VLA-4+/CD4+ Zellen bei Patienten mit BHS-Störung gegenüber denen ohne BHS-Störung gesehen. Es fanden sich dabei signifikante Korrelationen zwischen VLA-4+/CD4+ Zellen und Liquor Gesamteiweiß, Liquor Albumin, Liquor IgG, dem Liquor-Serum Albuminquotienten und dem Liquor-Serum IgG-Quotienten. Bei VLA-4+/CD8+ und LFA-1+/CD8+ Zellen zeigte sich in obiger Arbeit kein signifikanter Zusammenhang. LFA-1+/CD8+ Zellen waren gering vermehrt, aber nicht signifikant.

Wie bereits erwähnt, ist bekannt, dass LFA-1 mit seinem Liganden ICAM-1 und VLA-4 mit seinem Liganden VCAM-1 an der Adhäsion von Lymphozyten, der Permeabilität der BHS und der Penetration von Zellen ins Parenchym beteiligt sind (Fabry et al., 1992; De Vries et al., 1994). Aufgrund dessen und aufgrund der Voruntersuchung bei schizophrenen Patienten (Müller, 1999) lag nun der Schluss nahe einen Zusammenhang speziell der Adhäsionsmoleküle mit BHS-Störungen bzw. einzelnen Parametern des Liquor cerebrospinalis an einer größeren Serie psychiatrischer und neurologischer Patienten zu untersuchen. Beide untersuchten Adhäsionsmoleküle sowohl CD11a (LFA-1) als auch CD49d (VLA-4) sind bei Patienten mit Schrankenstörung höher als bei Patienten ohne.

Betrachtet man die bereits oben erwähnte Voruntersuchung mit schizophrenen Patienten (Müller et al., 1999), so konnte die dort beschriebene Erhöhung der CD4+/11a+ Zellen bei Patienten mit Schrankenstörung in meiner Arbeit nicht bestätigt werden - auch nicht in der Untergruppe der schizophrenen Patienten. Die Erhöhung der CD8+/11a+ Zellen bei Schrankenstörung ist in meiner Arbeit deutlich signifikant im Gesamtkollektiv. Bei den untersuchten schizophrenen Patienten war dieser Zusammenhang der Arbeit von Müller et al. (Müller et al., 1999) nur tendenziell. Sowohl die CD4+/49d+ Zellen als auch die CD8+/49d+ Zellen waren in meiner Arbeit im Gesamtkollektiv erhöht bei Patienten mit BHS-Störung im Vergleich zu Patienten ohne Schrankenstörung. Betrachtet man auch hier die schizophrenen Patienten einzeln und vergleicht die erhaltenen Ergebnisse mit der Voruntersuchung mit schizophrenen Patienten, so zeigt sich folgendes: Wie in der Voruntersuchung sind bei Schrankenstörung die CD4+/49d+ Zellen erhöht gegenüber Patienten ohne Schrankenstörung. Die CD8+/49d+ Zellen waren in meiner Arbeit bei Schrankenstörung gering aber nicht signifikant höher.

#### CD45RO:

In meiner Arbeit waren bei Patienten mit Schrankenstörung die CD45RO+ Zellen und zwar sowohl die CD4+/45RO+ als auch die CD8+/45RO+ Zellen höher als bei Patienten ohne

Schrankenstörung. Ein Zusammenhang zwischen CD45RO+ Zellen und Veränderungen im Liquor cerebrospinalis wurde in der Literatur noch nicht beschrieben. Einzig 1999 sahen Katsetos et al. bei Kindern mit AIDS perivaskuläre Zellinfiltrate, die neben Monozyten und Makrophagen v.a. CD3+CD8+CD45RO+ Zellen beinhalteten. Diese infiltrierenden CD3+ T-Zellen wurden als verantwortlich angesehen für die HIV-assoziierte ZNS-Vaskulitis und Vaskulopathie und für die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke bei den betroffenen Kindern (Katsetos et al., 1999). Die häufigsten Zellen, die ZNS Läsionen infiltrieren sind Memory-T-Lymphozyten (Review: Brown et al., 2001; Mackay et al., 1991; Svenningsson et al., 1993). CD4+ Memory Zellen haben eine erhöhte Migrationskapazität (Pietschmann et al., 1992; Cush et al., 1992). Stohlawetz et al. sahen 1996 in vitro, dass CD4+ als auch CD8+ Memory Zellen besonders gut transendothelial wandern können. Das unterstützt das Ergebnis dieser Arbeit bei CD4+ bzw. CD8+/CD45RO+ Zellen. Gleichzeitig unterstreicht das Resultat der CD45RO+ Zellen auch die Daten, die zu LFA-1 und VLA-4 gefunden wurden, denn CD45RO+ Zellen sind T-Gedächtniszellen/aktivierte T-Zellen. Erhöhte CD45RO+ Zellen sprechen für eine Aktivierung des Immunsystems. Um CD45RO exprimieren zu können müssen Lymphozyten einen Aktivierungsprozess durchschritten haben. Während des Aktivierungsprozesses verstärken T-Zellen die Expression verschiedener Oberflächenproteine, die ihnen die Adhäsion an andere Zellen und an Moleküle der extrazellulären Matrix vermitteln. Hierzu gehören neben VLA-5, VLA-6 und CD44, LFA-1 (CD11a, CD18) und VLA-4(CD49d, CD29). Zusätzlich steigern diese Adhäsionsmoleküle ihre Affinität für ihre Liganden (Hynes et al., 1992; Brown et al., 2001). Diese aktivierten CD45RO+ T-Zellen zieht es an den Ort der Entzündungsreaktion, oft identisch mit dem Antigeneintrittsort. Die exprimierten Adhäsionsmoleküle vermitteln die Bindung an das periphere Endothel des Entzündungsortes und den Übertritt ins Gewebe (Dutton et al., 1998). Dass sich in den Ergebnissen auch eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen ergeben hat, fügt sich also gut in den Gesamtzusammenhang der Arbeit ein.



### CD16/56 (NK-Zellen):

Die Untersuchung der NK-Zellen ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Auch in der Literatur wurde noch nichts Ähnliches beschrieben. Da die Adhäsions- und Migrationsfähigkeit der NK-Zellen wie bei den T-Lymphozyten durch LFA-1 (CD11a) und VLA-4 (CD49d) vermittelt wird (Allavena et al., 1991; Allavena et al., 1996; Bianchi et al., 1993; Timonen et al., 1997), könnte es in Zukunft erfolgreich sein, die Expression dieser Adhäsionsmoleküle auf NK-Zellen zu untersuchen.

### CD57:

CD57 ist an Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsionen beteiligt (Hall et al., 1997; Hall et al., 1995). Adhäsionsmoleküle wie L1 (Faissner et al., 1985; Schachner, 1989) und NCAM (Edelman, 1983; Goridis et al., 1983) enthalten das CD57 Epitop. CD8+/CD57+ Zellen haben eine erhöhte transendotheliale Migrationskapazität (Strohlawitz et al., 1996). Vor dieser Arbeit wurde noch nie nach einem möglichen Zusammenhang zwischen CD8+/CD57+ Zellen und BHS-Störungen gesucht. Ein signifikantes Ergebnis wurde in dieser Arbeit nicht erzielt. Aufgrund der bekannten hohen transendothelialen Migrationsfähigkeit der CD8+/CD57+ Zellen könnte es in Zukunft interessant sein, die CD8+/CD57+ Zellen nicht global zu betrachten, sondern die Expression von CD57 auf den entsprechenden Subpopulationen der T-Lymphozyten und der NK-Zellen im Zusammenhang mit BHS-Störungen zu untersuchen.

### Gamma-delta ( $\gamma\delta$ ) Zellen:

Mehrere Untersucher konnten  $\gamma\delta$ -T-Zellen im menschlichen ZNS nachweisen (Frenzel et al., 1995). Untersuchungen am ZNS Gewebe Schizophrener fanden dort auch  $\gamma\delta$ -T-Zellen (Frenzel et al., 1995; Müller and Ackenheil, 1995). Galea et al. zeigte 1994, dass besonders die CD8+  $\gamma\delta$ -T-Zellen eine hohe transendotheliale Migrationskapazität besitzen. Zellen mit einer hohen transmigratorischen Kapazität könnten bei einer Blut-Hirn-Schranken Störung einen Beitrag zur Pathogenese leisten. Bislang gibt es nur eine einzige Studie, die bei schizophrenen Patienten einen Zusammenhang zwischen CD8+  $\gamma\delta$ -T-Zellen und BHS-

Störungen zeigt (Müller et al., 1998). In dieser Arbeit konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen BHS-Störungen und  $\gamma\delta$ -T-Zellen gezeigt werden.

#### B-Lymphozyten (CD19):

B-Lymphozyten zeigten keinen Zusammenhang zu BHS-Störungen. In der Literatur wurde auch noch kein Zusammenhang beschrieben.

#### Mögliche Kausalitätsmechanismen zwischen BHS-Störungen und Immunaktivierung:

Es besteht eine Assoziation zwischen dem Auftreten von BHS-Störungen einerseits und der Expression von Adhäsionsmolekülen bei gleichzeitiger Immunaktivierung andererseits. Grundsätzlich sind dafür drei Kausalitätsmechanismen denkbar: 1. Die Immunaktivierung bewirkt die Blut-Hirn-Schrankenstörung z.B. durch Einwanderung von Lymphozyten und Zytokinproduktion. 2. Prozesse im Gehirn, die die Schrankenstörung verursachen, bewirken die periphere Immunaktivierung in deren Folge z.B. Lymphozyten vermittelt über Adhäsionsmoleküle z.B. die Blut-Hirn-Schranke überwinden können und in immunologische Interaktionen mit dem ZNS treten können. 3. Ein dritter Prozess bewirkt beides: Schrankenstörung und Immunaktivierung unabhängig voneinander. Dies ist z.B. bei der Betrachtung der CD4+ Zellen zu beachten. Wie in der Einleitung bereits dargelegt, wurden bei Schizophrenie (Müller et al., 1991b; Müller et al., 1993b; De Lisi et al., 1982; Henneberg et al., 1990; Rabin et al., 1988; Sperner-Unterweger et al., 1999) als auch bei Depression (Müller et al., 1993c; Syvälahti et al., 1985) erhöhte CD4+ Zellen beobachtet. Da gleichzeitig ca. 1/3 aller schizophrenen Patienten Blut-Hirn-Schrankenstörungen aufweisen (Müller et al., 1995; Müller et al., 1999b; Schwarz et al., 1998) können solche Befunde dazu verleiten, einen kausalen Zusammenhang zu postulieren, obwohl es möglicherweise zwei getrennte Abläufe sind. Andererseits legen positive Korrelationen der Adhäsionsmolekül+ (positiven)/CD4+ Zellen mit Liquorparametern einen direkten Zusammenhang nahe, ohne diesen jedoch zu beweisen. Eine Klärung der Kausalitätskette kann mit dieser Untersuchung nicht erfolgen. Es gibt jedoch Literatur, die eine Reihe von möglichen wechselseitigen Interaktionen zwischen

peripherem Immunsystem und ZNS aufzeigt und insbesondere die Bedeutung der Adhäsionsmoleküle beleuchtet. So ist auf der einen Seite bekannt, dass Gedächtnis- und Effektorzellen (CD45RO+) Adhäsionsmoleküle wie LFA-1 und VLA-4 exprimieren, die besonders nach einer Zytokinexposition induziert werden und dem Einwandern dieser Zellen in den Entzündungsort dienen (Picker et al., 1992; Pober et al., 1991). Eine vermehrte Expression dieser Adhäsionsmoleküle und eine Steigerung ihrer Affinität für spezifische Liganden (ICAM-1, VCAM-1) tritt nach T-Zellaktivierung auf (Hynes et al., 1992). VLA-4:VCAM-1 und LFA-1:ICAM-1 Interaktionen regulieren die Wanderung der Lymphozyten von Blutgefäßen ins Gewebe -auch über die Blut-Hirn-Schranke ins Hirngewebe (Hynes et al., 1992; Brown et al., 2001). Auf der anderen Seite führen Entzündungsvorgänge im Gehirn über die Produktion inflammatorischer Zytokine durch Mikrogliazellen und Astrozyten zur Expression von ICAM-1 und VCAM-1 -den Liganden von LFA-1 bzw. VLA-4- auf Endothelzellen von Gehirnkapillaren (Quagliarello et al., 1992; Ros et al., 2000; Gonzales-Amaro et al., 1999). Auch der zweite der o.g. Kausalitätsmechanismen ist also schlüssig. Die hohe Transmigrationsfähigkeit der CD8+ Zellen (Pietschmann et al., 1992) erklärt in diesem Zusammenhang die in meiner Untersuchung gefundene vermehrte Bereitstellung von CD8+/Adhäsionsmolekül-positiven Zellen. Ein anderes Modell sieht Leukozyten vermittelt über Adhäsionsmoleküle ins cerebrale Gewebe auswandern. Dort freigesetzte vasoaktive Substanzen (PAF, Leukotriene, Prostaglandine) können zu einer Öffnung von Tight junctions führen und ermöglichen so den Durchtritt von Albumin - führen also zu einer Blut-Hirn-Schrankenstörung (Quagliarello et al., 1992). Der gefundene Zusammenhang zwischen Blut-Hirn-Schrankenstörung und peripherer Immunaktivierung mit Heraufregulation von LFA-1 und VLA-4 ist also durchaus schlüssig.

Ähnliche Zusammenhänge bzw. Assoziationen mit/Einflüsse des Immunsystems auf die (Psycho-)Pathologie psychiatrisch-neurologischer Krankheitsbilder über die Blut-Hirn-Schranke hinweg wurden schon früher entdeckt: Eine Assoziation zwischen vermehrter

Expression von VLA-4 und LFA-1 auf CD4+ Zellen bei schizophrenen Patienten mit Blut-Hirn-Schrankenstörung wurde bereits beschrieben (Müller et al., 1999). Bei MS ist bekannt, dass speziell die CD4+ Zellen in eine gesteigerte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke involviert sind (Chen et al., 1994; Owens et al., 1995). Die Infiltration des ZNS bei der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis ist nach Meinung vieler Autoren von der Bindung des Integrins VLA-4 an seinen Liganden VCAM-1 auf den Kapillarendothel abhängig (Zamvil et al., 1990; O'Neil et al., 1993; Yednock et al., 1992; Baron et al., 1993 a+b; Keszthelyi et al., 1996). Die vermehrte Expression von VLA-4 auf den CD4+ Zellen bei Schrankenstörung unterstreicht diese Vorbefunde. Auch zytotoxische T-Zellen können in Organe eindringen und die Gen-Expression von Parenchymzellen regulieren ohne diese zu zerstören (Guidotti et al., 1994). Eine Bindung invadierender Zellklone CD4+ und CD8+ Zellen an Astrozyten oder Mikrogliazellen mit anschließender Beeinflussung ihrer Zytokinproduktion stellt ein Modell für den weiteren Einfluss dieser Zellen dar (Licino et al., 1993; McAllister et al., 1995). Dies wird dadurch unterlegt, dass der VLA-4 Ligand VCAM-1 auf Mikrogliazellen und Astrozyten exprimiert wird -und sogar noch häufiger auf Neuronen (Héry zeigte dies in in-vitro; Héry et al., 1995). Letzteres könnte Einflüsse auf die Psychopathologie der Patienten haben. In diese Richtung weisen Untersuchungen wie die von Müller et al. 1999. Es zeigte sich ein Anstieg von VLA-4+/CD4+ und VLA4+/CD8+ Zellen während neuroleptischer Therapie und eine vergleichsweise höhere Expression von VLA-4 auf CD8+ Zellen bei Schizophrenen mit geringerer Ausprägung der Symptomatik (Müller et al., 1999). Des Weiteren tritt bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen psychotische Symptomatik auf (Lieb et al., 1997). Wiederum ein Indiz für Interaktionen zwischen Immunsystem und Psyche über die Blut-Hirn-Schranke hinweg.

#### Kritik der Statistik:

Um signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit und ohne Schrankenstörung nachzuweisen, wurde der zweiseitige Student-t-Test für unverbundene

Stichproben verwendet. Der t-Test ist ein sehr zuverlässiger und robuster Test (Sawilowski und Blair, 1992). Nach Havlicek und Peterson (1977) ist auch der Signifikanztest für Korrelationskoeffizienten ein äußerst zuverlässiger und unempfindlicher Test. Beide Testverfahren sind gegenüber Verletzungen der Testbedingungen unempfindlich. In dieser Arbeit ist zu berücksichtigen, dass die Korrelationskoeffizienten meist relativ klein sind. Es handelt sich um keinen besonders starken linearen Zusammenhang der Parameter. Das Problem ist, dass die Ergebnisse oft nur im Gesamtkollektiv signifikant sind. Bei den schizophrenen und depressiven Patienten werden Signifikanzen aufgrund des kleinen „n“ verfehlt.

Insgesamt wurden 91 Signifikanztests durchgeführt. Das birgt die Gefahr der  $\alpha$ -Fehler Kumulierung. Mit der  $\alpha$ -Fehler Korrektur bzw. Bonferoni-Korrektur lässt sich die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnen, die mindestens ein Test unterschreiten muss, um die globale Nullhypothese verwerfen zu können. Die notwendige Signifikanz (0,000564) wird in dieser Arbeit nie erreicht. Aber diese Korrekturverfahren fallen hier massiv zu konservativ aus. Sie gehen davon aus, dass alle Testvariablen voneinander unabhängig sind (Bortz, 1999). Das trifft in dieser Arbeit überhaupt nicht zu. So sind die einzelnen Liquorparameter sehr stark untereinander korreliert und entsprechend die Entscheidung, ob eine BHS-Störung vorliegt oder nicht, von diesen Werten abhängig. Auch die prozentualen Anteile der einzelnen Lymphozytensubpopulationen wie T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen und die T-Zellsubpopulationen sind voneinander abhängig.

Bei einem signifikanten T-Test Ergebnis (CD49d+ Zellen an CD4+ Zellen mit und ohne Schrankenstörung) bestand keine Varianzgleichheit. Hier wurden die Freiheitsgrade nach Clauss und Ebner (1971) korrigiert.

#### *Einflussfaktoren auf die Ergebnisse:*

Richtet man sein Augenmerk auf die Geschlechterverteilung, so stellt man fest, dass in der Gruppe der Patienten ohne Schrankenstörung die Geschlechterverteilung ausgeglichen ist, bei

den Patienten mit Schrankenstörung dominieren die Männer. Um einen Einfluss auf die Ergebnisse auszuschließen, wurde ein Vergleich der Häufigkeit der Lymphozytensubpopulationen bei den beiden Geschlechtern durchgeführt. Als Ergebnis stellte sich heraus, dass die Frauen der untersuchten Grundgesamtheit über mehr Prozent T-Helferzellen (CD3+/4+), mehr Prozent CD4+/45RO+ (Memory-Zellen), mehr Prozent CD3+ Zellen (Gesamt-T-Zellen) und mehr Prozent CD4+/11a+ bzw. 49d+ Zellen an Lymphozyten verfügten. Die  $\gamma\delta$ + / CD8+, die  $\gamma\delta$ + / CD8- und die NK-Zellen (CD16/56+) waren bei Frauen gegenüber den Männern vermindert. In allen anderen untersuchten Subpopulationen ergaben sich keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Das Überwiegen der Männer in der Population der Patienten mit Schrankenstörung stört also das Gesamtergebnis nicht, da bei den CD8+ Zellen keine Geschlechtsunterschiede gefunden wurden. Betrachtet man die CD4+ Zellen wäre nach den obengenannten Daten zu erwarten gewesen, dass, wenn das erzielte Ergebnis auf der unterschiedlichen Geschlechterverteilung beruht, in der männerdominierten Gruppe mit Schrankenstörung die CD4+ Zellen (z.B. CD4+/45RO+) gegenüber der Vergleichspopulation ohne Schrankenstörung mit ausgeglichenem Geschlechterverhältnis erniedrigt wären. Das genaue Gegenteil ist jedoch der Fall. Die unterschiedliche Geschlechterverteilung zwischen Patienten mit und ohne Schrankenstörung kann also nicht als Erklärung für die erzielten Ergebnisse dienen. Zu zahlenmäßigen Unterschieden in den Lymphozytensubpopulationen zwischen Männern und Frauen ist in der Literatur nur wenig bekannt. Mehrere Studien befassen sich mit Geschlechtsunterschieden in den Lymphozytensubpopulationen bei Tieren. Eine Untersuchung an schwangeren Mäusen ergab eine um 20% geringere Anzahl an B-Lymphozyten als bei ihren männlichen und weiblichen Kollegen. Das gleiche Ergebnis wurde gefunden, wenn weibliche Mäuse mit Östrogenspiegeln auf Schwangerschaftsniveau behandelt wurden. Die Kombination mit Progesteron verstärkte die Wirkung (Kinkade et al., 1994). Die Gesamtlymphozytenzahl ist bei weiblichen Hunden höher als bei männlichen. Diese Ergebnisse sind in der Literatur

jedoch nicht signifikant (Faldyna et al., 2001; Strasser et al., 2000). Die CD3+ und CD4+ Lymphozyten sind bei weiblichen Hunden (Greely et al., 1996) und Katzen (Hoffmann-Fezer et al., 1992) höher als bei männlichen. Es gibt auch Untersuchungen zu Geschlechtsunterschieden in den Lymphozytensubpopulationen beim Menschen. De Martinis et al. (2000) fanden keinen Unterschied in der Häufigkeit von Memory-Zellen bei Männern und Frauen. Pido-Lopez et al. fanden 2001 keinen Häufigkeitsunterschiede in CD3+ Zellen insgesamt und CD3+CD45RA+ Zellen in Abhängigkeit von Alter oder Geschlecht. Bei der zahlenmäßigen Häufigkeit von NK-Zellen konnten Yovel et al. (2000) keine Geschlechtsunterschiede feststellen.

Grundsätzlich hat das Lebensalter Einfluss auf immunologische Parameter. Klinisch zeigt sich das in häufigeren Infektionen mit schwereren Verläufen (Grubeck-Loebenstein, 1997). Die Aktivität der T-Zellen geht zurück (Huppert et al., 1998). Die Literatur zu Veränderungen der zytotoxischen T-Zellen/T-Suppressorzellen im Alter sind widersprüchlich (Anstieg: Stulnig et al., 1995; Bunker et al., 1994; Verminderung: Huppert et al., 1998; Sindermann et al., 1993; Sansoni et al., 1993; keine Veränderung: Arnalich et al., 1994; Rea et al., 1996, 1999; Ginaldi et al., 2000). Die meisten Studien sehen eine Verminderung der T-Helfer Zellen im Alter (Huppert et al., 1998; Rea et al., 1999; Gianni et al., 1997). Andere Untersuchungen können das nicht bestätigen (Stulnig et al., 1995; Ginaldi et al., 2000). Memory T-Zellen nehmen gegenüber "naiven" T-Zellen im Alter zu (Grubeck-Loebenstein, 1997; Ginaldi et al., 2000). Bei Personen höheren Alters sind gegenüber den Jüngeren Zellen mit NK-Zell-Markern vermindert (Ginaldi et al., 2000). Die NK-Zell-Aktivität ist ebenfalls reduziert (Sansoni et al., 1993). Schleifer et al. (1989; 1999) verglichen depressive Patienten mit Kontrollen unter Berücksichtigung des Alters. Sie sahen keine Unterschiede in Lymphozytenproliferation, Lymphozytensubpopulationen oder NK-Zell-Aktivität. Lediglich bei älteren Depressiven waren die CD4+ Zellen verringert. De Martinis et al. (2000b) sah keinen Unterschied zwischen älteren und jüngeren Patienten bei den CD49d+ Zellen weder bei Betrachtung der

absoluten Zellzahl noch beim Prozentualen Anteil an Lymphozyten. Erhöhte CD49d+ Zellen bei Älteren in der Subpopulation der CD8+/CD45RA+ Zellen fand eine andere Studie (Cossarizza et al., 1997). Die Expression von CD11a (LFA-1) auf Lymphozyten Älterer ist nach Chiricolo et al. (1995) erhöht. B-Lymphozyten sind in einer Untersuchung von 2000 bei älteren Personen höher (De Martinis et al., 2000b). Eine Studie, die die Il-2 Produktion von Vollblut in vitro nach Stimulation mit PHA bei schizophrenen Patienten untersuchte, sah eine geringere Il-2 Produktion bei jüngeren Patienten und Kontrollen (Yang et al., 1994). (Review: Hinze-Selch and Pollmächer, 2001). In der vorliegenden Arbeit bestehen innerhalb der Diagnosegruppen keine Unterschiede in der Altersverteilung zwischen Patienten mit und ohne Blut-Hirn-Schranken Störung (siehe Tab. 8).

Vergleicht man die Einnahme von Antidepressiva und Neuroleptika, so ergibt sich in der Grundgesamtheit kein Unterschied im Einnahmeverhalten von Patienten mit und ohne Schrankenstörung. Bei schizophrenen Patienten nehmen die Patienten ohne Schrankenstörung mehr Neuroleptika ein, als die mit Schrankenstörung (25% zu 0%). Bei depressiven Patienten nehmen die mit Schrankenstörung mehr Antidepressiva ein (50% zu 36,8%) (siehe Patientendaten). Man berücksichtige dabei die geringen absoluten Zahlen der betroffenen Patientengruppen. Zu berücksichtigen ist auch, dass aufgrund der einerseits geringen Anzahl der neuroleptisch bzw. antidepressiv behandelten Patienten und andererseits der großen Zahl verschiedener eingesetzter Stoffgruppen bzw. Wirkstoffe eine weitere Unterteilung und der weitere Vergleich der Patienten nicht möglich war. Kommentare zu diesem Thema in der Literatur sind widersprüchlich (siehe Einleitung). Insgesamt ist jedoch der Anteil der Patienten an der Grundgesamtheit, die Neuroleptika bzw. Antidepressiva einnehmen vergleichsweise gering. Das relativiert den Einfluss der Medikation auf das Ergebnis.

#### Gegenläufige Ergebnisse bei depressiven Patienten:

Die Ergebnisse bei Depression sind in dieser Arbeit bei vielen Lymphozytensubpopulationen gegenläufig zu denen der schizophrenen Patienten und auch der Grundgesamtheit. Das ist



besonders deutlich zu sehen bei CD4+/CD49d+ Zellen (Anteil CD49d+ Zellen an den CD4+ Zellen) (Abb.18 und 19) und bei CD8+/CD45RO+ Zellen an allen Lymphozyten (Abb.12). Welche Faktoren könnten für diesen Effekt verantwortlich sein? Ein Einfluss der Geschlechterverteilung ist unwahrscheinlich. Zwar haben in der Gruppe der depressiven Patienten prozentual mehr Frauen als Männer eine BHS-Störung als in den anderen Gruppen (vgl. Tab.6), aber in den o.g. Lymphozytensubpopulationen bestanden bei den untersuchten Patienten keine Geschlechtsunterschiede (siehe Diskussion: "Einflussfaktoren auf die Ergebnisse"). Auch die Altersverteilung kann nicht als Erklärung dienen. Das Durchschnittsalter der untersuchten depressiven Patienten ist zwar höher als in den beiden anderen Gruppen (Tab.8), jedoch gibt es keine Unterschiede in der Altersverteilung zwischen Patienten mit und ohne BHS-Störung. Betrachtet man die Medikation mit Psychopharmaka, fällt auf, dass die depressiven Patienten prozentual mehr Antidepressiva als die schizophrenen Patienten und die Grundgesamtheit einnahmen. Gleichzeitig bekam die Gruppe der Depressiven mehr Neuroleptika als die Grundgesamtheit, aber weniger als die Schizophrenen. Das kann aber nicht als Beweis für die Ursache der gegenläufigen Ergebnisse der Depressiven bei einigen Lymphozytensubpopulationen dienen. Denn es war nicht möglich in dieser Arbeit einen direkten Bezug zwischen der Medikation und der Häufigkeit bestimmter Lymphozytensubpopulationen herzustellen v.a. wegen der Vielzahl unterschiedlicher verwendeter Substanzen und der Mehrfachmedikation vieler Patienten. Auch die Literatur über Psychopharmaka zu deren Einfluss auf das Immunsystem und die Lymphozyten ist widersprüchlich (siehe Diskussion: "Einflussfaktoren auf die Ergebnisse"). So stellt das Phänomen der gegenläufigen Ergebnisse der Gruppe der depressiven Patienten im Vergleich zu den Schizophrenen und der Grundgesamtheit aller untersuchten Patienten einen interessanten Ansatz für weitere Forschungen dar.

## **5. Zusammenfassung :**

Voruntersuchungen bei schizophrenen Patienten konnten einen Zusammenhang zwischen Veränderungen des peripheren Immunsystems, insbesondere der Adhäsionsmoleküle und Blut-Hirn-Schrankenstörungen zeigen. Es lag nahe diese Assoziationen von Schrankenstörungen und immunologischen Veränderungen bei einer größeren Gruppe von Patienten, die unter verschiedensten Krankheitsbildern -nicht nur unter Schizophrenie- litten, zu untersuchen.

Bei Patienten mit Blut-Hirn-Schrankenstörung findet man erhöhte CD45RO+ Zellen und zwar an CD4+ als auch CD8+ Zellen gegenüber Patienten ohne Schrankenstörung. Noch deutlicher ist die Erhöhung von Adhäsionsmolekül-positiven Zellen bei Patienten mit Schrankenstörung. Während bei der Betrachtung der CD11a+ Zellen nur die CD8+/11a+ Zellen erhöht sind, trifft man bei Schrankenstörung sowohl erhöhte CD4+/49d+ Zellen als auch CD8+/49d+ Zellen an. Bei Patienten mit Schrankenstörung finden sich also Veränderungen im peripheren Immunsystem gegenüber Patienten ohne Schrankenstörung. Die Schrankenstörung geht mit einer Erhöhung adhäsionsmolekül-positiver Zellen einher.

Interessant ist, dass es bei einzelnen Patienten-Untergruppen zu Abweichungen vom Gesamtergebnis kam. Aufgrund der relativ kleinen Zahl der Patienten in den Untergruppen ist eine abschließende Beurteilung dieser Abweichung hier nicht möglich.

In dieser Arbeit konnten Indizien für eine Assoziation zwischen Blut-Hirn-Schrankenstörungen mit Veränderungen im Liquor cerebrospinalis und peripher immunologischen Prozessen gefunden werden.

## 6. Literaturverzeichnis:

- Abbas, A., K., Lichtman, A., H., Pober, J., S. (1996). "Immunologie." Verlag Hans Huber, Bern.
- Abbas, A. K., Lichtman, A.H., Pober, J.S., Abbas, A.K. (2000). Cellular and Molecular Immunology, W.B. Saunders Co.
- Ahmed, S. A., Penhale, W.J., Talal, N. (1985). "Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases." American Journal of Pathology **121**: 531-551.
- Ahtreya, B. H., Pletcher, J., Zulian, F., Weiner, D.B., Williams, W.V. (1993). "Subset-specific effects of sex hormones and pituitary gonadotropins on human lymphocyte proliferation in vitro." Clinical Immunology and Immunopathology **66**: 201-211.
- Akiyama, K. (1999). "Serum levels of soluble IL-2 receptor  $\alpha$ , IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration." Schizophrenia Research **37**: 97-106.
- Albelda, S. M., Buck, C. A. (1990). "Integrins and other cell adhesion molecules." The FASEB Journal **4**: 2868-2880.
- Albrecht, P., Boone, E., Torrey, E.F. (1980). "Raised cytomegalovirus antibody level in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients." Lancet: 769-772.
- Albrecht, J., Heldermaun, J.H., Schlessner, M.A. et al (1985). "A controlled study of cellular immune function in affective disorders before and during somatic therapy." Psychiatry Research **15**: 185-93.
- Alexander R.J., S., S.A., Casanova, M. (1992). "Search for cytomegalovirus in the postmortem brains of schizophrenic patients using the polymerase chain reaction." Archives of Geneneral Psychiatry **49**: 47-53.
- Allavena, P., Paganin, C., Martin-Padura, I., Peri, G., Gaboli, M., Dejana, E., Marchisio, P.C., Mantovani, A., (1991). "Molecules and structures involved in the adhesion of natural killer cells to vascular endothelium." Journal of experimental medicine **173**: 439-448.
- Allavena, P., Bianchi, G., Paganin, C., Giardina, G., Mantovani, A., (1996-97). "Regulation of adhesion and transendothelial migration of natural killer cells." Natural Immunity **15**(2-3): 107-16.
- Aloisi, F., Ria, F., Adorini, L. (2000). "Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes." Immunology Today **21**: 141-147.
- Alvir, J., Lieberman, JA., Safferman, AZ., Schwimmer, JL., Schaaf, JA., (1993). "Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States." New England Journal of Medicine. **329**: 162-7.
- Ananth, J., Mimi, K., (1973). "Chlorpromazine-induced systemic lupus erythematosus." Canadian Medical Association Journal **108**: 680.
- Andus, K. L., Gordon, M.A. (1982). "Tricyclic antidepressant effects on the murine lymphocyte mitogen response." Journal of Immunopharmacology **4**: 13-27.
- Archelos, J., Previtali, S.C., Hartung, H.P. (1999). "The role of integrins in immune-mediated diseases of the nervous system." Trends in Neurosciences **22**: 30-38.
- Arolt, V., Rothermundt, M., Wandinger, K.P., & Kirchner, H. (2000). "Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment." Molecular Psychiatry **5**: 150-158.
- Ashwell, J. D., Klausner, R.D. (1990). "Genetic and mutational analysis of the T-cell antigen receptor." Annual Review of Immunology **8**: 139-167.
- Baker, G. A., Santalo, R., Blumenstein, J., (1977). "Effect of psychotropic agents upon the blastogenetic

response of human T-lymphocytes." Biological Psychiatry **12**: 159-69.

Bancherau, J., Rousset, F. (1992). "Human B lymphocytes: phenotype, proliferation, and differentiation." Advances in Immunology **52**: 125-262.

Baron, J., Madri, J., Ruddle, N., Hashiam, G., Janeway, C. (1993a). "Surface expression of  $\alpha 4$  integrin by CD4 T cells is required for their entry into brain parenchyma." Journal of Experimental Medicine **177**: 57-68.

Baron, J. L., Madri, J.A., Ruddle, N.H., Hasim, G., Janeway, C.A. (1993b). "Surface expression of  $\alpha 4$  integrin by CD4 T cells is required for their entry into brain parenchyma." Journal of Experimental Medicine **177**: 57-68.

Bartova, L., Rajcani, J., Pogady, J. (1987). "Herpes simplex antibodies in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients." Acta Virologica **31**: 443-446.

Bebo, B. F., Jr., E., Zelinka-Vincent, E., Adamus, G., Amundson, D., Vandebark, A.A., Offner, H., (1998). "Gonadal hormones influence the immune response to PLP 139-151 and the clinical course of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis." Journal of Neuroimmunology **84**: 122.

Bebo, B. F. J., Schuster, C., Vandebark, A.A., Offner, H., (1999). "Androgens alter the cytokine profile and reduce encephalogenicity of myelin-reactive T cells." Journal of Immunology **162**: 35.

Bechter, K., Herzog, S., Schüttler, R. (1989). "Die Borna'sche Erkrankung - wahrscheinlich eine menschliche Krankheit." Biologische Psychiatrie. Stuttgart: Thieme: 17-21.

Bergemann, N., Ehrig, C., Diebold, K., Mundt, C., von Einsiedel, R., (1999). "Asymptomatic pancreatitis associated with clozapine." Pharmacopsychiatry **32**: 78-80.

Bevilacqua, M. P. (1993). "Endothelial-leucocyte adhesion molecules." Annual Review of Immunology **11**: 767-804.

Bianchi, G., Sironi, M., Ghibaudi, E., Selvaggini, C., Elices, M., Allavena, P., Mantovani, A., (1993). "Migration of natural killer cells across endothelial cell monolayers." Journal of Immunology **151**: 5135-5144.

Bierer, B. E., Sleckman, B.P., Ratnofsky, S.E., Burakoff, S.J. (1989). "The biologic roles of CD2, CD4 and CD8 in T-cell activation." Annual Review of Immunology **7**: 579-600.

Birmaher, B., Rabin, B.S., Garcia, M.R., Jain, U., Whiteside, T.L., Williamson, D.E., al-Shabbout, M., Nelson, B.C., Dahl, R.E., Ryan, N.D. (1994). "Cellular immunity in depressed, conduct disorder, and normal adolescents; role of adverse life events." Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry **33**: 671-678.

Biron, C. A. (1997). "Activation and function of natural killer cell responses during viral infection." Curr. Opin. Immunol. **9**: 24-34.

Bleeker, M., Netea, M.G., Kullberg, B.J., van der Ven-Jongekrijg, J., van der Meer J.W.M., (1997). "The Effects of dexamethasone and chlorpromazine on tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-10 in human volunteers." Immunology **91**: 548-52.

Bloom, B. R., Salgame, P., Diamond, B. (1992). "Revisiting and revising suppressor T cells." Immunology Today **13**: 131-136.

Bolton, S. J., Anthony, D.C., Perry, V.H. (1998). "Loss of the tight junction proteins occludin and zonula occludens-1 from cerebral vascular endothelium during neutrophil-induced blood-brain barrier breakdown in vivo." Neuroscience **86**: 1245-1257.

Bortz, J. (1999). Statistik für Sozialwissenschaftler, Springer.

Boukhris, W., Kouassi, E., Revillard, J.P. (1988). "Differential effect of mixed D1/D2 and selective D2 dopaminergic antagonists on mouse T and B lymphocyte proliferation and interleukin production in vitro."

Immunopharmacology and Immunotoxicology **10**: 501-12.

Bresnihan, H., Jasin, H.E. (1977). "Suppressor function of peripheral blood mononuclear cells in normal individuals and in patients with systemic lupus erythematosus." Journal of Clinical Investigation **59**: 106-16.

Brown, A., K. (2001). "Factors modifying the migration of lymphocytes across the blood-brain barrier." International Immunopharmacology **1**: 2043-2062.

Brömel, T., Blum, W.F., Ziegler, A., Schulz, E., Bender, M., Fleischhaker, C., Remschmidt, H., Krieg, J.C., Hebebrand, J., (1998). "Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy." Molecular Psychiatry **3**: 76-80.

Bruce, L. C. P. (1903). "Clinical and experimental observations on catatonia." Journal of Mental Science **49**: 614-628.

Butterworth, M., McClellan, B., Allansmith, M. (1967). "Influence of sex on immunoglobulin levels." Nature **214**: 1224-1225.

Cannon, J. G., Pierre, B., A., St. (1997). "Gender differences in host defense mechanisms." Journal of Psychiatric Research **31**: 99-113.

Carding, S. R., Egan, P.J. (2002). "Gammadelta T cells: functional plasticity and heterogeneity." Nature reviews immunology **2**: 336-45.

Caruso, C., Candore, G., Cigna, D. (1993). "Biological significance of soluble Il-2 receptor." Mediators of Inflammation **2**: 3-21.

Cazzullo, C. L., Scarone, S., Grassi, B., Vismara, C., Trabattoni, D., Clerici, M., & Clerici, M. (1998). "Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behavior." Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry **22**: 947-957.

Cerulli, T. (1999). "Clozapine-associated pancreatitis." Harvard Review of Psychiatry **7**: 61-3.

Chen, Y., Kuchroo, V.K., Inobe, J. (1994). "Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis." Science **265**: 1237-1240.

Chen, C., Chiu, Y.L., Wie, F.C., Koong, F.J., Liu, H.C., Shaw, C.K., Hwu, H.G., Hsiao, K.J. (1999). "High prevalence of Borna virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan." Molecular Psychiatry **4**: 33-38.

Chiricolo, M., Morini, M.C., Mancini, R., Beltrandi, E., Belletti, D., Conte, R., (1995). "Cell adhesion molecules CD11a and CD18 in blood monocytes in old age and the consequences for immunological dysfunction." Gerontology **41**: 227-34.

Cid, M. C., Kleinmann, H.K., Grant, D.S., Schnaper, H.W., Fauci, A.S., Hoffmann, G.S., (1994). "Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule type 1, and vascular cell adhesion molecule type 1." Journal of Clinical Investigation. **93**: 17-25.

Clauss, G., Ebner, H., (1971). Grundlagen der Statistik. Frankfurt a. Main, Deutsch.

Cohen, M. S., Britigan, B.E., French, M., Bean, K., (1987). "Preliminary observations on lactoferrin secretion in human vaginal mucus: variation during the menstrual cycle, evidence of hormonal regulation, and implications for infection with Neisseria gonorrhoeae." American Journal of Obstetrics and Gynecology **157**: 1122-1125.

control, C. f. d. (1992). "Mortality patterns - United States." Morbidity and Mortality Weekly Report **41**: 121-124.

Cossarizza, A., Ortolani, C., Monti, D., Franceschi, C., (1997). "Cytometric analysis of immunosenescence."

Cytometry **27**: 297-313.

Cossarizza A., O., C., Paganelli, R., et al. (1996). "CD45 isoforms expression on CD4+ and CD8+ T cells throughout life, from newborns to centenarians: Implications for T cell memory." Mechanisms of Ageing and Development **86**: 173-195.

Cua, D. J., Hinton, D.R., Stohlman, S.A., (1995). "Self-antigen-induced Th2 responses in experimental allergic encephalomyelitis (EAE)-resistant mice: Th2-mediated suppression of autoimmune disease." Journal of Immunology **155**: 4052.

Cush, J. J., Lipsky, P.E., (1988). "Phenotypic analysis of synovial tissue and peripheral blood lymphocytes isolated from patients with rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **31**: 1230-1238.

Cush, J. J., Pietschmann, P., Oppenheimer-Marks, N., Lipsky, P.E., (1992). "The intrinsic migratory capacity of memory t cells contributes to their accumulation in rheumatoid synovium." Arthritis Rheum **35**: 1434-1444.

Dalal, M., S., Kim, and Voskuhl, R.R., (1997). "Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in the autoantigen-specific T lymphocyte response." J. Immunol. **159**: 3.

Dameshek, W. (1930). "White blood cells in dementia praecox and dementia paralytica." Archives of Neurology and Psychiatry **24**: 855.

Darzynkiewicz, Z., Crissman, H.A., (1990). "Flow cytometry." Methods in cell biology **33**.

De Martinis, M., Modesti, M., Profeta, V.F., Tullio, M., Loreto, M.F., Ginaldi, L., Quaglino, D., (2000). "CD50 and CD62L adhesion receptor expression on naive (CD45RA+) and Memory (CD45RO+) T Lymphocytes in the Elderly." Pathobiology **68**: 245-250.

De Martinis, M., Modesti, M., Loreto, M.F., Quaglino, D., Ginaldi, L., (2000). "Adhesion molecules on peripheral blood lymphocyte subpopulations in the elderly." Life Sciences **68**: 139-151.

De Vries, H., Moor, A., Blom-Roosemalen, M., de Broer, A., Breimer, D., van Berkel, T., Kuiper, J. (1994). "Lymphocyte adhesion to brain capillary endothelial cells in vitro." Journal of Neuroimmunology **52**: 1-8.

Delank, H. W. (1994). Neurologie, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart.

DeLisi, L. E., Goodman, S., Neckers, L.M., (1982). "An Analysis of lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients." Biological Psychiatry **17**: 1003-1009.

DeLisi, L. E., Smith, S.B., Hamovit, J.R., Maxwell, M.E., Goldin, L.R., Dingman, C.W., Gerson, E.S. (1986). "Herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus antibody titers in sera from schizophrenic patients." Psychological Medicine **16**: 757-763.

Dubois; EL., T., E., Wonka, RA., (1972). "Chlorpromazine-induced systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature." Journal of the American Medical Association, **221**: 595-6.

Duncalf, C. M., Kent, J.N.G., Harbord, M. (1989). "Subacute sclerosing panencephalitis presenting as schizophreniform psychosis." The British Journal of Psychiatry **155**: 557-559.

Dutton, R. W., Bradley, L.M., Swain, S.L. (1998). "T cell memory." Annual Review of Immunology **16**: 201-223.

Edelman, G. M. (1983). "Cell adhesion molecules." Science **219**: 450-457.

Ellison, M. D., Krieg, R.J., Povlishock, J.T. (1990). "Differential central nervous responses following single and multiple recombinant interleukin-2 infusions." Journal of Neuroimmunology **28**: 259-260.

Empl, M., Sostak, P., Breckner, M., Riedel, M., Müller, N., Gruber, R., Forderreuther, S., Straube, A. (1999).

“T-cell subsets and expression of integrins in peripheral blood of patients with migraine.” Cephalalgia **19**: 713-7.

Erroi, A., Fantuzzi, G., Demitri, MT., Echtenacher, B., Gnocchi, P., Isetta, A., Ghezzi, P., (1995). “Protective effect of Chlorpromazin in TNF-mediated hapten-induced irritant reaction.” European Cytokine Network **6**: 55-7.

Fabry, Z., Waldschmidt, M.M., Hendrickson, D., Keiner, J., Love-Homann, L., Takei, F., Hart, M.N. (1992). “Adhesion molekules on murine brain microvascular endothelial cells: expression and regulation of ICAM-1 and Lgp 55.” Journal of Neuroimmunology **36**: 1-11.

Fabry, Z., Raine, C.S., Hart, M.N. (1994). “Nervous tissue as an immune compartment: the dialect of the immune response in the CNS.” Immunology Today **15**: 218-224.

Faissner, A., Teplow, D.B., Kübler, G., Kinzel, V., Schachner, M. (1985). “Biosynthesis and membrane topography of the neural cell adhesion molecule L1.” EMBO Journal **4**: 3105-3113.

Faldyna, M., Levá, L., Knötigova, P., Toman, M., (2001). “Lymphocyte subsets in peripheral blood of dogs - a flow cytometric study.” Veterinary Immunology and Immunopathology **82**: 23-37.

Felgenhauer, K. (1990). “Psychiatrc disorders in the encephalitic form of multiple sclerosis.” Journal of Neurology **736**: 11-18.

Ferguson, R. M., Schmidtke, J.R., Simmons, R.L. (1978). “Effect of psychoactive drugs on in vitro lymphocyte activation.” In: Bergsma D. Goldstein AL. editors. Birth defects XIV **5**: 379-404.

Fessel, W. J. (1963). “The "antibrain" factors in psychiatric patients` sera.” Archives of General Psychiatry **8**: 614-621.

Fischer, R., Teller, E., (1959). “Clinical experience with ataractic therapy in tuberculous psychiatric patients. Diseases of the Chest.” Diseases of the Chest **35**: 134-9.

Frenzel, K. H., Müller, N., Schwarz, M., (1995). “Expression of T-gammadelta receptor antigens in human nervous tissue.” NeuroImmunoModulation **2**: 115-120.

Fukuda, R., Sasaki, T., Kunugi, H., Nanko, S. (1999). “No changes in paired viral antibody titers during the course of acute schizophrenia.” Neuropsychobiology **40**: 57-62.

Galea, P., Brezinschek, R., Lipsky, P.E., (1994). “Phenotypic characterization of CD4-/alphabetaTCR+ and gammadeltaTCR+ T cells with a transendothelial migratory capacity.” Journal of Immunology **153**: 529-542.

Gallien, M., Schnetzler, J.P., Morin, J. (1977). “Antinuclear antibodies and lupus cells in 600 hospitalized phenothiazin treated patients.” Annales medico-psychologiques **1**: 237-48.

Ganguli, R., Rabin, B.S. (1989). “Increased serum interleukin 2 receptor concentration in schizophrenic and brain damaged subjects.” Archives of General Psychiatry **46**: 292.

Ganguli, R., Yang, Z., Shurin, G., Chengappa, R., Brar, J.S., Gubbi,A.V., Rabin, B.S. (1994). “Serum Interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness.” Psychiatry Research **51**: 1-10.

Gaughran, F., Neill, E. O., Cole, M., Collins, K., Daly, R. J., Shanahan, F. (1998). “Increased soluble interleukin 2 receptor levels in schizophrenia.” Schizophrenia Research **29**: 263-267.

Geiger, H., Finkelstein, BA (1954). “Largactil in the treatment of tuberculosis.” Schweizerische Medizinische Wochenschrift **84**: 1063-4.

Ginaldi, L., De Martinis, M., Modesti, M., Loreto, F., Corsi, M., P., Quaglino, D., (2000). “Immunophenotypical Changes of T lymphocytes in the elderly.” Gerontology **46**: 242-248.

- Gismondi, A., Jacobelli, J., Strippoli, R., Mainiero, F., Soriani, A., Cifaldi, L., Piccoli, M., Frati, L., Santoni, A., (2003). "Proline-rich tyrosine kinase 2 and rac activation by chemokine and integrin receptors controls nk cell transendothelial migration." The Journal of Immunology **170**: 3065-3073.
- Gloor, S. M., Wachtel, M., Bollinger, M.F., Ishihara, H., Landmann, R., Frei, K. (2001). "Molecular and cellular permeability control at the blood-brain barrier." Brain Research Reviews **36**: 258-264.
- Goldstein, A. L., Rossio, J., Kolyaskina, G.L. et al (1980). "Immunological components in schizophrenia." In: Baxter C. Melnechuk T. editors Perspectives in schizophrenia research. New York: Raven Press: 249-62.
- Goldstein, G. W., Betz, A.L. (1986). "Die Blut-Hirn-Schranke." Spektrum der Wissenschaft **Nov. 1986**: 82-91.
- Gonzales-Amaro, R., Sacher-Madrid, F. (1999). "Cell adhesion molecules: selectins and integrins." Critical Review in Immunology **19**: 389-429.
- Goridis, C., Hirn, M., Langley, O.K., Ghandour, S., Gambos, G., (1983). "Brain surface glycoproteins identified by monoclonal antibodies." Progress in Brain Research **58**: 201-208.
- Gottlieb-Stamatsky, T., zonis, J., Arlazoroff, A. (1981). "Antibodies to Epstein-barr virus, herpes-simplex type 1, cytomegalovirus and measles virus in psychiatric patients." Archives of Virology **67**: 333-339.
- Greely, E. H., Kealy, R.D., Ballam, J.M., Lawler, D.F., Segre, M., (1996). "The influence of age in the canine immune system." Veterinary Immunology and Immunopathology **55**: 1-10.
- Grubeck-Loebenstien, B. (1997). "Changes in the aging immune system." Biologicals **25**(2): 205-8.
- Gruber, R., Hadjamu, M., Riedel, M., Schwarz, M., Primbs, J., Ackenheil, M., Müller, N., (1997). "CD8+ memory T-lymphocytes (CD45RO+) are elevated in unmedicated schizophrenic patients while CD4+CD45RO+ and CD4+HLADR+ T-cells increase during treatment with neuroleptics." American Journal of Psychiatry.
- Guidotti, L. C., Ando, K., Hobbs, M.V., Ishikawa, T., Runkel, L., Schreiber, R.D., Chisari, F.V. (1994). "Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a noncytolytic mechanism in transgenic mice." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **91**: 3764-3768.
- Haack, M., Hinze-Selch, D., Fenzel, T., Kraus, T., Kühn, M., Schuld, A., Pollmächer, T. (1999). "Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: Effects of confounding factors and diagnosis." Journal of Psychiatric Research **33**: 407-418.
- Haas, W., Pereira, P., Tonagawa, S. (1993). "Gamma/delta cells." Annual Reviews of Immunology **11**: 637-686.
- Hall, H., Vorherr, T., Schachner, M. (1995). "Characterization of a 21 amino acid peptide derived from the G2 domain of the laminin alpha1 chain that is involved in HNK-1 carbohydrate mediated cell adhesion." Glycobiology **5**: 435-441.
- Hall, H., Carbonetto, S., Schachner, M. (1997). "L1/HNK-1 Carbohydrate- and beta1 Integrin-Dependent Neural Cell Adhesion to Laminin-1." Journal of Neurochemistry **68**: 544-553.
- Hall, H., Deutzmann, R., Timpl, R., Vaughan, L., Schmitz, B., Schachner, M., (1997b). "HNK-1 carbohydrate-mediated cell adhesion to laminin-1 is different from heparin-mediated and sulfatide-mediated cell adhesion." European Journal of Biochemistry **246**: 233-242.
- Hampel, H., Mueller-Spahn, F., Berger, C., Haberl, A., Ackenheil, M., Hock, C. (1995). "Evidence of blood-cerebrospinal fluid-barrier impairment in a subgroup of patients with dementia of the Alzheimer type and major depression: a possible indicator for immunoactivation." Dementia **6**: 348-54.
- Havlicek, L., L., Peterson, N., L., (1977). "Effect of the violation of assumptions upon significance levels of the Pearson r." Psychological Bulletin **84**: 373-377.
- Heath, R. G., Krupp, I.M. (1967). "Schizophrenia as an immunologic disorder. Demonstration of antibrain



globulins by fluorescent antibody techniques." Archives of General Psychiatry **39**: 82-87.

Hemler, M. E. (1990). "VLA proteins in the integrin family: structure and functions, and their role on leukocytes." Annual Review of Immunology **8**: 365-400.

Henneberg, A., Riedl, B., Dumke, H.O. (1990). "T-lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients." European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience **239**: 283-4.

Henneberg, A. E., Horter, S., Ruffert, S. (1994). "Increased prevalence of antibrain antibodies in sera from schizophrenic patients." Schizophrenia Research **14**: 15-22.

Herbermann, R. B., Reynolds, C.W., Ortaldo, J. (1986). "Mechanisms of cytotoxicity by natural killer cells." Annual Review of Immunology **4**: 651-680.

Herbert, T. B. C., S. (1993). "Depression and Immunity - A meta-analytic review." Psychological Bulletin **113**: 472-486.

Héry, C., Sébire, G., Peudener, S., Tardieu, M., (1995). "Adhesion to human neurons and astrocytes of monocytes: the role of interaction of CD3 and ICAM-1 and modulating by cytokines." Journal of Neuroimmunology **57**: 101-109.

Hinze-Selch, D., Becker, E.W., Stein, G.M., Berg, P.A., Mullington, J., Holsboer, F., Pollmächer, T., (1998). "Effects of clozapine on in vitro immune parameters - a longitudinal study in clozapine treated schizophrenic patients." Neuropsychopharmacology **19**: 114-22.

Hinze-Selch, D., Deuschle, M., Weber, B., Heuser, I., Pollmächer, T., (2000a). "Effect of coadministration of clozapine and fluvoxamine versus clozapine monotherapie on blood cell counts, plasma levels of cytokines and body weight." Psychopharmacology (Berl) **149**: 163-9.

Hinze-Selch, D., Schuld, A., Kraus, T., Kühn, M., Uhr, M., Haack, M., Pollmächer, T., (2000b). "Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine." Neuropsychopharmacology **23**: 13-19.

Hinze-Selch, D., Pollmächer, T., (2001). "In vitro cytokine secretion in individuals with schizophrenia: Results, confounding factors and implications for further research." Brain, Behavior and immunity **15**: 282-318.

Hirata-Hibi, M., Higashi, S., Tachibana, T., et al (1982). "Stimulated lymphocytes in schizophrenia." Archives of General Psychiatry **39**: 82-7.

Hodgson, H., Wand IR, Isselbacher, KJ. (1978). "Alteration in suppressor cell activity in chronic active hepatitis." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **75**: 1549-53.

Hoffmann-Fezer, G., Thum, J., Ackley, C., Herbold, M., Mysliwicz, J., Thefeld, S., Hartmann, K., Kraft, W., (1992). "Decline in CD4+ cell numbers in cats with naturally acquired feline immunodeficiency virus infection." Journal of Virology **66**: 1484-1488.

Huber, J. D., Egleton, R.D., Davis, T.P. (2001). "Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier." Trend in Neurosciences **24**(12): 719-725.

Hynes, R. O. (1992). "Integrins: Versatility, modulation and signaling in cell adhesion." Cell **69**: 11-25.

Ikeda, K., Hirano, M., Orita, A., Takeuchi, M., (1997). "Chlorpromazine inhibits concanavalin A-induced liver injury independently of cytokine modulation." Immunology Letters **55**: 127-331.

Imai, T., Hieshima, K., Haskell, C., Baba, M., Nagira, M., Nishimura, M., Kakizaki, M., Takagi, S., Nomiyama, H., Schall, T.J., (1997). "Identification and molecular characterization of Fractalkine/CX3CL1 receptor CX3CR1 which mediates both leukocyte migration and adhesion." Cell **91**: 521-530.

Inngjerdigen, M., Damaj, B., Maghazachi, A., (2001). "Expression and regulation of chemokine receptors in

human natural killer cells." Blood **97**: 367-375.

Irwin, M. R., Smith, T.L., Gillin, C. (1987). "Reduced natural killer cytotoxicity in depressed patients." Life Sciences **41**: 2127-33.

Irwin, M. R., Patterson, T., Smith, T.L. (1990). "Reduction of immune function in life stress and depression." Biological Psychiatry **27**: 22-30.

Irwin, M., Caldwell, C., Smith, T.L., Brown, S., Schuckit, M.A., Gillin, J.C. (1990a). "Major depressive disorder, alcoholism, and reduced natural killer cell cytotoxicity: Role of severity of depressive symptoms and alcohol consumption." Archives of General Psychiatry **47**: 713-719.

Irwin, M., Patterson, T.L., Smith, T.L., Caldwell, C., Brown, S.A., Gillin, J.C., Grant, I., (1990b). "Reduction of immune function in life stress and depression." Biological Psychiatry **27**: 22-30.

Irwin, M. (1999). Immune correlates of depression. Cytokines, stress and depression. R. Dantzer. New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers: 1-73.

Jorgensen, J. L., Reay, P.A., Ehrlich, E.W., Davis, M. (1992). "Molecular components of T-cell recognition." Annual Review of Immunology **10**: 835-873.

Katsetos, C. D., Fincke, J.E., Legido, A., Lischner, H.W., de Chadarevain, J.P., Kaye, E.M., Platsoucas, C.D., Oleszak, E.L. (1999). "Angiocentric CD3 (+) T-cell infiltrates in human immunodeficiency virus type associated central nervous system disease in children." Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology **6**: 105-14.

Kendall, M. G., Stuart, A., (1969). The advanced theory of statistics. London, Griffin.

Kent, S., Bluthé, R-M., Kelley, K.W., Dantzer, R. (1992). "Sickness behavior as a new target for drug development." Trends Pharmacological Sciences **13**: 24-28.

Keszthelyi, E., Karlick, S., Hyduk, S., Rice, G., Gordon, G., et al. (1996). "Evidence for a prolonged role of  $\alpha 4$  integrin throughout active experimental allergic encephalomyelitis." Neurology **47**: 1053-1059.

Killian, J., Kerr, K., Lawrence, C., Celermajer, D.S., (1999). "Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine." Lancet **354**: 1841-5.

Kim, Y. K., Lee, M. S., Suh, K.Y. (1998). "Decreased interleucine-2 production in Korean schizophrenic patients." Biological Psychiatry **43**: 701-704.

Kincade, P. W., Medina, K.L., Smithson, G., (1994). "Sex hormones as negative regulators of lymphopoiesis." Immunological Reviews **137**: 119-134.

Knowels, M., Sanders, M., McClelland, H.A. (1970). "The Effects of phenothiazine therapy on lymphocyte transformation in schizophrenia." Acta Psychiatrica Scandinavia **46**: 64-70.

Kohl, S., Sigouroudina, M., Engleman, E.G., (1999). "Adhesion defects of antibody-mediated target cell binding of neonatal natural killer cells." Pediatric Research **46**(6): 755-759.

Kolyaskina, G. G., Burbaeva, O.A., Tsutsulkovskaya, M.Ya. (1999). "Circulating immune complexes and autoantibodies in schizophrenia." Schizophrenia Research **36**: 106.

Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Hinze-Selch, D., Kühn, M., Uhr, M., Pollmächer, T., (1999). "Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs." American Journal of Psychiatry **156**: 312-4.

Kronfol, Z., Nair, M., Goodson, J. (1989). "Natural killer cell activity in depressive illness: preliminary report." Biological Psychiatry **26**: 753-6.

Krüger, K. W. (1984). "Lupus erythematoses und Zentralnervensystem." Nervenarzt **55**: 165-172.

- Kupfer, A., Singer, S.J. (1989). "Cell biology of cytotoxic and helper T-cell functions." Annual Review of Immunology **1989**: 309-337.
- Kurtz, G., Müller, N. (1994). "The antiphospholipid syndrome and psychosis." American Journal of Psychiatry **151**: 1841-1842.
- Larson, R. S., Springer, T.A. (1990). "Structure and function of leukocyte integrins." Immunological Reviews **114**: 181-217.
- Lehmann-Facius, H. (1939). "Serologisch-analytische Versuche mit Liquores und Seren von Schizophrenen." Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und ihre Grenzgebiete **110**: 232-243.
- Leibovici, L., Alpert, G., Kalter-Leibovici, O., Danon, Y.L., (1989). "Risk factors for recurrence of symptomatic urinary tract infection in young women." Israel Journal of Medical Science **25**: 110-111.
- Leykin, I., Mayer, R., Shinitzky, M., (1997). "Short and long-term immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol." Immunopharmacology **37**: 75-86.
- Licinio, J., Seibyl, J.P., Altemus, M., Charney, D.S., Krystal, J.H., (1993). "Elevated levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenics." American Journal of Psychiatry **150**: 1408-1410.
- Lieb, K., Vaith, P., Berger, M., Bauer, J. (1997). "Immunologische Systemerkrankungen als Differentialdiagnose in der Psychiatrie." Nervenarzt **68**: 696-707.
- Lin, A., Kenis, G., Bignotti, S., Tura, G. J. B., De Jong, R., Bosmans, E., Piolo, R., Altamura, C., Scharpe, S., Maes, M. (1998). "The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: Increased serum interleukin-6." Schizophrenia Research **32**: 9-15.
- Linton, P. J., Haynes, L., Tsui, L., Zhang, X., Swain, S., (1997). "From naive to effector - alterations with aging." Immunological Reviews **160**: 9-18.
- Liva, S. M., Voskuhl, R.R., (2001). "Testosterone acts directly on CD4+ T lymphocytes to increase IL-10 production." The Journal of Immunology **167**: 2060-2067.
- Lou, J., Choffon, M., Juillard, C., Donati, Y., Mili, N., Siegrist, C.A., Grau, G.E. (1997). "Brain microvascular endothelial cells and leukocytes derived from patients with multiple sclerosis exhibit increased adhesion capacity." Neuroreport **8**: 629-633.
- Maccagnani, G. (1959). "Pharmacotherapy in tubercular schizophrenics." In: Cline N., editor. Psychopharmacology Frontiers. Boston: Little Brown: 145-7.
- Mackay, C. R. (1991). "T cell memory: the connection between function, phenotype and migration pathway." Immunology Today **12**: 189-192.
- Maes, M., Bosmans, E., Vandervorst, C., et al (1991). "Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production." Acta Psychiatrica Scandinavica **84**: 379-86.
- Maes, M., Lambrechts, J., Bosmans, E., Jacobs, J., Suy, E., Vandervorst, C., de Jonckheere, C., Minner, B., & Raus, J. (1992). "Evidence for systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining." Psychological Medicine **22**: 45-53.
- Maes, M., Scharpe, S., Meltzer, H.Y., et al (1993). "Relationship between interleukin-6 activity, acute phase proteins and HPA axis function in severe depression." Psychiatry Research **49**: 11-27.
- Maes, M., Meltzer, H.Y., Bosmans, E. (1994). "Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine." Acta Psychiatrica Scandinavica **89**: 346-351.
- Maes, M., Smith, R., Scharpe, S. (1995). "The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression ."

Psychoneuroendocrinology **20**: 111-6.

Maes, M., Bosmans, E., Ranjan, R., Vandoolaeghe, E., Meltzer, H.Y., De Ley, M., Berghmans, R., Stans, G., & Desnyder, R. (1996). "Lower plasma CC16, a natural anti-inflammatory protein, and increased plasma interleukin-1 receptor antagonist in schizophrenia: effects of antipsychotic drugs." Schizophrenia Research **21**: 39-50.

Maes, M., Bosmans, E., Kenis, G., DeJong, R., Smith, R.S., Meltzer, H.Y., (1997). "In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia." Schizophrenia Research **26**: 221-5.

Mayer, B., Funke, I., Seed, B. (1990). "Expression of the CD6+ T-lymphocyte differentiation antigen in normal brain." Journal of Neuroimmunology **29**: 193-202.

McAllister, C. G., Rapaport, M.H., Pickar, D. (1989). "Increased number of CD5+ B-Lymphocytes in schizophrenic patients." Archives of General Psychiatry **46**: 890-4.

McAllister, C. G., Rapaport, M.H., Pickar, D. (1989b). "Effects of short-term administration of antipsychotic drugs on lymphocyte subsets in schizophrenic patients." Archives of General Psychiatry **46**: 890-1.

McAllister, C. G., van Kammen, D.P., Rehn, T.J., Miller, A.L., Gurklis, J., Kelley, M.E., Yao, J., Peters, J.L. (1995). "Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status." American Journal of Psychiatry **152**: 1291-1297.

Miceli, M. C., Parnes, J.R. (1993). "The role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation." Annual Review of Immunology **53**: 59-122.

Miller, A. H., Asnis, G.M., Van Praag H.M. et al (1986). "The influence of desmethylimipramine on natural killer cell activity." Psychiatry Research **19**: 9-15.

Miller, A. H., Lackner, C. (1989). "Tricyclic antidepressants and immunity." In: Miller AH editor. Depressive disorders and immunity. Washington: American Psychiatric Press.: 85-103.

Miller, R. A. (1996). "The aging immune system: primer and prospectus." Science **273**: 70-74.

Molnar, J., Mandi, Y., Regely, K., Tarnoky, K., Nakamura, M.J., (1992). "Inhibition of biological effects of endotoxins by phenothiazines." In Vivo **6**: 205-9.

Monteleone, P., Fabrazzo, M., Tortorella, M. M. (1997). "Plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in chronic schizophrenia: Effects of clozapine treatment." Psychiatry Research **71**: 11-17.

Mosmann, T. R., Coffman, R.L. (1989). "Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper t cells." Advances in Immunology **46**: 111-147.

Muraguchi, A., Hirano, T., Tang, B., Matsuda, T., Horii, Y., Nakajima, K., Kishimoto, T. (1988). "The essential role of B-cell stimulating factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B-cells." Journal of Experimental Medicine **167**: 332-344.

Müller, N., Ackenheil, M., Eckstein, R. (1987). "Reduced suppressor cell function in psychiatric patients." Annals of the New York Academy of Science **496**: 689-690.

Müller, N., Ackenheil, M., Hofschuster, E. (1991). "Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic therapy." Psychiatry Research **37**: 147-160.

Müller, N., Gizycki-Nienhaus, B., Günther, W. (1992). "Depression as possible cerebral manifestation of scleroderma: immunological findings in serum and CSF." Biological Psychiatry **31**: 1151-1156.

Müller, N., Gizycki-Nienhaus, B., Botschev, C. (1993). "Cerebral involvement of scleroderma presenting as schizophrenia-like psychosis." Schizophrenia Research **10**: 179-181.

- Müller, N., Ackenheil, M., Hofschuster, E. (1993b). "Cellular immunity, HLA-class I system, and family history of psychiatric disorder in endogenous psychoses." Psychiatry Research **48**: 201-217.
- Müller, N., Hofschuster, E., Ackenheil, M., et al (1993c). "Investigations of the cellular immunity during depression and free interval: evidence for an immune activation in affective psychosis." Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry **17**: 713-30.
- Müller, N., Frenzel, K-H., Schwarz, M. (1994). "Expression of human heat-shock protein 70 antigens and gamma-delta T-cell receptor antigens in human central nervous tissue." Annals of the New York Academy of Science **471**: 305-315.
- Müller, N., Ackenheil, M. (1995). "Immunoglobulin and albumin contents of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: The relationship to negative symptomatology." Schizophrenia Research **14**: 223-228.
- Müller, N. (1995b). "Psychoneuroimmunology; Implications for the Drug Treatment of Psychiatric Disorders." CNS Drugs **4**: 125-140.
- Müller, N., Ackenheil, M. (1997). "Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the cns: Implications for psychiatric disorders." Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry **22**: 1-33.
- Müller, N. (1997b). "Die Rolle des Zytokinnetzwerks im ZNS und psychische Störungen." Nervenarzt **68**: 11-20.
- Müller, N., Empl, M., Riedel, M., Schwarz, M., Ackenheil, M. (1997c). "Neuroleptic treatment increases soluble IL-2 receptors and decreases soluble IL-6 receptors in schizophrenia." European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience **247**: 308-313.
- Müller, N., Dobmeier, P., Empl, M., Riedel, M., Schwarz, M., Ackenheil, M. (1997d). "Soluble IL-6 receptors in the serum and cerebrospinal fluid of paranoid schizophrenic patients." European Psychiatry **12**: 294-299.
- Müller, N., Schlesinger, B.C., Hadjamu, M., Riedel, M., Schwarz, M., Ackenheil, M., Wank, R., Gruber, R. (1998). "Increased frequency of CD8 positive gamma/delta T-lymphocytes in unmedicated schizophrenic patients: relation to impairment of the blood-brain barrier and HLA-DPA\*02011." Schizophrenia Research **32**: 69-71.
- Müller, N., Riedel, M., Hadjamu, M., Schwarz, M.J., Ackenheil, M., Gruber, R. (1999). "Increase in expression of adhesion molecule receptors on T helper cells during antipsychotic treatment and relationship to blood-brain barrier permeability in schizophrenia." American Journal of Psychiatry **156**: 634-636.
- Nagy, E., Berczi, I., (1994). "Prolactin as an immunomodulatory hormone." Advances in Psychoneuroimmunology: 111-123.
- Naudin, J., Mège, J. L., Azorin, J. M., Dassa, D. (1996). "Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia." Schizophrenia Research **20**: 269-273.
- Naudin, J., Capo, C., Giusano, B., Mege, J. L., & Azorin, J. M. (1997). "A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia." Schizophrenia Research **26**: 227-233.
- Netea, M., Blok, W.L., Kullberg, B.J., Bemelmans, M., Vogels, M.T., Buurman, W.A., van der Meer, J.W., (1995). "Pharmacologic inhibitors of tumor necrosis factor production exert differential effects in lethal endotoxemia and in infection with live microorganisms in mice." Journal of Infectious Diseases **171**: 393-9.
- O'Callaghan, E., Sham, P., Takei, N. (1991). "Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic." Lancet **337**: 1248-1250.
- O'Neil, J. K., Baker, D., Davison, A.N., Allen, S.J., Butter, C., et al. (1993). "Control of immune-mediated disease of the central nervous system with monoclonal (CD4-specific) antibodies." Journal of Neuroimmunology **45**: 1-14.

- Ohtsuka, H., Higuchi, T., Matsuzawa, H., Sato, H., Takahashi, K., Takahashi, J., Yoshino, TO., (1997). "Inhibitory effect on LPS-induced tumor necrosis factor in calves treated with chlorpromazine or pentoxifyline." Journal of veterinary Medical Science 1997 **59**: 1075-7.
- Olf, M. (1999). "Stress, depression and immunity: the role defense and coping styles." Psychiatry Research **85**: 7-15.
- Oppenheimer-Marks, N., Davis, L.S., Bogue, D.T., Ramberg, J., Lipsky, P.E. (1991). "Differential utilisation of ICAM-1 and VCAM-1 during the adhesion and transendothelial migration of human T-lymphocytes." Journal of Immunology **147**: 2913-2921.
- Osmond, D. G. (1993). "The turnover of B-cell populations." Immunology Today **14**: 34-37.
- Owens, T., Sriram, S. (1995). "The immunology of multiple sclerosis and its animal model, experimental allergic encephalomyelitis." Neurologic Clinics **13**: 51.
- Pandey, R. S., Gupta, A.K., Chanturvedi, J.C. (1981). "Autoimmune model of schizophrenia with special reference to antibrain antibodies." Biological Psychiatry **16**: 1123-1136.
- Picker, L. J., Butcher, E.C. (1992). "Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing." Annual Review of Immunology **10**: 561-591.
- Pido-Lopez, J., Imami, N. & Aspinall, R., (2001). "Both age and gender affect thymic output: more recent thymic migrants in females than males as they age." Clinical and Experimental Immunology **125**: 409-413.
- Pietschmann, P., Cush, J., Lipsky, P., Oppenheimer-Marks, N., (1992). "Identification of subsets of human T cells capable of enhanced transendothelial migration." Journal of Immunology **194**: 1170-1178.
- Pisciotta, A. (1969). "Agranulocytosis induced by certain phenothiazin derivatives." Journal of the American Medical Association, **208**: 1862-8.
- Pitzalis, C., Kingsley, G., Murphy, J., Panayi, G., (1987). "Abnormal distribution of helper-inducer and suppressor-inducer T-lymphocyte subsets in the rheumatoid joint." Clinical Immunology and Immunopathology **45**: 252-258.
- Pitzalis, C., Kingsley, G., Haskard, D., Panayi, G., (1988). "The preferential accumulation of T lymphocytes in inflammatory lesions: evidence for regulation by selective endothelial and homotypic adhesion." European Journal of Immunology, **18**: 1397-1404.
- Pober, J. S., R.S., Cotran (1991). "Immunologic interactions of T lymphocytes with vascular endothelium." Advances in Immunology **50**: 261-302.
- Polentarutti, N., Allavena, P., Bianchi, G., Giardina, G., Basile, A., Sozzani, S., Mantovani, A., Introna, M., (1997). "IL-2-regulated expression of monocyte chemotactic protein-1 receptor (CCR2) in human NK cells: characterization of a predominant 3,4-kilobase transcript containing CCR2B and CCR2a sequences." Journal of Immunology, **158**: 2689-2694.
- Pollmächer, T., Hinze-Selch, D., Mullington, J., Holsboer, F., (1995). "Clozapine-induced increase in plasma levels of soluble interleukin-2 receptors." Archives of General Psychiatry **52**: 877-88.
- Pollmächer, T., Hinze-Selch, D., Mullington, J., (1996). "Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels." Journal of Clinical Psychopharmacology **16**: 403-9.
- Pollmächer, T., Fenzel, T., Mullington, J., Hinze-Selch, D., (1997). "The influence of clozapine treatment on plasma granulocyte colony-stimulating (G-CSF) levels." Pharmacopsychiatry **30**: 118-21.
- Pollmächer, T., Haack, M., Schuld, A., Kraus, T., Hinze-Selch, D., (2000). "Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks." Journal of Psychiatric Research **34**: 369-382.

- Printz, D. J., Strauss, D.H., Goetz, R., Sadiq, S., Malaspina, D., Krolewski, J., Gorman, J.M. (1999). "Elevation of CD5+ B lymphocytes in schizophrenia." Biological Psychiatry **46**: 110-118.
- Quagliarello, V., Scheld, W.M. (1992). "Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress." New England Journal of Medicine **17**: 864-872.
- Rabin, B. S., Ganguli, R., Cunnick, J.E. (1988). "The central nervous system - immune system relationship." Clinics in Laboratory Medicine **8**: 253-268.
- Radi, Z. A., Kehrl, M.E., Jr., Ackermann, M.R. (2001). "Cell adhesion molecules, leucocyte trafficking, and strategies to reduce leukocyte infiltration." Journal of Veterinary Internal Medicine **15**: 516-529.
- Rapaport, M. H., Mc Allister, C.G., Pickar, D. (1989). "Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in schizophrenics." Archives of General Psychiatry **46**: 291-2.
- Rapaport, M. H., McAllister, C.G., Kim, Y.S. (1994). "Increased soluble interleukin-2 receptors in Caucasian and Korean schizophrenic patients." Biological Psychiatry **35**: 767-71.
- Rapaport, M. H. I., M. (1996). "Serum soluble interleukin-2 receptors and natural killer cell function in major depression." Communications in Biological Psychiatry **21**: 73-78.
- Rapaport, M. H., McAllister, C.G., Pickar, D., Tamarkin, L., Kirch, D.G., Paul, S.M. (1997). "CSF IL-1 and IL-2 in medicated schizophrenic patients and normal volunteers." Schizophrenia Research **25**: 123-129.
- Raps, A., Abramovich, Y., Assael, M. (1986). "Relation between schizophrenic-like psychosis and Sjögren Syndrom (SS)." The Israel Journal of Psychiatry and Related Science **23**: 321-324.
- Reiber, H., Felgenhauer, K. (1987). "Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system." Clinical Chimica Acta **163**: 319-328.
- Reich, A., Erlwein, O., Niewiesk, S., Ter Meulen, V., Liebert, U.G. (1992). "CD4+ T cells control measles virus infection of the central nervous system." Immunology **76**: 185-191.
- Richt, J. A., Alexander, R.C., Herzog, S., Hooper, D.C., Kean, R., Spitsin, S., Bechter, K., Schuttler, R., Feldmann, H., Heiske, A., Fu, Z.F., Dietzschold, B., Rott, R., Koprowski, H. (1997). "Failure to detect Borna disease virus infection in peripheral blood leukocytes from humans with psychiatric disorders." Journal of Neurovirology **3**: 174-178.
- Romognani, S. (1991). "Human TH1 and TH2 subsets; doubt no more." Immunology Today **12**: 256-257.
- Ros, F. D., Serafini, B., Scognamiglio, P., Di Virgilio, A., Finocchi, L., et al. (2000). "Short-lived immunization site inflammation in self-limited active experimental allergic encephalomyelitis." International Immunology **12**: 711-719.
- Rothermundt, M., Arolt, V., Laedbeater, J., Peters, M., Rudolf, S., & Kirchner, H. (2000). "Cytokine production in unmedicated and treated schizophrenic patients." Neuroreport **11**: 3385-3388.
- Rothermundt, M., Arolt, V., Bayer, T.A. (2001). "Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia." Brain, behavior, and immunity **15**: 319-339.
- Roudebush, R. E., Berry, P.L., Layman, N.K., Butler, L.D., Bryant, H.U., (1991). "Dissociation of immunosuppression by chlorpromazine and trifluoperazine from pharmacologic activities as dopamine antagonists." International Journal of Immunopharmacology **13**: 961-8.
- Rubin, L. A., Nelson, D.L. (1990). "The soluble interleukin-2 receptor: biology, function and clinical." Annals of Internal Medicine **113**: 619-27.
- Salazar-Mather, T. P., Orange, J.S., Biron, C.A., (1998). "Early murine cytomegalovirus infection (MCMV) induces liver natural killer cell inflammation and protection through makrophage inflammatory protein-1alpha-

dependent pathways." Journal of Experimental Medicine **187**: 1-14.

Sansoni, P., Cossarizza, A., Brianti, V., Fagnoni, F., Snelli, G., Monti, D., Marcato, A., Passeri, G., Ortholani, C., Forti, E., Fagiolo, U., Passeri, M., Franceschi, C., (1993). "Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians." Blood **80**: 2767-2773.

Saunders, J. C., Muchmore, E., (1964). "Phenothiazine effect on human antibody synthesis." British Journal of Psychiatry **110**: 84-9.

Sawilowski, S. S., Blair, R.C. (1992). "A more realistic look at the robustness and type II error properties of the t test to departures from population normality." Psychological Bulletin **111**: 352-360.

Schachner, M. (1989). "Families of neural cell adhesion molecules." Ciba Found. Symp. **145**: 156-169.

Schleifer, S. J., Keller, S.E., Meyerson, A.T., et al (1984). "Lymphocyte function in major disorder." Archives of General Psychiatry **41**: 484-6.

Schleifer, S. J., Keller, S.E., Bond, R.N. (1989). "Major depressive disorder and immunity: role of age, sex, severity and hospitalisation." Archives of General Psychiatry **46**: 81-7.

Schleifer, S. J., Keller, S.E., Bartlett, J.A., Eckholdt, H.M., Delaney, B.R. (1996). "Immunity in young adults with major depressive disorder." American Journal of Psychiatry **153**: 477-482.

Schleifer, S. J., Keller, S. E., Bartlett, J. A. (1999). "Depression and Immunity: clinical factors and therapeutic course." Psychiatry Research **85**: 63-69.

Schleuning, M. J., Duggan, M.H., Reem, G.H. (1989). "Inhibition by chlorpromazine of lymphokine-specific mRNA expression in human thymocytes." European Journal of Immunology **19**: 1491-6.

Schleuning, M., Brumme, V., Witmanns, W., (1994). "Inhibition of cyclosporin A/FK506 resistant, lymphokine-induced T-cell activation by phenothiazine derivatives." Nauyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology **350**: 100-3.

Schlitt, M., Lakeman, F.D., Whitley, R.J. (1985). "Psychosis and herpes simplex encephalitis." Southern Medical Journal **78**: 1347-1350.

Schmetterer, L. (1966). Einführung in die mathematische Statistik. Wien, Springer.

Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Hinze-Selch, D., Kühn, M., Pollmächer, T., (2000). "Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors during treatment with olanzapine." Schizophrenia Research **43**: 159-66.

Schwarz, M. J., Riedel, M., Gruber, R., Müller, N., Ackenheil, M. (1998). "Autoantibodies against 60-kDa heat shock protein in schizophrenia." European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience **248**: 282-288.

Scott, P., Trinchieri, G., (1995). "The role of natural killer cells in host-parasite interactions." Current opinion in immunology **7**: 34-40.

Seeger, H. T., Poppy, U. (1991). "Zellzähl- und Differenziergeräte." Praktische Blutzell Diagnostik: 115-61.

Shankar, V., Kao, M., Hamir, A.N., Sheng, H., Koprowski, H., Dietzschold, B. (1992). "Kinetics of virus spread and changes in levels of several cytokine mRNAs in the brain after intranasal infections of rats with Borna disease virus." Journal of Virology **66**: 992-998.

Shapiro, H. M. (1991). "Quantitative immunofluorescence measurements and standards: practical approaches." Clinical Immunology Newsletter **11**: 49-64.

Shih, I. M., Schnaar, R.L., Gearhart, J.D., Kurman, R.J. (1997). "Distribution of cells bearing the HNK-1 epitope in the human placenta." Placenta **18**(8): 667-674.



- Sirota, P., Schild, K., Elizur, A., Djaldetti, M., Fishman, P. (1995). "Increased interleukin-1 and interleukin-3 like activity in schizophrenic patients." Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry **19**: 75-83.
- Smith, R. (1991). "The macrophage theory of depression." Medical Hypotheses **35**: 298-306.
- Song, C., Lin, A.H., Kenis, G., Bosmans, E., Maes, M., (2000). "Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: Enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist." Schizophrenia Research **42**: 157-164.
- Southall, K., Fernando, N., (1999). "Report on rare medical complication on clozapine." Australian & New Zealand Journal of Psychiatry **33**: 122-3.
- Souza, S. S., Castro, F.A., Mendonca, H.C., Palma, P.V.B., Morais, F.R., Ferriani, R.A., Voltarelli, J.C., (2001). "Influence of menstrual cycle on NK activity." Journal of reproductive immunology **50**: 151-159.
- Sperner-Unterweger, B., Barnas, C., Fleischhacker, W.W., Fuchs, D., Meise, U., Reibnegger, G., Wachter, H. (1989). "Is schizophrenia linked to alteration in cellular immunity?" Schizophrenia Research **2**: 417-421.
- Sperner-Unterweger, B., Gaggl, S., Fleischhacker, W., et al (1993). "Effects of clozapine on hematopoiesis and the cytokine system." Biological Psychiatry **34**: 536-43.
- Springer (1990). "Adhesion receptors of the immune system." Nature **346**: 425-434.
- Springer, T. A. (1995). "Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration." Annu. Rev. Physiol. **57**: 827-872.
- Staykova, M., et al. (2000). "Kinetics and polarisation of the membrane expression of cytokine-induced ICAM-1 on rat brain endothelial cells." Journal of Neuropathology and Experimental Neurology **59**: 120-128.
- Stevens, J. R., Langloss, J.M., Albrecht, P. (1984). "A search for cytomegalovirus and herpes viral antigen in brains of schizophrenic patients." Archives of General Psychiatry **41**: 795-801.
- Strasser, A., Teltscher, A., May, B., Sanders, C., Niedermüller, H., (2000). "Age-associated changes in the immune system of German Shepherd dogs." Journal of Veterinary Medicine **47**: 181-192.
- Strohlawetz, P., Kolussi, T., Jahandideh-Kazempour, S., Kudlacek, S., Graninger, W., Willvonseder, R., Pietschmann, P. (1996). "The effect of age on the transendothelial migration of human T lymphocytes." Scandinavian Journal of Immunology **44**: 530-534.
- Struve, J., Aronsson, B., Frenning, B., Granath, F., Sydow, M., v. Weiland, O. (1992). "Intramuscular vs intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine: a comparison of response rates and analysis of factors influencing the antibody response." Scandinavian Journal of infectious diseases **24**: 423-429.
- Svenningsson, A., Hansson, G.K., Andersen, O., Anderson, R., Patarroyo, M., Sten, S. (1993). "Adhesion molecule expression on cerebrospinal fluid T lymphocytes: evidence for common recruitment mechanisms in multiple sclerosis, aseptic meningitis and normal controls." Annals of Neurology **34**: 155-161.
- Sweet, R. L., Blankfort-Doyle, M., Robbie, M.O., Schacter, J. (1986). "The occurrence of chlamydial and gonococcal salpingitis during the menstrual cycle." Journal of the American Medical Association, **255**: 2062-2064.
- Syvälathi, E., Eskola, J., Runskanen, O., et al. (1985). "Nonsuppression of cortisol in depression and immune function." Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry **9**: 413-22.
- Tarazona, R., Gonzales-Gracia, A., Zamzami, N., Marchetti, P., Frechin, N., Gonzalo, JA., RuizGayo, M., van Rooijen, N., Martinez, C., Kroemer, G., (1995). "Chlorpromazin amplifies macrophage-dependent Il-10 production in vivo." Journal of Immunology, **154**: 861-70.

- Taylor, G. R., Crow, T.J. (1986). "Viruses in human brains." Psychological Medicine **16**: 289-295.
- Timonen, T. (1997). "Natural killer cells: endothelial interactions, migration and target recognition." Journal of Leukocyte Biology **62**: 693-701.
- Torrey, E. F., Torrey, B.B., Peterson, M.R. (1977). "Seasonality of schizophrenic births in the United States." Archives of General Psychiatry **34**: 1065-1070.
- Torrey, E. F., Peterson, M.R., Brannon, W.L. (1978). "Immunoglobulins and viral antibodies in psychiatric patients." British Journal of Psychiatry **132**: 342-348.
- Torrey, E. F., Yolken, R.Rh., Winfrey, C.J. (1982). "Cytomegalovirus antibody in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients detected by enzyme immunoassay." Science **216**: 892-894.
- Torrey, E. F. (1987). "Prevalence studies of schizophrenia." British Journal of Psychiatry **150**: 598-608.
- Töndury (1987). "Nervensystem, Sinnesorgane." Rauber/Kopsch, Anatomie des Menschen, Bd. 3.
- Trinchieri, G. (1989). "Biology of natural killer cells." Advances in Immunology **47**: 187-376.
- Tsai, S. C., Heppner, G.H. (1994). "Immunoendocrine mechanisms in mammary tumor progression: direct prolactin modulation of peripheral and preneoplastic hyperplastic-alveolar-nodule-infiltrating lymphocytes." Cancer Immunology, Immunotherapy **39**: 291-298.
- Ullmann, H., Kühn, I. (1988). "Varizellen-Zoster-Virus-infektion des ZNS mit herzhobisch und schizophren wirkender Symptomatik." Nervenarzt **59**: 113-117.
- van Dam, A. P. (1991). "Diagnosis and pathogenesis of CNS lupus." Rheumatology International **11**: 1-11.
- Walrand, S., Moreau, K., Caldfe, F., Tridon, A., Chassagne, J., Portefaix, G., Cynober, L., Beaufrère, B., Vasson, M-P., Boirie, Y. (2001). "Specific and nonspecific immune responses to fasting and refeeding differ in healthy young adult and elderly persons." American Journal of Clinical Nutrition **74**: 670-8.
- Wang, E. C., Borysiewicz, L.K. (1995). "The role of CD8+, CD57+ cells in human cytomegalovirus and other viral infections." Scandinavian Journal of Infective Diseases Supplement **99**: 69-77.
- Watts, R. G., Wright, J.L., Atkinson, L.L., Merchant, R.E. (1989). "Histopathological and blood-brain barrier changes in rats induced by an intracerebral injection of human recombinant interleukin-2." Neurosurgery **25**: 202-208.
- Won, S. J., Chuang, Y.C., Huang, W.T., Liu, M.T., (1995). "Suppression of natural killer cell activity in mouse spleen lymphocytes by several dopamine receptor antagonists." Experientia **51**: 343-8.
- Yamaguchi, K., Sawada, T., Naraki, T., Igata, Yi.R., Shiraki, H., Horii, Y., Ishii, T., Ikeda, K., Asou, N., Okabe, H., Mochizuki, M., Takahashi, K., Yamada, S., Kubo, K., Yashiki, S., Waltrip, R.W. (1999). "Detection of borna disease virus-reactive antibodies from patients with psychiatric disorders and from horses by electrochemiluminescence immunoassay." Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology **6**: 696-700.
- Yang, Z. W., Chengappa, N.R., shurin, G., Brar, J.S., Rabin, B.S., Gubbi, A.V., Ganguli, R. (1994). "An association between anti-hippocampal antibody concentration and lymphocyte production of IL-2 in patients with schizophrenia." Psychological Medicine **24**: 449-455.
- Yednock, T. A., Cannon, C., Fritz, L.C., Sanchez-Madrid, F., Steinman, L., Karin, L. (1992). "Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against  $\alpha 4\beta 1$  integrin." Nature **356**: 63-66.
- Yokoyama, W. M., Plougastel, F.M. (2003). "Immune functions encoded by the natural killer gene complex." Immunology **3(4)**: 304-16.
- Yovel, G., Sirota, P., Mazeh, D., Shakhar, G., Rosenne, E., Ben-Eliyahu, S., (2000). "Higher natural killer cell

activity in schizophrenic patients: The impact of serum factors, medication and smoking." Brain, behavior and immunity **14**: 153-169.

Yusuf-Makagiansar, H., Anderson, M.E., Yakovleva, T.V., Murray, J.S., Siahaan, T.J. (2002). "Inhibition of LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 as a therapeutic approach to inflammation and autoimmune diseases." Medicinal Research Reviews **22**(2): 146-167.

Zamvil, S. S., Steinmann, L. (1990). "The T lymphocyte in experimental allergic encephalomyelitis." Annual Review of Immunology **8**: 579-621.

Zinetti, M., Galli, G., Demitri, MT., Fantuzzi, G., Minto, M., Ghezzi, P., Alzani, R., Cozzi, E., Fratelli, M., (1995). "Chlorpromazine inhibits tumour necrosis factor synthesis and cytotoxicity in vitro." Immunology **86**: 416-21.

Zorrilla, E. P., Cannon, T.D., Kessler, J., Gur, R.E. (1998). "Leukocyte differentials predict shortterm clinical outcome following antipsychotic treatment in schizophrenia." Biological Psychiatry **43**: 887-896.

Zorrilla, E. P., Luborsky, L., McKay, J.R., Rosenthal, R., Houldin, A., Tax, A., McCorkle, R., Seligman, D.A., Schmidt, K., (2001). "The relationship of depression and stressors to immunological assays: A meta-analytic review." Brain, Behavior and Immunity **15**: 199-226.

Zucker, S., Zarrabi, HM., Schubach, WH., Varma, A., Derman, R., Lysik, RM., Habicht, G., Seitz, PM., (1990). "Chlorpromazine-induced immunopathy: progressive increase in serum IgM." Medicine (Baltimore) **69**: 92-100.

## Anhang:

### Patienten ohne Schrankenstörung:

Erkr	Klinik	Alter	Sex	CD45RO+/ 4+ bzw 8+	CD11a+/4+ bzw 8+	CD49d+/4+ bzw 8+	Antipsychotische Medikation
depressive Störung (F31.3)	1	67	w	+	+	+	Doxepin 0-0-0-200mg; Lithium 200-0-0-0mg;
Depressive Reaktion (posttraumatische Belastungsstörung) (F 43.2)	1	38	w	+	+	+	
schw. depr. Episode m. psychot. Symptomen (F32.3)	1	77	m	+	+	+	Paroxetin 10-0-0-0mg;
mittelgradige depressive Störung (E 31.1)	1	75	m	+			
schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F 32.3)	1	59	m	+		+	
mittelgradige depressive Episode (F 32.1)	1	31	m	+	+	+	Perazin 0-0-0-25mg
endogene Depression (F33.2)	2	21	w	+	+	+	
depressives Syndrom (F32.9) **	2	49	w	+	+	+	
schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F 32.2)	1	32	m	+	+	+	Paroxetin 20-0-0-0mg;
depressive Episode (F32.9)	1	63	w	+	+	+	Risperidon 0-0-0-2mg
depressive Störung (F32.9)	1	59	w	+	+	+	
depressive Störung (F32.9)	1	76	m	+	+	+	Amitriptylin 0-0-25-50mg;
endogene Depression (F33.2)	1	76	w	+	+	+	
paranoide Depression (F32.3) **	1	59	w	+	+	+	
schwere depressive Episode mit psychot. Symptomatik (F32.3)	1	18	w	+	+	+	Benperidol 10-10-10-10mg;
Depression (F32.9)	1	58	w	+	+	+	Risperidon 2-2-0-0mg; Paroxetin 20-10-0-0mg; Biperiden 0-0-1-0mg
Depression (F32.9)	1	59	w	+		+	
mittelgradige depressive Episode (F32.1)	1	59	m	+	+	+	
schwere depressive Episode (F32.2)	1	43	m	+	+		Amitriptylin 0-0-75-150mg; Lorazepam 0,5-0-0-0,5mg; Risperidon 0-0-0-2mg; Lithium 0-0-0-536mg Olanzapin 5-0-5-0mg; Lithium 200-0-0-0mg
ängstlich-depressives (F32.9) und paranoides Syndrom (F22.0) **	1	75	m	+	+	+	
depressives Syndrom mit Zwangsstörung (F42.9)	2	57	w	+	+	+	
Anpassungsstörung mit längerer depressiver Reaktion (F43.2) **	1	34	m	+			
Angst - und depressive Störung gemischt (F41.2)	1	54	m	+		+	Doxepin 25-25-25-75mg;
Manie mit psychotischen Symptomen (F 30.2)	1	42	m	+		+	
schizoaffektive Psychose (F 25.0)	1	36	w	+	+	+	Carbamazepin 300-0-0-300mg
chonische paranoide Schizophrenie (F 20.0)	1	61	w	+	+	+	Amitriptylin 25-25-25-0mg
katatone Schizophrenie (F 25.2)	1	33	w	+	+	+	Flupentixol 0-0-0-0,5mg; Amitriptylin 0-0-25-75mg; Doxepin 25-25-0-50mg;
schizoaffektive Störung (F25.0)	1	56	m	+	+	+	Haloperidol 3-0-0-4mg Haloperidol 5-0-0-10mg; Biperiden 2-0-0-0mg
akute schizophrene Episode (F 23.2)	1	53	w	+	+	+	
schizoaffektive Psychose (F 25.1)	1	51	m	+	+	+	
hebephrene Schizophrenie (F 20.1) **	1	21	m	+		+	
schizotype Störung (F 21)	1	22	m	+	+	+	Olanzapin 10-0-10-0mg; Doxepin 0-0-0-75mg; Paroxetin 20-0-0-0mg Risperidon 2-0-2-2mg
Schizophrene Episode (F23.2) **	1	25	m	+	+	+	
paranoide Schizophrenie (F 20.0)	1	28	m	+	+	+	Flupentixol 5-0-0-5mg
paranoide Schizophrenie (F20.0)	1	19	m	+	+	+	Risperidon 2-0-0-2mg; Biperiden 4-0-0-0mg
Schizophrenia simplex (F 20.6)	1	34	m	+	+	+	Paroxetin 30-0-0-0mg; Olanzapin 5-0-0-0mg; Trimipramin 30-0-0-0mg
schizophrene Psychose (F20.9)	1	55	m	+	+	+	
paranoid-halluzinatorische Psychose (F 22.0)	1	34	m	+	+	+	
paranoide Schizophrenie (F20.0)	1	61	w	+	+	+	Oxazepam 0-0-0-5mg; Biperiden 4-0-0-0mg;
schizophrene Psychose (F 20.9)	1	30	w	+	+	+	
schizophrene Psychose (F 20.9)	1	23	m	+	+	+	
Schizophrenia simplex (F 20.6)	1	36	m	+	+	+	
paranoide Schizophrenie (F20.0)	1	51	w	+	+	+	Biperiden 1-1-0-0mg; Clozapin 12,5-12,5-12,5mg

Erkr	Klinik	Alter	Sex	CD45RO+/ 4+ bzw 8+	CD11a+/4+ bzw 8+	CD49d+/4+ bzw 8+	Antipsychotische Medikation
paranoide Psychose (F22.0)	1	45	w	+	+	+	
paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (F20.0)	1	33	w	+	+	+	Amitriptylin 0-0-0-25mg;
schizophrene Psychose (F20.9)	1	33	w	+	+	+	
parnoide Schizophrenie (F20.0)	1	29	m	+	+	+	Clozapin 0.12,5-0-0mg
parnoide Schizophrenie (F20.0)	1	60	w	+	+	+	Risperidon 0-0-3-6mg, Biperiden 1-0-0-0
paranoide Schizophrenie (F20.0)	1	24	m	+	+	+	
hebephrene Schizophrenie (F20.1) **	1	23	m	+	+	+	
schizophrene Psychose (F20.9)	1	21	m	+	+	+	
Schizophrenie (F20.9) DD: endogene Depression (F33.2) **	1	45	w	+	+	+	
Borderline (F60.3)	1	30	w	+		+	
Borderline Störung (F60.3)	1	26	w	+	+	+	Imipramin 50-50-25-0
Spannungskopfschmerz (G44.2)	2	67	w	+	+	+	
Migräne ohne Aura (G43.0)	2	53	w	+	+	+	
Kopfschmerz (R51)	2	56	w	+	+	+	
Kopfschmerz (R51)	2	67	w	+	+	+	
chron. Spannungskopfschmerz (G44.2)	2	54	m	+	+	+	
Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz (G44.2)	2	26	w	+	+		
Enzephalomyelitis disseminata (G35)	2	22	m	+	+	+	
Entzündliche ZNS-Erkrankung (Erstmanifestation einer Encephalomyelitis disseminata (G35))	2	32	m	+	+	+	
Multiple Sklerose (G35)	2	28	m	+	+	+	
kombinierte Persönlichkeitsstörung (F 61)	1	25	m	+	+	+	
artifizielle Störung (Münchhausen-Syndrom) (F 68.1)	1	31	m	+	+	+	
org. Persönlichkeitsstörung (F07.0)	1	24	w	+	+	+	
Angststörung (F 41.1), Ticstörung (F 95.1)	1	51	m	+	+	+	
Dysthymia (F 34.1)	1	61	m	+	+	+	
Agoraphobie (F40) mit Panikattacken (F41.0)	1	30	w	+	+	+	Doxepin 0-25-25-50mg
vaskuläre Demenz (F01.9)	1	75	m	+	+	+	
Benzodiazepinabhängigkeit (F13.2)	1	60	w	+	+	+	Perazin 0-100-0-100mg; Diazepam 8-0-0-8 mg Perazin 0-50-50-50mg; Haloperidol 2,5-0-2,5-0mg;
unklare Diagnose	1	48	w	+	+	+	
Kleinhirntaxie unklarer Genese (R27.0)	2	57	w	+	+	+	
Tic Syndrom (F95.2)	2	39	w	+	+	+	
phobischen Schwankschwindel (F45.8)	2	26	m	+	+	+	
Demenz unklarer Genese (F03)	2	43	w	+	+	+	
Bandscheibenprotrusion (M51.2)	2	41	w	+	+	+	
unklare Gelenkschwellung (M25.4)	2	49	m	+	+	+	
Polyneuropathie unklarer Genese (G62.9)	2	61	m	+	+	+	
entzündliche ZNS-Erkrankung (G04.9)	2	47	w	+	+	+	
larvierte Depression (F32.8)	2	42	w	+	+	+	
Karpaltunnelsyndrom (G56.0)	2	33	m	+	+	+	
Schwindel (R42)	2	31	m	+		+	
Restless legs Syndrom (R25.8)	2	66	w	+	+	+	
cerebrale Mikroangiopathie (E14.5)	2	58	w	+	+	+	
Wurzelläsion (G54.4)	2	63	w	+	+	+	
Parkinson-Syndrom (G21.1)	2	50	m	+	+	+	
Z.n. Lyme-Arthritis (A69.2)	2	57	m	+		+	
inkomplette idiopathische Facialisparesie rechts (G51.0)	2	44	m	+		+	
Kribbelparästhesie (R20.2)	2	49	w	+		+	
Ausschluß Neuroborreliose	2	28	m	+	+	+	
rezidiv. Sensibilitätsstörungen unklarer Ätiologie (R20.8)	2	33	w	+	+	+	
Panikattacken (F41.0)	2	30	w	+	+	+	
funktionelle Sensibilitätsstörung psychischen Ursprungs (R20.8)	2	16	w	+	+	+	
entzündliches Liquorsyndrom unklarer Ätiologie (R83.9)	2	29	m	+	+	+	
rezidiv. cerbrale Ischämien in versch. Gefäßversorgungsgebieten (I 63.9)	2	67	m	+	+	+	

Erkr	Klinik	Alter	Sex	CD45RO+/ 4+ bzw 8+	CD11a+/4+ bzw 8+	CD49d+/4+ bzw 8+	Antipsychotische Medikation
Tendovaginitis (M65.9)	2	59	m	+	+	+	
somatoforme Störung (F45.9)	2	29	m	+	+	+	
Hypokinetisch-rigides Syndrom unklarer Ätiologie (G23.8)	2	59	m	+	+	+	
Anpassungsstörung mit längerer depressiver Reaktion (F43.2)	1	34	m	+	+	+	Paroxetin 30-0-0- 0mg;Risperidon 0-0-0-1mg
unklare Diagnose	1	25	m	+	+	+	
Korsakow Syndrom (F10.6)	1	63	m	+	+	+	
akute Belastungssituation (F43.0)	1	22	m	+	+	+	
Fibromyalgiesyndrom (M79.0)	2	41	w	+	+	+	
unklare Diagnose	1	30	w	+	+	+	
Depersonalisationsstörung (F 48.1)	1	32	m	+	+	+	
paranoide Psychose (F22.0)	1	31	m	+		+	
Kontrollzwänge, Gedankenzwänge (F42.2)	1	61	w	+	+	+	

### Patienten mit Schrankenstörung:

Erkr	Klinik	Alter	Sex	CD45RO+/ 4+ bzw 8+	CD11a+/4+ bzw 8+	CD49d+/4+ bzw 8+	Antipsychotische Medikation
schwere depressive Episode (F 32.2)	1	50	m	+		+	
depressive Störung (F32.9)	1	68	w	+	+	+	Nortriptylin 50-25-0-0; Lorazepam 0,25-0,25-0,25- 0,25mg; Amitriptylin 10-0-0- 0mg
organische depressive Störung (F32.9)	1	53	w	+	+	+	Protiphendyl
depressives Syndrom (F32.9)	1	54	m	+	+	+	
Depression (F32.9)	1	51	m	+	+	+	
depressive Störung (F32.9)	1	37	m	+	+	+	Amitriptylin 25-25-50-75; Lithium 400-0-800-0mg
rezidiv. depressive Störung (F33.2)	1	62	w	+	+	+	Paroxetin 20-0-0- 0mg;Doxepin 0-0-0-25; Doxepin 25-0-0-100; Olanzapin 5-0-0-5mg;
Depression (F32.9)	1	60	m	+	+	+	
paranoide Depression (F32.3) **	1	52	m	+	+	+	
manische Episode bei bipolaraffektiver Störung (31.1)	1	45	m	+	+	+	Perazin 25-0-0-75; Lithium 600-0-600-0mg;
Schizophrenia simplex (F20.6)	1	47	m	+	+	+	
paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (F 20.0)	1	24	m	+	+	+	
paranoide Schizophrenie (F20.0)	1	40	m	+	+	+	Perazin 75-50-100-100
Hebephrene Schizophrenie (F 20.1)	1	17	m	+	+	+	
schizophrene Psychose (F 20.9) **	1	41	m	+	+	+	
paranoide Schizophrenie (F20.0)	1	49	m	+	+	+	Clozapin 0-0-100-200,
akute schizophrene Störung (F23.2)	1	20	m	+	+	+	Clozapin 12,5-0-12,5-0;
paranoide Schizophrenie (F20.0)	1	54	m	+	+	+	
basiläre Migräne, Migräne mit Aura (G43.1)	2	32	m	+	+	+	
demyelinisierendes Polyneuropathiesyndrom (G37.9)	2	58	m	+		+	
Polyneuropathie (G62.9)	2	67	m	+	+	+	
schwere zerebrale Makroangiopathie (F 01.0)	1	47	m	+	+	+	
unklare Diagnose	1	45	m	+	+	+	
demyelinisierende Polyneuropathie (G37.9)	2	64	m	+	+	+	
unklares Schmerzsyndrom (R52.9)	2	43	w	+	+	+	
akuter Lumbago (M54.5)	2	56	m	+	+	+	

**Danksagung:**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Müller für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung während der Arbeit. Weiterhin bedanke ich mich bei Prof. Riethmüller für die Möglichkeit den praktischen Teil der Arbeit am Institut für Immunologie durchzuführen. Besonderer Dank gebührt auch Herrn PD Dr. Gruber für die Einführung in die praktische Laborarbeit und die Unterstützung während der Arbeit. Immer wieder fand er Zeit schwierige Abschnitte durchzusprechen und neue Anregungen zu geben.

Vielen Dank auch an Dr. Riedel für die Hilfe bei der Materialbeschaffung und die organisatorische Unterstützung.

Vielen Dank sämtlichen weiteren Mitarbeitern der Psychiatrischen Klinik der LMU, den Mitarbeitern der Neurochemischer Abteilung, allen voran Prof. Ackenheil, und den Mitarbeitern der Neurologischen Klinik der LMU die am Gelingen der Arbeit beteiligt waren.

## Lebenslauf:

Martin Breckner  
Ländestr. 3

85354 Freising

geboren am 30.01.1973 in München.

1979 - 1983	Grundschule in Lohhof
1983 - 1992	Gymnasium in Unterschleißheim, Sommer 92 Abitur
1992 - 1993	Zivildienst in Behindertentagesstätte
Nov. 93	Beginn des Medizinstudiums an der LMU
Herbst 95	Physikum
Herbst 96	1. Staatsexamen
Frühjahr 99	2. Staatsexamen
Frühjahr 00	3. Staatsexamen (05.06.00)
01.07.00-31.12.01	AIP in der Medizinischen Klinik II im Klinikum Landshut
seit 01.01.02	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Anatomischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München



